

**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**

**Les virus Influenza et leurs implications**

**Présenté par : HABACHI Nazim**  
**Soutenu le : JUIN 2006**

**Le jury**

**Président : Dr. ADEL, A, chargée de cours à l'ENV**  
**Promoteur : Dr. AIT OUDHIA, maître assistant à l'ENV**  
**Examineur : Dr. REGAM, chargé de cours à l'ENV.**  
**Examinatrice : Dr. GOUCEM, chargé de cours à l'ENV.**

**Année universitaire : 2005/2006**



# **Remerciements**

 Je remercie vivement ma promotrice **Dr. AIT OUDHIA Khatima** pour tout le soutien qu'elle m'a apporté tout au long de l'année pour la mise en œuvre de ce mémoire.

 Mes sincères remerciements vont à :

- Madame **ADEL** pour m'avoir fait l'honneur de présider le Jury de ma soutenance.
- Monsieur **GOUCEM** et Monsieur **REGAM** pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce mémoire.

 Ma reconnaissance s'adresse à Mr le Professeur **GUEZLANE**, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire et à Mme **CHAHED**, Directrice des études.

 Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Monsieur **TOUDJINE** pour ses conseils riches d'expériences et toute les personnes du cabinet **TAGAST**.

 Je tiens aussi à exprimer ma reconnaissance à tout le personnel de l'ENV et plus précisément à la famille **ABED**.

# **Dédicaces**

Ce travail de longue haleine est dédié à tous ceux qui ont contribué à son élaboration par leur encouragements particulièrement à :

 Mes très chers parents pour leur vaillante éducation et leur sacrifice, n'importe quel mot serai moindre par rapport à leurs place dans mon cœur.

 A mes deux chers frères que j'adore plus que tous.

 A mes grands parents.

 A tous mes ami(e) s, considérés comme frère et sœurs, et ma petite soeur

 A tous le personnel de l'Ecole National Vétérinaire.

## **Résumé en français**

# **TABLEAU DES MATIERES**

|                                                                                     |                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|    | <b>REMERCIEMENTS .....I</b>            |
|    | <b>DEDICACES .....II</b>               |
|    | <b>RESUME EN FRANÇAIS .....III</b>     |
|   | <b>SOMMAIRE ..... IV</b>               |
|  | <b>LISTES DES FIGURES .....XIII</b>    |
|  | <b>LISTES DES TABLEAUX.....XIV</b>     |
|  | <b>LISTES DES ABREVIATIONS .....XV</b> |
|  | <b>INTRODUCTION .....1</b>             |
|  | <b>REFERENCES.....108</b>              |
|  | <b>ANNEXES</b>                         |
|  | <b>RESUME EN ANGLAIS ET ARABE</b>      |

# **SOMMAIRE**

|                                                                                                      |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|  INTRODUCTION ..... | 1 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

|                                                   |   |
|---------------------------------------------------|---|
| <b><u>CHAPITRE I : INFECTION VIRALE</u></b> ..... | 4 |
|---------------------------------------------------|---|

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| <b>I. LES VIRUS INFLUENZA</b> .....                  | 5  |
| 1.1. Position et taxonomie .....                     | 5  |
| I.2. Nomenclature .....                              | 5  |
| I.3. Classification .....                            | 6  |
| I.3.1. Les virus A.....                              | 6  |
| I.3.1.1. Les virus A .....                           | 6  |
| I.3.1.2. Le virus B.....                             | 7  |
| I.3.1.3. Le virus C .....                            | 7  |
| I.4. Viabilité .....                                 | 7  |
| I.5. Caractères des virus A.....                     | 8  |
| I.5.1. Composition chimique .....                    | 11 |
| I.5.1. Les spicules glycoprotéiques .....            | 11 |
| I.5.1.1. Les spicules « hémagglutinants » .....      | 12 |
| I.5.1.2. Les spicules « neuraminidase ».....         | 13 |
| I.5.1.3. Les protéines M1 et M2 .....                | 14 |
| I.5.1.4. Les nucléoprotéines (NP).....               | 14 |
| I.5.1.5. Les protéines acides (PA).....              | 15 |
| I.5.1.6. La protéine NS2 .....                       | 15 |
| I.5.2. Fonction des constituants du virion .....     | 15 |
| I.5.2.1. Affinité du virus vis-à-vis de l'hôte ..... | 15 |
| I.5.2.1.1. L'hémagglutinine .....                    | 15 |
| I.5.2.1.2. La neuraminidase .....                    | 17 |
| I.5.2.1.3. Les protéines internes .....              | 18 |

|             |                                                                                    |           |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I.5.2.1.    | Virulence .....                                                                    | 19        |
| I.5.2.1.1.  | Le rôle des protéines HA et NA.....                                                | 19        |
| I.5.2.1.2.  | Le rôle des polymérases virales.....                                               | 20        |
| I.5.2.1.3.  | Le rôle des polymérases virales.....                                               | 21        |
| I.5.2.1.4.  | Le rôle de la protéine NS1.....                                                    | 22        |
| I.5.2.1.5.  | Le pouvoir apoptotique des virus influenza A .....                                 | 22        |
| I.5.4.      | Hôtes principaux.....                                                              | 24        |
| I.5.5.      | Déterminants moléculaires viraux de la spécificité d'hôte.....                     | 26        |
| I.5.5.1.    | Déterminants liés à la reconnaissance et à l'hydrolyse du récepteur cellulaire.... | 26        |
| I.5.5.2.    | Déterminants liés aux protéines du complexe de réplication.....                    | 27        |
| .           |                                                                                    |           |
| <b>II.</b>  | <b>PATHOGENIE .....</b>                                                            | <b>27</b> |
| II.1.       | Mécanismes supposés de franchissement de la barrière d'espèce.....                 | 27        |
| II.1.1.     | Multiplication.....                                                                | 27        |
| II.1.1.1.   | Fixation .....                                                                     | 27        |
| II.1.1.2.   | Pénétration .....                                                                  | 28        |
| II.1.1.3.   | Éclipse .....                                                                      | 28        |
| II.1.1.3.1. | Transcription des messagers.....                                                   | 28        |
| II.1.1.3.2. | Réplication du génome.....                                                         | 29        |
| II.1.1.4.   | Assemblage .....                                                                   | 30        |
| II.2.       | Déterminants moléculaires viraux de la virulence.....                              | 30        |
| II.2.1.     | Chez l'homme.....                                                                  | 30        |
| II.2.2.     | Chez les oiseaux.....                                                              | 30        |
| II.3.       | Mécanismes de variation génétique des virus influenza A.....                       | 32        |
| II.3.1.     | Mutations ponctuelles « drift ».....                                               | 32        |
| II.3.1.1.   | Importance chez les virus influenza A humains.....                                 | 32        |
| II.3.1.2.   | Importance chez les virus influenza A aviaires.....                                | 33        |
| II.3.2.     | Réassortiment génétique « shift ».....                                             | 34        |

## **CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE DES VIRUS DE TYPE A.....37**

### **I. EPIDEMIOLOGIE, ASPECTS CLINIQUES ET CONTROLE DE LAGRIPPE A VIRUS A.....38**

|            |                                                                                                                              |    |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I.1.       | L'évaluation du risque d'introduction sur le territoire national par l'avifaune de virus Influenza hautement pathogènes..... | 38 |
| I.1.1.     | Origine géographique des oiseaux hivernants en Algérie.....                                                                  | 39 |
| I.1.1.1.   | Considérations générales sur les voies migratoires dans la zone paléarctique.....                                            | 39 |
| I.1.1.2.   | Voies migratoires des anatidés entre le sud ouest.....                                                                       | 41 |
| I.1.1.2.1. | La Sarcelle d'hiver (Anas crecca).....                                                                                       | 41 |
| I.1.1.2.3. | Le canard siffleur (Anas penelope).....                                                                                      | 41 |
| I.1.1.2.3. | Le fuligule milouin (Aythia ferina).....                                                                                     | 41 |
| I.1.1.2.4. | Le fuligule morillon (Aythia fuligula).....                                                                                  | 41 |
| I.1.1.3.   | Conclusion.....                                                                                                              | 43 |
| I.2.       | Epidémiologie de la grippe humaine.....                                                                                      | 43 |
| I.2.1.     | Formes épidémiques et saisonnalité.....                                                                                      | 44 |
| I.2.1.1.   | Saisonnalité.....                                                                                                            | 44 |
| I.2.1.2.   | Pandémies.....                                                                                                               | 44 |
| I.2.1.3.   | Epidémies.....                                                                                                               | 45 |
| I.2.1.4.   | Cas isolés sporadiques et foyers épidémiques.....                                                                            | 46 |
| I.3.       | Aspects cliniques et éléments d'épidémiologie des infections aviaires à virus influenza A.....                               | 47 |
| I.3.1.     | Aspects cliniques.....                                                                                                       | 47 |
| I.3.1.1.   | Symptômes .....                                                                                                              | 47 |
| I.3.1.2.   | Lésions .....                                                                                                                | 51 |
| I.4.       | Eléments d'épidémiologie descriptive : espèces aviaires potentiellement à l'origine d'influenza virus.....                   | 52 |
| I.4.1.     | Espèces aviaires sauvages.....                                                                                               | 52 |
| I.4.1.1.   | Prévalence des infections par les influenza virus aviaires chez les oiseaux sauvages.....                                    | 52 |
| I.4.2.     | Oiseaux de compagnie.....                                                                                                    | 54 |

|             |                                                                                                                |           |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I.4.2.1.    | Prévalence des infections par les influenza virus aviaires chez les oiseaux de compagnie et/ou d'ornement..... | 54        |
| I.4.3.      | Volailles d'élevage.....                                                                                       | 54        |
| I.4.3.1.    | Prévalence des infections par les influenza virus aviaires chez les volailles d'élevage.....                   | 54        |
| I.4.3.1.1.  | Episodes à influenza virus aviaires hautement pathogènes.....                                                  | 55        |
| I.4.3.1.2.  | Infections par l'influenza virus aviaires non hautement pathogène.....                                         | 55        |
| I.5.        | Eléments d'épidémiologie analytique.....                                                                       | 55        |
| I.5.1.      | Matières virulentes et transmission.....                                                                       | 55        |
| I.5.2.      | Durée d'excrétion.....                                                                                         | 56        |
| I.5.3.      | Prévalence des influenza virus au sein des lots infectés.....                                                  | 57        |
| <b>II.</b>  | <b>TRANSMISSION DES VIRUS AVIAIRES .....</b>                                                                   | <b>57</b> |
| II.1.       | Transmission interhumaine.....                                                                                 | 57        |
| II.1.2.     | Transmission du virus des mammifères à l'homme.....                                                            | 58        |
| II.1.3.     | Transmission du virus des oiseaux à l'homme.....                                                               | 60        |
| II.1.3.1.   | Transmission ponctuelle indirecte et directe de virus aviaires.....                                            | 60        |
| II.1.3.2.   | Transmission directe de virus aviaires à l'homme dans le contexte de la crainte d'un début de pandémie .....   | 61        |
| II.1.3.2.1. | Episode dit de la grippe du poulet à virus A(H5N1) au deuxième semestre 1997.....                              | 61        |
| II.1.3.2.2. | Infection avec expression symptomatique grippale à virus H9N2 .....                                            | 63        |
| II.1.3.3.   | Traces sérologiques de contact entre humains et virus aviaires.....                                            | 63        |
| II.1.3.4.   | Conclusion sur la transmission du virus des oiseaux à l'homme.....                                             | 64        |
| II.1.4.     | Exposition de l'homme aux virus influenza A aviaires.....                                                      | 64        |
| II.1.4.1.   | Matières potentiellement virulentes et dose infectieuse pour l'homme.....                                      | 64        |
| II.1.4.1.1. | Sécrétions respiratoires et contenu digestif des oiseaux infectés.....                                         | 65        |
| II.1.4.1.2. | Tissus et phanères dérivés d'animaux infectés.....                                                             | 65        |
| II.1.4.2.   | Populations humaines potentiellement exposées.....                                                             | 66        |
| II.1.4.2.1. | Populations humaines au contact d'oiseaux sauvages.....                                                        | 66        |
| II.1.4.2.2. | Populations humaines au contact d'oiseaux d'ornement.....                                                      | 66        |
| II.1.4.2.3. | Populations humaines au contact d'oiseaux d'élevage.....                                                       | 67        |
| II.2.       | Aspects cliniques et diagnostiques - Traitement .....                                                          | 68        |

|             |                                                         |    |
|-------------|---------------------------------------------------------|----|
| II.2.1.     | La symptomatologie.....                                 | 68 |
| II.2.1.1.   | Les infections à virus influenza A.....                 | 68 |
| II.2.1.1.1. | Les infections à virus influenza A (H5N1).....          | 68 |
| II.2.1.1.2. | Les infections à virus influenza A (H7) .....           | 70 |
| II.2.1.1.3. | Les infections à virus influenza A (H9N2) .....         | 70 |
| II.2.1.1.2. | Les infections à virus influenza A (H7) .....           | 71 |
| II.2.1.1.3. | Les infections à virus influenza A (H9N2) .....         | 71 |
| II.2.1.2.   | Les signes paracliniques .....                          | 72 |
| II.2.1.3.   | Complications.....                                      | 73 |
| II.2.1.3.1. | Complications pulmonaires.....                          | 73 |
| II.2.1.3.2. | Aggravation des maladies chroniques sous jacentes.....  | 73 |
| II.3.2.     | Le diagnostic .....                                     | 74 |
| II.3.2.1.   | Diagnostic clinique.....                                | 74 |
| II.3.2.2.   | Diagnostic biologique (de Jong and Hien 2006 [52])..... | 75 |
| II.3.2.2.1. | Le diagnostic direct .....                              | 75 |
| II.3.2.2.2. | Le diagnostic indirect.....                             | 78 |
| II.3.3.     | Diagnostic différentiel.....                            | 79 |

## **CHAPITRE 03 : TRAITEMENT, LUTTE ET RECOMMANDATIONS...80**

### **I. TRAITEMEN.....80**

I.1. II.3.3.1. Les antiviraux .....81

I.2. II.3.3.2. Les traitements associés .....88

I.3. II.3.3.3. Perspectives thérapeutiques .....88

### **II. Prévention .....90**

II.1. Prévention chez l'homme .....90

II.1.1. Les vaccins .....90

II.1.2. Les anti-viraux.....103

### **III. ÉVALUATION DU RISQUE DE PANDÉMIE DE GRIPPE ET ÉTAT DE PRÉPARATION EN AFRIQUE.....105**

III.1. Recherche et mise au point de vaccins : situation actuelle.....106

III.2. Rôle des antiviraux au cours d'une pandémie.....107

III.3. Rôle des interventions non pharmaceutiques dans la réduction de la transmission et de la propagation.....109

III.3.1. Phase 3 (phase actuelle).....109

III.3.2. Phases 4 et 5 .....109

III.3.3.1. Phase 6 : pandémie déclarée (sans que tous les pays soient touchés).....110

III.3.3.2. Phase 6 : propagation de la pandémie (lorsque tous les pays sont touchés).....111

III.4. Actions prioritaires recommandées pour les pays africains.....112

III.4.1. Etablissement de liens solides de coopération entre les divers secteurs.....112

III.4.2. Extension du rôle des organismes de coordination nationaux existants afin de couvrir les pandémies de grippe.....113

III.4.3. Renforcement des capacités des systèmes de surveillance en vue du dépistage

|             |                                                                                                                 |            |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|             | des cas et d'une riposte rapide.....                                                                            | 113        |
| III.4.4.    | Élaboration de stratégies pour une communication rapide de l'information<br>au public et aux médias.....        | 113        |
| <b>IV.</b>  | <b>EVALUATION DU RISQUE DE PANDEMIE DE GRIPPE ET DE<br/>PREPARATION EN ALGERIE .....</b>                        | <b>114</b> |
| IV.1        | Plan National de Préparation à une Pandémie de Grippe Humaine d'Origine<br>Aviaire.....                         | 114        |
| IV.2        | Réseau de surveillance virologique.....                                                                         | 114        |
| IV.2.1.1.   | Mise en place d'un réseau national de surveillance de la grippe aviaire .....                                   | 114        |
| IV.2.1.1.1. | Constitution d'un réseau de médecins sentinelles .....                                                          | 114        |
| IV.2.1.1.2. | Réseau des laboratoires hospitaliers .....                                                                      | 115        |
| IV.2.1.1.3. | Rôle du laboratoire de référence (centre national de référence).....                                            | 115        |
| IV.2.1.1.4. | Réseau vétérinaire .....                                                                                        | 115        |
| IV.3.       | Organisation de l'acheminement des prelevements .....                                                           | 115        |
| IV.4.       | Collecte d'information reseau de surveillance de la grippe INSTITUT<br>PASTEUR D'ALGERIE.....                   | 117        |
| IV.5.       | Surveillance sanitaire et investigation autour des cas.....                                                     | 117        |
| IV.5.1.2.   | Cas probable.....                                                                                               | 117        |
| IV.5.1.3.   | Cas confirmé.....                                                                                               | 117        |
| IV.5.1.4.   | Cas contact.....                                                                                                | 117        |
| IV.5.2.     | Conduite à tenir autour des cas détectés en algérien .....                                                      | 118        |
| IV.6.       | Matériels de protection .....                                                                                   | 118        |
| IV.5.1.     | Tenue .....                                                                                                     | 118        |
| IV.6.2.     | Equipements de protection .....                                                                                 | 119        |
| IV.7.       | Eléments du réseau thérapeutique .....                                                                          | 117        |
| IV.8.       | Plan algérien à une préparation de pandémie de grippe aviaire .....                                             | 117        |
| IV.8.1.     | Période inter pandémique : Phase 1 et 2 .....                                                                   | 117        |
| IV.8.1.1.   | l'Algérie n'est pas touchée.....                                                                                | 117        |
| IV.8.1.2.   | L'Algérie est touchée ou assure une liaison commerciale ou de transport<br>importante avec un pays touché ..... | 118        |
| IV.8.2.     | Période d'alerte pandémique : phase 03 .....                                                                    | 199        |

|           |                                                                                                               |     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| IV.8.2.1. | l'Algérie n'est pas touchée.....                                                                              | 119 |
| IV.8.2.2. | l'Algérie est touchée ou assure une liaison commerciale ou de transport importante avec un pays touché.....   | 119 |
| IV.8.3.   | Période d'alerte pandémique : phase 04.....                                                                   | 119 |
| IV.8.3.1. | L'Algérie n'est pas touchée.....                                                                              | 119 |
| IV.8.3.2. | L'Algérie est touchée ou assure une liaison commerciale ou de transport importante avec un pays touché .....  | 120 |
| IV.8.4.   | Période d'alerte pandémique : phase 05 .....                                                                  | 120 |
| IV.8.4.1. | L'Algérie n'est pas touchée.....                                                                              | 120 |
| IV.8.4.2. | L'Algérie est touchée ou assure une liaison commerciale ou de transport importante avec un pays touché.....   | 120 |
| IV.8.5.   | Période d'alerte pandémique : phase 06.....                                                                   | 121 |
| IV.8.5.1  | L'Algérie n'est pas touchée.....                                                                              | 121 |
| IV.8.5.2. | L'Algérie est touchée ou assure une liaison commerciale ou de transport importante avec un pays touchée ..... | 121 |
| IV.8.6.   | Décrue de la pandémie.....                                                                                    | 122 |
| IV.8.7.   | Retour de la période inter-pandémique.....                                                                    | 122 |
| IV.8.8.   | Mesures de protection et d'hygiène hospitalière.....                                                          | 122 |

## **V. MESURES PROPHYLACTIQUES PRATIQUES AU QUOTIDIEN...123**

|          |                                                                                                                                                                                                                         |     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| V.1.     | Volaille.....                                                                                                                                                                                                           | 123 |
| V.1.1.   | Présence et survie du virus.....                                                                                                                                                                                        | 123 |
| V.1.2.   | Manipulation des volailles avant cuisson.....                                                                                                                                                                           | 123 |
| V.1.2.1. | Zones subissant actuellement des flambées de grippe aviaire chez les Volailles.....                                                                                                                                     | 123 |
| V.1.2.2. | Zones exemptes de flambées épidémiques.....                                                                                                                                                                             | 124 |
| V.1.3.   | Consommation de produits de volaille.....                                                                                                                                                                               | 124 |
| V.2.     | Œufs.....                                                                                                                                                                                                               | 125 |
| V.3.     | Volailles vaccinées.....                                                                                                                                                                                                | 125 |
| VI.      | Bonnes pratiques d'hygiène recommandées pour réduire l'exposition au virus et limiter la propagation par l'intermédiaire de l'alimentation (adapté d'après "Les cinq règles de l'OMS pour une alimentation saine")..... | 126 |

## **LES FIGURES**

- **Figure 01 :** Structure et organisation d'une particule d'influenza virus de type A
- **Figure 02:** Schéma simplifié du virus inzluenza
- **Figure 03:** Schéma simplifié de la réplication des virus a et b dans la cellule respiratoire
- **Figure 04 :** Mécanisme de la recombinaison des virus
- **Figure 05:** Pandémies et épidémies de grippe dans le temps
- **Figure 06 :** Représentation schématique des 6 phases pandémiques
- **Figure 07 :** Carte simplifiée des principales voies migratoires
- **Figure 08 :** Aire derépartition de la sarcelle d'hiver (*Anas crecca*) en Europe et l'Afrique
- **Figure 09 :** Aire de répartition du canard siffleur (*Anas penelope*) en Europe et l'Afrique
- **Figure 10 :** Aire de répartition du Fuligule milouin (*Aythia ferina*) en Europe et l'Afrique
- **Figure 11 :** Aire de répartition du Fuligule morillon (*Aythia fuligula*) en Europe et

l'Afrique

- **Figure 12 :** Carte simplifiée montrant l'impact des oiseaux migrateurs dans la transmission du virus à partir des pays touchés
- **Figure 13 :** Grippe aviaire dans l'Europe
- **Figure 14 :** Limite théorique des 2 populations de Sarcelles d'Hiver en Eurasie occidentale

## **LES TABLEAUX**

- **Tableau 01 :** Segments génomiques des influenza virus de type A et rôle biologique des protéines virales
- **Tableau 02 :** Espèces moléculaires d'hémagglutinines et de neuraminidases chez les influenza virus de type A isolés chez les Mammifères à la suite d'infections naturelles
- **Tableau 03 :** Episodes d'influenza aviaire hautement pathogène recensés dans le monde depuis 1959
- **Tableau 04 :** Espèces aviaires ayant permis l'isolement de virus influenza A
- **Tableau 05 :** Distribution des antigènes de différentes souches de virus influenza dans différents organes de poulet
- **Tableau 06 :** Distribution des antigènes de différentes souches de virus influenza dans différents organes de poulet

## **Liste des abréviations**

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- **Afssa** : Agence française de sécurité sanitaire des aliments
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **ARN** : Acide ribonucléique.
- **ARNm** : Acide ribonucléique messenger.
- **CDC** : Center for Disease Control
- **CES SA** : Comité d'experts spécialisé Santé animale
- **DERNS** : Direction des Etudes sur les Risques Nutritionnels et Sanitaires
- **DGAI** : Direction Générale de l'Alimentation
- **DICC50** : Dose moyenne infectieuse pour 50 % des cultures cellulaires, unité de mesure du titreviral
- **DIE50** : Dose moyenne infectieuse pour 50 % des embryons, unité de mesure du titre viral
- **DLE50** : Dose létale moyenne pour 50 % des embryons, unité de mesure du titre viral
- **ELISA** : Epreuve sérologique d'immunoabsorption à enzyme conjuguée, par extension les anticorps révélés par ce test
- **EOPS** : Exempts d'organismes pathogènes spécifiés
- **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.

- **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
- **HPAI :** Voir IAHP
- **IAFP :** influenza aviaire faiblement pathogène
- **IAHP :** influenza aviaire hautement pathogène
- **IHA :** Test sérologique d'inhibition de l'Hémagglutination Active, par extension, les anticorps révélés par ce test
- **IPIV :** Indice de pathogénicité mesuré par voie intra veineuse
- **IRA :** Infections Respiratoires Aiguës
- **ISCOM :** Immuno Stimulating Complexes = complexes immunostimulants
- **LNR :** Laboratoire National de Référence
- **LPAI :** Voir IAFP
- **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.
- **N ou NA :** Protéine des influenza virus de type A (Neuraminidase), 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 influenza virus de type A (protéine non structurale 1), par extension, le gène codant cette protéine.
- **NS2 :** Protéine des influenza virus de type A (protéine non structurale 2), par extension, le gène codant cette protéine.
- **nt :** Nucléotide
- **OMS :** Organisation Mondiale de la Santé
- **ONCFS :** Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage

- **PA :** Protéine des influenza virus de type A (sous unité active de la polymérase), par extension, le gène codant cette protéine.
- **PB1 :** Protéine des influenza virus de type A (sous unité de la polymérase), par extension, le gène codant cette protéine.
- **PB2 :** Protéine des influenza virus de type A (autre sous unité de la polymérase), par extension, le gène codant cette protéine.
- **PFU :** Plaque Forming Unit = Unité formant plaque, unité de mesure du titre viral
- **VRS :** Virus Respiratoire Syncytial

# **Les ANNEXES**

- **Annexe 01** : Infections humaines connues par les virus grippaux aviaires
- **Annexe 02** : Episodes d'influenza aviaire hautement pathogène recensés dans le monde depuis 1959
- **Annexe 03** : Facteurs écologiques
- **Annexe 04** : Photo sur les signes cliniques sur ses deux formes cliniques et des lésions anatomopathologiques
- **Annexe 05** : Espèces aviaires ayant permis l'isolement de virus influenza A
- **Annexe 06** : Distribution des antigènes de différentes souches de virus influenza dans différents organes de poulet
- **Annexe 07** : Importance de l'émission de matières virulentes et intensité de l'exposition des professionnels avicoles (volailles de rente) à ces matières, suivant les différentes situations épidémiologiques et l'activité professionnelle
- **Annexe 08** : Plan National de Préparation à une Pandémie de Grippe Humaine d'Origine Aviaire
- **Annexe 09** : Carte simplifiée des principales voies migratoires
- **Annexe 10** : Carte simplifié montrant l'impact des oiseaux migrateurs dans la transmission du virus à partir des pays touchés
- **Annexe 11** : Grippe aviaire dans l'Europe

- **Annexe 12 :** Pays infectés par le virus influenza H5N1 depuis 2003

## INTRODUCTION

Des flambées de grippe explosives et particulièrement meurtrières se sont produites tout au long de l'histoire, faisant sans doute leur apparition dans les premières cités où les hommes vivaient dans la promiscuité et à proximité immédiate d'animaux domestiques. De véritables pandémies, caractérisées par une forte hausse de la morbidité et de la mortalité et par une propagation rapide de la maladie dans le monde entier, sont attestées depuis le XVI<sup>e</sup> siècle. Depuis lors, trois pandémies en moyenne se sont produites tous les siècles à intervalles de 10 à 50 ans.

Etant dues à un virus extrêmement contagieux contre lequel les populations ne sont guère immunisées, voire pas du tout, elles se propagent à la faveur d'une sensibilité presque universelle à l'infection, ce qui leur confère des traits distinctifs : elles gagnent très rapidement toutes les parties du monde, généralement en moins d'un an, et touchent plus du quart de la population totale. C'est cette hausse subite de la morbidité, supérieure aux moyens de riposte, qui rend les **pandémies si redoutables en plus de la surmortalité qu'elles ne manquent pas de provoquer.**

Les trois pandémies qui ont marqué le XX<sup>e</sup> siècle sont celles dont l'origine (**ANNEXE 01**), les modes de propagation internationale et les conséquences sont les mieux documentées. Leur exemple est utile pour la planification préalable à une pandémie, car elles illustrent les scénarios à la fois les plus pessimistes et les plus optimistes, montrent le cours que peuvent suivre les événements et donnent une idée de l'efficacité de certaines mesures de lutte.

### 1918–1919

De toutes les pandémies, celle qui a commencé en 1918 est généralement considérée comme l'épisode le plus meurtrier de l'histoire jamais causé par une maladie. Elle a fait plus de 40 millions de morts en moins d'un an. Les premières flambées simultanées ont été signalées en mars 1918 en Europe et dans différents Etats des Etats-Unis. Cette première vague, qui a eu lieu pendant le printemps et l'été, a été très contagieuse sans toutefois être particulièrement meurtrière ; elle n'a pas été perçue comme un signal d'alarme. Lorsque la deuxième vague a déferlé à la fin du mois d'août, aucun pays n'y était préparé.

La maladie présentait des caractéristiques qui n'avaient jamais été observées auparavant et qui, heureusement, ne l'ont plus été depuis. Aussi bien pendant les épidémies saisonnières que lors des pandémies, la grippe est généralement mortelle aux deux âges extrêmes de la vie,

La grippe de 1918 a été appelée à tort grippe « espagnole », car aucun élément n'indique que la pandémie ait commencé en Espagne ou y ait été plus grave qu'ailleurs. Les premiers cas ont été signalés en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique.

Comme on pouvait s'y attendre, beaucoup des décès enregistrés en 1918 étaient dus à une pneumonie résultant d'une infection bactérienne secondaire. Mais la grippe espagnole a également provoqué une forme de pneumopathie virale primaire, caractérisée par une hémorragie pulmonaire massive et capable de tuer une personne en excellente santé en moins de 48 heures.

La maladie était si grave et son évolution clinique si différente de celle observée d'ordinaire que les médecins n'ont même pas songé à la grippe lorsque les premiers cas sont apparus. Ils soupçonnaient une méningite cérébro-spinale ou, pire, un retour de la peste.

La quarantaine et l'isolement étaient largement appliqués, mais ils n'ont vraisemblablement que peu d'effet sur la contagion. Comme il était à prévoir, la quarantaine retardait quelque peu la propagation du virus mais, n'ayant aucun effet sur la sensibilité de la population, n'influaient en rien sur le nombre de personnes qui en fin de compte tombaient malades. L'Australie fit exception à la règle. En instaurant une quarantaine maritime stricte.

#### 1957–1958

La pandémie qui a débuté en 1957 était due à un virus moins virulent que celui de 1918. De plus, le monde était bien mieux préparé à une telle éventualité. La virologie moderne était née et les connaissances sur les virus grippaux progressaient rapidement. On avait mis au point contre les épidémies saisonnières des vaccins qui s'étaient déjà avérés la méthode de prévention la plus efficace. Leur utilisation permettait de réduire des deux tiers ou plus l'incidence de la grippe saisonnière. Il existait désormais des antibiotiques pour soigner les complications, y compris la pneumonie bactérienne. Le réseau mondial de l'OMS pour la surveillance de la grippe, système de surveillance virologique et d'alerte précoce, avait été créé 10 ans plus tôt. La pandémie de 1957 a été sa première véritable épreuve du feu : son efficacité a été remarquable.

#### 1968–1969

La pandémie qui a démarré en 1968 a été moins prononcée encore que celle de 1957, mais a réservé quelques surprises aux épidémiologistes. Il a fallu quelques jours seulement aux scientifiques de la RAS de Hong Kong pour isoler le virus et le distribuer au réseau de laboratoires pour qu'ils l'analysent. Il a rapidement été établi qu'il s'agissait d'un nouveau sous-type du virus et, le 16 août, l'OMS a émis un avis d'alerte pour avertir que le virus risquait de se propager dans l'ensemble du monde, prévoyant un scénario similaire à celui de

1957 où, de la même façon, le virus s'était dispersé à partir d'un foyer situé dans la Chine continentale.

Les similitudes avec la pandémie de 1957 se limitent à la manière dont a débuté la propagation internationale. Presque partout, les symptômes cliniques étaient modérés et la mortalité faible.

Dans certains pays, elle n'eut guère d'effet, voire aucun sur l'absentéisme et le taux de mortalité. Les Etats-Unis ont toutefois fait exception à la règle et l'épidémiologie de la maladie a été très particulière dans ce pays (34000 décès).

On ne dispose pas de bonnes estimations de la mortalité, mais la surmortalité s'est vraisemblablement élevée à près de 1 million.

La survenue d'importantes épidémies à différents moments dans différentes régions du monde était un autre facteur favorable mais surprenant. Plusieurs pays tropicaux n'ont été atteints qu'au début de 1969. Pour des raisons qu'on ignore, le Japon a enregistré de nombreux cas importés au début de la pandémie, mais est resté à l'abri d'une épidémie majeure jusqu'à la mi-janvier 1969. Une fois de plus, cependant, les vaccins sont arrivés trop tard et en trop petite quantité.

C'est dans cette problématique à la fois mondiale et nationale que nous avons choisi notre sujet de mémoire de fin d'année ; qui s'intitule :

### **« Les virus grippaux et leurs implications »**

Nous avons articulé notre travail autour de trois chapitres.

Le premier chapitre a été consacré à l'étude de l'infection virale, et à cet égard nous avons abordé les virus influenza en général, et plus particulièrement les virus influenza de la classe A, pour leur transmission à l'homme. Nous avons aussi abordé dans ce chapitre les mécanismes de variation génétique des virus influenza A.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous nous sommes attelés à analyser l'épidémiologie des virus influenza A. dans ses aspects cliniques et les éléments de contrôle de la grippe à virus A. Nous nous sommes intéressés à l'étude des éléments d'épidémiologie descriptive, à la transmission des virus aviaires et le diagnostic.

Le troisième chapitre quant à lui a été consacré à l'étude des traitements et les moyens de lutte contre la grippe aviaire ; en guise de conclusion à notre travail, nous avons formulé un certain nombre de recommandations.

CHAPITRE I :  
**INFECTIONVIRALE**

## **I. LES VIRUS INFLUENZA**

### **1.1. Position et taxonomie**

Les virus influenza appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* qui inclut, selon le septième rapport du comité international de taxonomie virale, cinq genres dont trois de virus grippaux : *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B* et *Influenzavirus C*. Par tradition, on se réfère aux trois genres de virus grippaux sous le terme de « types ».

Parmi ces virus, les influenza virus de type A revêtent une importance particulière. En effet, seuls les virus de type A sont véritablement inféodés à diverses espèces animales chez lesquelles ils circulent de façon globalement permanente (Manuguerra, 2001). Ce sont également les seuls à causer des pandémies chez l'homme.

**Enfin, ce sont les seuls influenza virus à avoir été isolés chez les oiseaux. Le présent rapport ne traitera donc que des virus influenza de type A. Enfin, ce sont les seuls influenza virus à avoir été isolés chez les oiseaux. Le présent projet de fin d'étude ne traitera donc que des virus influenza de type A.**

### **I.2. Nomenclature**

Le système officiel de nomenclature des souches de virus influenza mentionne, sous la forme d'informations séparées par des traits de fraction **i)** le type (soit, dans le cadre de l'objet de ce rapport, A pour « influenza virus de type A »), **ii)** une abréviation indiquant l'espèce hôte d'origine, **iii)** l'origine géographique de la souche, **iv)** le numéro de référence la souche, **v)** l'année d'isolement. Ces informations sont suivies entre parenthèses par la mention du sous type viral, comme dans l'exemple suivant : A / Duck / Singapore / F119 / 97 (H5N3). 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).

Dans le cadre de ce projet de fin d'étude et afin d'en faciliter la lecture, les souches de virus influenza A seront identifiées par leur sous type ou par leur référence usuelle (dans le cas où il conviendrait de distinguer des souches virales de même sous type).

L'adaptation progressive et la circulation prolongée de souches d'un sous type donné au sein d'une espèce animale peut conduire à l'acquisition de caractères génétiques particuliers, qui permettent de différencier une lignée génétique au sein du sous type. Ainsi, on distingue par exemple dans le sous type H1N1 une lignée porcine et une lignée aviaire (Kuiken T et al, 2003).

Dans le présent projet de fin d'étude, on qualifiera de « virus aviaire » un virus influenza A isolé d'oiseaux et/ou dont tous les gènes sont aviaires (comme démontré par comparaison de leur séquence avec celles disponibles dans les banques), c'est-à-dire homologues de gènes rencontrés chez des souches virales circulant normalement chez les oiseaux.

La notion de « virus influenza sauvage » utilisée au point 4 de la saisine est pléonastique concernant les oiseaux dans la mesure où aucun virus influenza vivant n'étant utilisé ou diffusé comme vaccin chez les oiseaux, tous les influenza virus isolés chez les espèces aviaires sont forcément « sauvages ». Dans le présent rapport, la seule expression utilisée en dehors du texte même de la saisine sera donc « virus influenza aviaires ».

### **I.3. Classification**

On distingue trois types de virus grippaux désignés par A, B et C. Les virus de type C sont fréquents, mais n'occasionnent en général que des affections asymptomatiques ou des maladies respiratoires seulement très bénignes.

- Un genre est défini par les caractères antigéniques des protéines NP et M1.
- Les 3 genres n'ont aucun caractère antigénique commun.

#### **I.3.1. Les virus A**

Les virus A sont rencontrés chez l'homme et chez divers animaux :

A côté des virus de type A humains responsables de la grippe, existent des virus A animaux responsables d'infections respiratoires de type grippal.

Pour cette raison, jusqu'en 1980, la classification tenait compte de l'espèce animale d'où le virus était isolé. Par exemple :

##### **I.3.1.1. Les virus A**

H0N1 HswN1 sw = swine (porc)

H1N1 Heq1Neq1 eq = cheval

H2N2 Hav3Nav6 av = oiseaux

En 1980, l'ensemble des travaux analytiques et épidémiologiques ayant montré que la structure des virus animaux n'a rien d'original par rapport aux virus humains et qu'un même virus de type A s'avère capable d'avoir plusieurs hôtes, l'indication de l'espèce a donc disparu de la formule.

Les virus animaux donnés en exemple ci-dessus sont désormais appelés :

HswN1     H1N1 (et donc identique au virus H1N1 humain)

Heq1Neq1 H7N7

Hav3Nav6 H11N9

### **I.3.1.2. Le virus B**

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

On connaît des variations antigéniques dans les souches mais il n'existe pas à ce jour de subdivision du genre en espèces.

Le virus B est moins virulent et provoque moins de complications que le virus A ; il infecte surtout les enfants.

### **I.3.1.3. Le virus C**

Le virus C a été isolé en 1949. Il est largement répandu dans la population humaine et aussi chez quelques espèces animales vivant au contact de l'homme (chat, chien).

Difficile à isoler, il a été moins étudié. Des progrès récents ont montré qu'il jouait un rôle non négligeable dans les infections respiratoires saisonnières et qu'il atteignait tous les âges en provoquant des affections grippales typiques (Decoster. A, 1995).

## **I.4. Viabilité**

Le virus grippal est assez stable et peut être conservé à 4°C pendant une semaine. Dans les poussières, dans les lacs froids du nord, on a pu trouver du virus encore viable après 15 jours (a1), d'autres parts le virus peut survivre plus de 4 jours à 22°C et 30 jours à 0°C dans l'eau des lacs ; (Brugere Picoux et Arner ; Avril, 1992)

Dans les liquides allantoïques d'œuf ou dans les cultures de cellules, après adjonction de glycérol ou de MgSO<sub>4</sub> 1M, le virus survit plusieurs semaines à la température du réfrigérateur.

On le conserve plusieurs mois, voir plusieurs années, congelé à -70°C et indéfiniment lorsqu'il est lyophilisé.

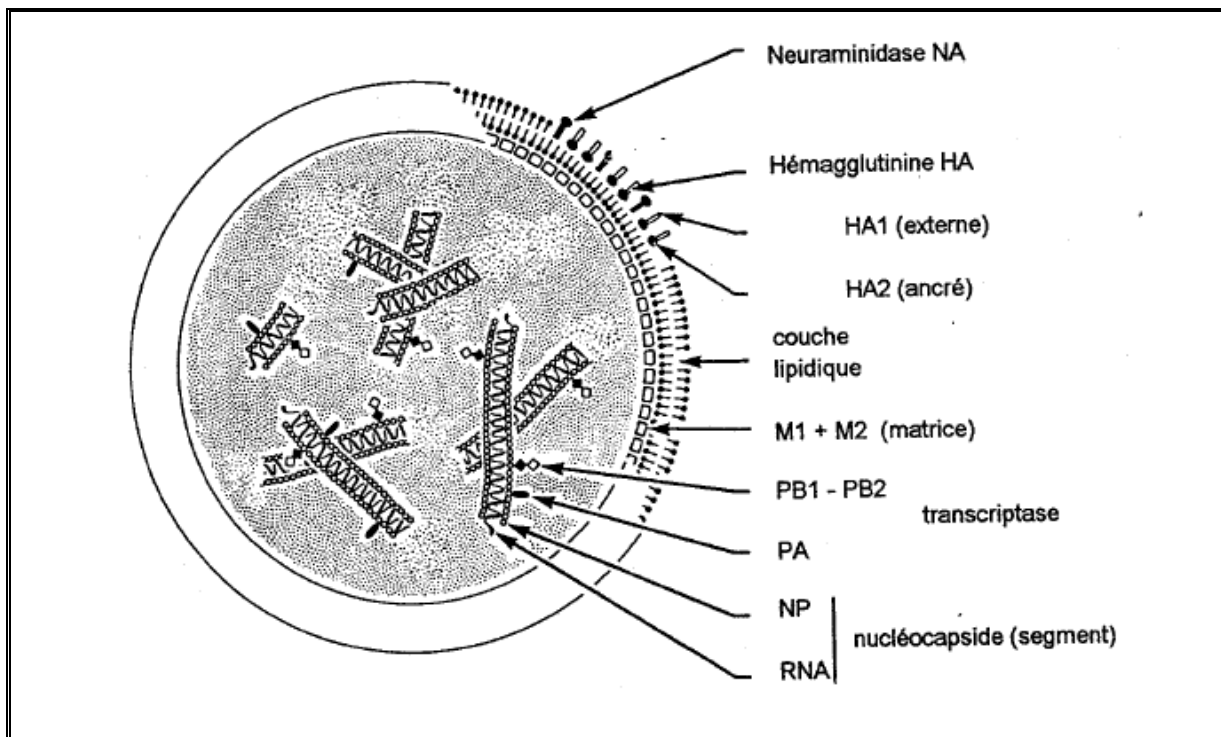
Le chauffage à 56°C pendant 30 min détruit l'infectivité de la plupart des souches. Le virus est inactivé par l'irradiation UV, par l'éther (20%) à froid, le phénol, le formol (1/12 000), les sels de métaux lourds, les détergents, les savons et de nombreuses autres substances chimiques. L'iode à l'état de vapeur ou en solution est très actif et les vapeurs propylène-

glycol sont actives contre le virus présent dans les gouttelettes en suspension dans l'air ; (Maurin ; 1985).

### I.5. Caractères des virus A

Les virus influenza A apparaissent comme des virus enveloppés de forme sphérique ou filamenteuse, d'un diamètre variant de 80 à 120 nm. Les particules virales sont constituées d'une matrice protéique qui entoure huit nucléocapsides de symétrie hélicoïdale, constituées de l'association dans la particule virale des huit segments génomiques chacun entouré par la nucléoprotéine virale notée NP (**Figure 01**).

L'extérieur de la matrice protéique est enveloppé par une membrane lipidique, dont la surface externe est couverte de deux types de spicules constituées l'un d'une glycoprotéine virale dotée d'une activité hémagglutinante et d'une activité de fusion (ou hémagglutinine, notée HA ou H), l'autre d'une glycoprotéine virale dotée d'une activité neuraminidase (ou neuraminidase, notée NA ou N).



**Figure 01 :** Structure et organisation d'une particule d'influenza virus de type A.

vRNA=Arn viral. PA, PB1, PB2, NP, M1, M2, NS2 HA et NA

(Horimoto et Kawaoka, 2001)

Le génome viral est constitué de 8 segments d'ARN monocaténaire, de polarité négative (c'est-à-dire que leur séquence nucléotidique est complémentaire de celle de l'ARNm codant les protéines virales).

Le **(Tableau 01)** présente la structure génomique des virus influenza A, ainsi que le rôle biologique des 10 protéines virales<sup>1</sup> codées par les 8 segments génomiques.

Parmi les protéines virales, les deux glycoprotéines d'enveloppe H et N sont les principaux inducteurs d'anticorps protecteurs chez l'hôte infecté. Selon les propriétés antigéniques de ces molécules, on distingue chez les virus influenza A quinze espèces moléculaires d'hémagglutinines (notées H1 à H15) et neuf espèces moléculaires de neuraminidases (notées N1 à N9). La nature segmentée du génome viral permet aux segments génomiques de s'associer sous différentes combinaisons chez différentes souches virales. La combinaison de gènes codant une hémagglutinine Hx et une neuraminidase Ny chez une souche virale donnée définit la notion de sous type viral noté HxNy.

**Dans le présent projet de fin d'étude on désignera par l'expression « les sous types Hx » l'ensemble des sous types viraux possédant une hémagglutinine Hx et l'expression « les sous types Ny » désignera de même l'ensemble des sous types viraux possédant une neuraminidase Ny.**

**Tableau 01 : Segments génomiques des influenza virus de type A et rôle biologique des protéines virales**

(Harimoto et Kawaoka, 2001)

| Segment génomique | Protéine codée    | Taille (Nb d'acides aminés) | Rôle(s) biologique(s)                                                                                                                                                            |
|-------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                 | PB2               | 759                         | <b>Sous unité de la polymérase</b><br>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<br>M2          | 252<br>97                   | <b>Protéine de matrice</b><br><b>Canal à ions</b>                                                                                                                                |
| 8                 | NS1<br>NS2<br>NEP | 230<br>ou<br>121            | <b>Protéine non structurale 1</b> , inhibitrice de la réponse en interféron<br><b>Protéine non structurale 2</b> , impliquée dans l'exportation extranucléaire des complexes RNP |

<sup>1</sup> Un onzième polypeptide a récemment été décrit. Il est long de 87 résidus et est codé par le gène PB1 dans le cadre de lecture +1. Ce peptide, appelé PB1-F2, a des caractéristiques inhabituelles par rapport à celles des autres produits des gènes des virus grippaux A, en plus de son mode de traduction. Par exemple, il est absent de plusieurs isolats animaux (en particulier porcins). Les auteurs proposent que la fonction de PB1-F2 soit de tuer des cellules de l'immunité qui s'engagent dans la réponse antigrippale (Chen *et al.*, 2001).

<sup>2</sup> En plus, un peptide PB1-F2 est codé dans la phase de lecture +1, voir note infrapaginale 1.

### I.5.1. Composition chimique

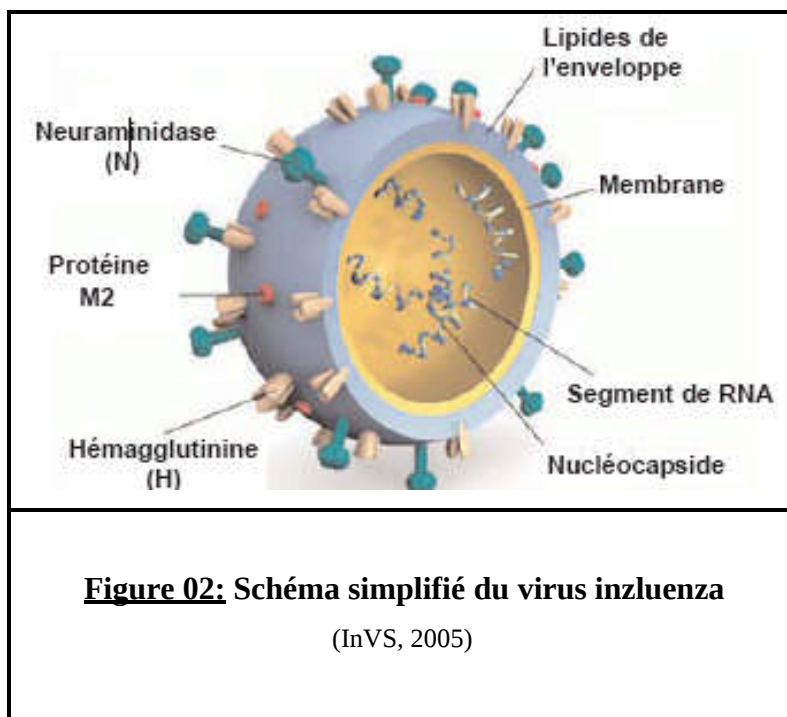
La nucléocapside est surenroulée et étroitement insérée dans un nucléoïde entouré d'une enveloppe hérissé elle-même de spicules.

L'enveloppe contient des glucides et des lipides, ces derniers proviennent de la membrane cytoplasmique de la cellule dans laquelle le virion s'est répliqué ; (Maurin, 1985).

#### I.5.1. Les spicules glycoprotéiques

Forment des projections longues de 10 nm de long ; (Ardroin, 1983). En microscopie électronique, ils se présentent comme une sphère recouverte de spicules correspondant aux deux glycoprotéines de surface : l'hémagglutinine HA et la neuraminidase NA, ancrées dans une bicouche lipidique qui entoure la particule virale (**Figure 02**). Sous cette enveloppe se trouvent des protéines internes et matricielles, et au centre, une structure moléculaire hélicoïdale associant l'ARN à des complexes de nucléoprotéines et de polymérases. Le génome est fractionné en huit segments indépendants, chacun codant pour une (ou deux) protéine(s). Chacun des segments est associé à quatre molécules : une nucléoprotéine qui emballe l'ARN (formant une nucléocapside ou ribonucléoprotéine) et un complexe de transcription et de réplication constitué par les trois polymérases virales PA, PB1, PB2.

Dix protéines sont codées de façon indépendante par les huit segments de l'ARN monocaténaire : les glycoprotéines de surface HA et NA, des protéines structurales internes M1, M2, NP, PA, PB1 et PB2, NS2 et non structurale, NS1 (Devallée.T, 2006).



### **I.5.1.1. Les spicules hémagglutinants**

Ont un aspect de bâtonnets de section triangulaire ; ce sont des protéines codées par le génome viral et liées chimiquement aux glucides de l'enveloppe provenant aussi de la cellule-hôte. Le spicule hémagglutinine correspond à un trimère de deux glycoprotéines associés par des ponts S-S : une chaîne lourde et une autre légère ; (Maurin, 1985).

L'hémagglutinine HA est composée de deux sous-unités qui possèdent des sites de fixation spécifiques à certains récepteurs des cellules cibles, et des sites de fixation pour les anticorps neutralisants et protecteurs anti-HA. La sous-unité HA1 permet l'attachement du virus à la cellule cible ; la sous-unité HA2 intervient dans la libération du contenu du virus dans la cellule. L'HA s'attache à l'acide N-acétyl-neuraminique (ou acide sialique) terminal des chaînes des glycoprotéines ou glycolipides des récepteurs membranaires de la cellule hôte, permettant ainsi l'entrée du virus dans la cellule par endocytose. L'endosome contenant la particule virale migre vers l'intérieur de la cellule ; au cours de cette migration, le pH endosomal devient acide (5-5,5). L'acidification du milieu provoque un changement de conformation de la molécule d'hémagglutinine qui permet la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane endosomale.

L'étude structurale fine a été réalisée par Wilson et Coll. (a1 : 75-77) ; le trimère hémagglutinine est un cylindre allongé de 13,5 nm de longueur avec une section triangulaire de diamètre variant de 1,5 à 4,0 nm. On distingue deux régions :

***Une région fibreuse longue*** contenant à la fois des résidus HA2 et HA1, et centrée sur une spirale formée d'une triple chaîne de structure hélicoïdale  $\alpha$  de 7,6 nm de long ; cette région part de l'enveloppe virale ;

***Une région globulaire distale*** contenant uniquement des résidus de HA1 et formée de huit feuillets repliés de chaîne  $\alpha$  elle est reliée à la région fibreuse par une boucle de deux chaînes antiparallèles maintenues par deux ponts S-S ; (Maurin, 1985).

La partie qui correspond à la jonction entre le N terminal et le C terminal HA1, située dans la région fibreuse, est clivée lorsque l'hémagglutinine est activée. Cette région a une composition en acides aminés conservée à la fois chez les virus grippaux type A et type B.

L'assemblage trimère permet les interactions qui stabilisent la structure tertiaire de la région fibreuse, mais les interactions entre les régions globulaires sont bien moindres ; (Maurin ; 1985).

Les propriétés biologiques sont essentiellement portées par la région globulaire :

- Le site « récepteur » qui se lie à l'acide sialique présente l'aspect d'une poche dont la composition en acides aminés AA est conservé d'une souche à l'autre (Ardroin ; 1983).
- Les sites antigéniques en forme de boucles, à distance du site récepteur, correspondent à des aires où la composition en AA est très variable (Maurin, 1985).

#### **I.5.1.2. Les spicules « neuraminidase »**

La neuraminidase est présente en moins grande quantité que l'HA à la surface virale. Son rôle est complémentaire à celui de l'hémagglutinine. Elle est dotée d'une activité enzymatique assurant le clivage des liaisons osidiques formées entre l'HA et les résidus d'acide sialique. Cette fonction est capitale au stade tardif de la réplication, pour permettre la libération des virions nouvellement formés, attachés à la surface de la cellule infectée, et empêcher leur agrégation. Elle facilite également le détachement des virions du mucus présent au niveau de l'épithélium respiratoire, très riche en acide sialique. Ces deux protéines représentent les déterminants antigéniques majeurs du virus, suscitant la formation d'anticorps protecteurs. Jusqu'en 2004, quinze types antigéniques différents d'hémagglutinine et neuf types de neuraminidase étaient identifiés. Un seizième type d'hémagglutinine a été récemment décrit chez un virus influenza A circulant dans une population de mouettes rieuses en Suède (Fouchier, Munster *et al.* 2005). La combinaison de ces deux glycoprotéines permet de définir des sous-types de souche virale. La désignation des souches virales obéit à des règles internationales d'écriture. La nomenclature décrit successivement le type viral, l'hôte d'origine pour les souches animales uniquement, le lieu d'isolement, le numéro de souche, l'année d'isolement et enfin les caractéristiques antigéniques des glycoprotéines HA et NA (exemple : A/Vietnam/1194/04 (H5N1)) (Beby-Defaux, Giraudeau *et al.* 2003).

Apparaissent sous forme d'un cou planté dans l'enveloppe et sont des tétramères d'un seul polypeptide ou de deux glycopeptides associés par des ponts S-S. Ils sont désignés par l'abréviation NA ; (Brugere Picoux ; 1989).

L'étude structurale fine a été réalisée par Varghese et coll (a1 23 ,72) : la neuraminidase est un tétramère dont la tête a une symétrie quatre fois circulaire stabilisée par des ions  $Ca^{++}$ .

Chaque monomère est composé de six feuillets  $\beta$  antiparallèles disposés en hélice (Maurin, 1985).

Les sites antigéniques, dont la composition en acides aminés est très variable, entourent le site de fixation à l'acide sialique et sont préférentiellement localisés dans les boucles de la surface supérieure qui connectent les différentes chaînes des feuillets  $\alpha$ .

Selon les sous-types ou variants antigéniques des *influenzavirus*, il existe une neuraminidase pour 4 à 5 hémagglutinines (Maurin, 1985).

Ces peptides neuraminidasiques sont aussi codés par le génome viral. La couche lipidique porteuse de spicules repose sur une *couche protéique interne* constituant la partie la plus interne de l'enveloppe. Ses connexions avec la ribonucléoprotéine sont mal connues (Brugere Picoux et Arner ; Avril, 1992).

Le traitement ménagé du virion complet purifié par les détergents \* permet de séparer la couche lipidique en solubilisant les glycoprotéines et le nucléoïde viral contenant la ribonucléoprotéine, la protéine de membrane et une activité enzymatique : **ARN-polymérase ARN- dépendante** (Maurin, 1985).

### **I.5.1.3. Les protéines M1 et M2**

Se trouvent sous la couche lipidique et assurent la cohérence de la structure. La protéine M1 ou protéine matricielle est la plus abondante des protéines virales. Elle s'associe à la partie intracellulaire des protéines de surface et à la nucléoprotéine, et assure la rigidité de l'enveloppe virale. La protéine M2 est codée par le même segment d'ARN que M1 et insérée dans l'enveloppe virale. Elle se comporte comme un canal ionique et régule le pH interne du virus par le transport d'ions  $H^+$ . Elle intervient dans la maturation des glycoprotéines ; elle agit en association avec l'hémagglutinine dans les processus de décapsidation et le transport des glycoprotéines vers la surface cellulaire pour la formation de nouvelles particules infectieuses (Devallée.T, 2006).

#### **I.5.1.4. Les nucléoprotéines (NP)**

S'associent à chaque segment d'ARN viral pour former huit nucléocapsides à symétrie hélicoïdale.

#### **I.5.1.5. Les protéines acides PA**

Basiques **PB1** et **PB2** forment un complexe polymérase qui s'associe avec les nucléocapsides et interviennent dans le contrôle de la transcription et la réplication de l'ARN viral. PB1 correspond à l'ARN polymérase ARN dépendante. PB2 intervient dans le décodage lors de la formation des protéines. PA joue un rôle dans la formation de nouveaux brins d'ARN de polarité négative, qui sont incorporés dans les nouveaux virions (Devallée.T, 2006).

#### **I.5.1.6. La protéine NS2**

Assure le transport des ribonucléoprotéines nouvellement formées du noyau vers le cytoplasme. La protéine NS1 est produite directement dans la cellule infectée et n'est pas incorporée dans les nouveaux virions ; elle jouerait un rôle dans l'échappement du virus à l'action antivirale de l'interféron (Devallée.T, 2006).

### **I.5.2. Fonction des constituants du virion :**

#### **I.5.2.1. Affinité du virus vis-à-vis de l'hôte :**

Elle est déterminée au niveau moléculaire par l'hémagglutinine et la neuraminidase (Van and Manuguerra 2000). La restriction d'hôte fait appel à de nombreux mécanismes, et n'est pas totalement élucidée.

##### **I.5.2.1.1. L'hémagglutinine :**

•L'hémagglutinine est impliquée dans l'attachement du virus sur des récepteurs cellulaires sialylogosaccharidiques. L'extrémité distale de chaque sous-unité de l'HA se fixe à l'acide sialique lié à une molécule de galactose. Les virus de type A sont capables de reconnaître deux variétés d'acide sialique (SA) : l'acide N-acétylneuraminique (NeuAc) et l'acide N-glycolylneuraminique (NeuGc) qui s'attachent à une molécule de galactose voisine par deux types de liaison,  $\alpha 2,3$  ou  $\alpha 2,6$ . Chez l'homme, les organes cibles contiennent majoritairement des variétés NeuAc, à la différence des oiseaux et des porcs où l'on trouve des SA de type NeuGc. L'adaptation d'un virus à une nouvelle variété d'acide sialique requiert son échappement à des inhibiteurs sériques : sialyl-protéines, lectines liant le mannose, par des mutations au niveau du site de fixation à l'acide sialique de l'HA (Parrish

and Kawaoka 2005). La présence, à la surface des cellules hôtes, d'un récepteur sialoglycoconjugué, associant une variété de SA et un type de liaison, conditionne la spécificité de reconnaissance de ce récepteur par le virus (Suzuki, Ito *et al.* 2000).

- L'abondance d'un ou plusieurs types de récepteurs sur les cellules cibles, aux sites de réplication virale, exerce une pression de sélection variable sur la spécificité d'hôte. Les cellules intestinales aviaires, site de réplication majeur du virus chez les oiseaux, possèdent uniquement des récepteurs cellulaires en  $\alpha 2,3$ . Les virus influenza équins et aviaires reconnaissent SA lié au galactose (Gal) par une liaison de type  $\alpha 2,3$  (SA $\alpha 2,3$ Gal), ce qui explique la transmission directe des virus aviaires au cheval. Chez le porc, la présence des deux types de récepteurs au niveau de l'épithélium trachéal explique sa sensibilité aux virus grippaux humains et aviaires. Les récepteurs de type SA $\alpha 2,6$ Gal sont majoritaires au niveau des cellules épithéliales respiratoires humaines. Les virus humains se lient préférentiellement à des acides sialiques attachés au Gal par des liaisons de type  $\alpha 2,6$ . Les études du tropisme cellulaire des virus influenza humains démontrent que l'infection des cellules épithéliales respiratoires non ciliées est indispensable à une réplication et à une transmission efficaces du virus, les cellules non ciliées possédant majoritairement des récepteurs de type SA $\alpha 2,6$ Gal. Les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire humain, possèdent quant à elles des récepteurs de type SA $\alpha 2,3$ Gal qui seraient les cibles des virus aviaires, dans les cas où ils infectent l'homme (Matrosovich, Matrosovich *et al.* 2004).

- La capacité de réplication des virus grippaux A est également influencée par la nature des acides aminés en position 226 et 228 du site de fixation de l'HA au récepteur cellulaire. La présence de la glutamine en position 226 est associée à la spécificité des virus aviaires pour le récepteur SA $\alpha 2,3$ Gal ; la leucine en 226, à la spécificité des virus humains de sous-types H2 et H3 pour le récepteur SA $\alpha 2,6$ Gal. D'autre part, l'orientation adéquate de SA au niveau du site de fixation de l'HA au récepteur cellulaire nécessite l'existence de paires d'acides aminés : ainsi, les virus humains possèdent tous la leucine en position 226 en association à la sérine en position 228 ; chez les virus équins et aviaires, la glutamine en position 226 est associée à la glycine en position 228 (Baigent and McCauley 2003). Il est démontré qu'une simple substitution au niveau d'un des acides aminés en position 205, 226 ou 227 de l'hémagglutinine virale suffit à modifier sa spécificité de fixation à l'un des deux types de récepteurs (Suzuki 2001) (Suzuki 2005) (Gambaryan, Tuzikov *et al.* 2005). Les mutations au niveau des acides aminés en position 190 et 225 de l'HA des virus H1 humains

et porcins sont associées à l'acquisition de la spécificité pour les liaisons de type SA $\alpha$ 2, 6Gal et favorisent ainsi l'adaptation des virus aviaires à l'homme et au porc (Baigent and McCauley 2003).

Ces mécanismes sont impliqués dans les variations de la spécificité d'hôte : la transmission des virus influenza entre différentes espèces aussi bien que l'émergence de nouveaux sous-types dans la population humaine.

#### **I.5.2.1.2. La neuraminidase :**

La neuraminidase est une sialidase responsable du clivage des liaisons osidiques entre les résidus d'acide sialique et le sucre voisin au niveau du récepteur cellulaire à l'hémagglutinine. Son rôle dans la restriction d'hôte des virus grippaux est encore mal connu.

- La spécificité de la neuraminidase pour les liaisons entre l'acide sialique et le galactose (liaisons SA $\alpha$ 2, 3Gal et SA $\alpha$ 2, 6Gal) et pour les différentes espèces moléculaires d'acide sialique (forme N-acétyl et N-glycolyl) a été étudiée chez les virus N2 : deux acides aminés en position 275 et 431 déterminent la spécificité de reconnaissance par la NA des liaisons de type SA $\alpha$ 2, 6Gal et de la forme NeuGc de l'acide sialique respectivement. La présence de la valine en position 275 est associée à une haute spécificité pour les récepteurs de type  $\alpha$ 2, 6, la présence de la lysine en position 451 confère un haut niveau de spécificité pour l'acide sialique NeuGc. L'adaptation de la neuraminidase à différents substrats ferait appel à des substitutions d'acides aminés qui progressivement altèrent la conformation de la NA au niveau et autour de son site actif, permettant ainsi la fixation des différentes espèces d'acide sialique (Kobasa, Kodihalli *et al.* 1999).

Les virus aviaires se répliquent préférentiellement dans le tube digestif des oiseaux et sont donc adaptés à se développer dans des conditions de pH acide. Les virus humains H3N2 isolés après 1971 ne possèdent pas d'activité sialidase à pH acide. Des virus réassortants porteurs du gène NA humain associé aux autres gènes viraux d'origine aviaire sont incapables de provoquer une infection digestive après inoculation par voie orale (Suzuki 2005). L'activité enzymatique de la neuraminidase des virus aviaires H1N1 est mieux conservée à pH acide que celle des virus de même sous-type adaptés à l'homme ou au porc (Baigent and McCauley 2003). Deux acides aminés sont impliqués dans la stabilité à pH acide de la neuraminidase des virus influenza A : l'arginine en position 344 et la phénylalanine en position 466. Des substitutions à leurs niveaux modifient l'activité enzymatique (Suzuki, 2005). L'activité de NA à pH acide contribue à la restriction d'hôte des virus influenza A.

Les mutations au niveau du gène de la neuraminidase participent à l'adaptation des virus grippaux à de nouveaux hôtes et en conséquence au franchissement de la barrière d'espèces. L'adaptation à un nouvel hôte nécessite néanmoins une compatibilité entre la NA et l'HA, dans la mesure où ces protéines ont des fonctions complémentaires : la NA dissociant les liaisons entre SA et HA.

#### **I.5.2.1.3. Les protéines internes**

##### **• Les polypeptides du complexe de réplication**

Dans les modèles animaux et les cultures cellulaires, la protéine PB2 a une forte influence sur la spécificité d'hôte. Le résidu en position 627, même si d'autres sont impliqués, en est le déterminant majeur. Les autres polypeptides, PB1, PA et NP ont également leur rôle, et l'analyse de l'efficacité de la réplication de ribonucléoprotéines reconstituées montre que la compatibilité entre les différents polypeptides est fondamentale pour la réplication virale dans les cellules de mammifères. La réplication est plus performante quand PB2 et NP dérivent de la même souche aviaire ou humaine, ou quand PB1 est d'origine aviaire quelle que soit sa combinaison avec d'autres gènes (Baigent and McCauley 2003). La combinaison de ces protéines intervient également sur le caractère thermosensible de la réplication ; les virus aviaires ont une croissance optimale à 42°C, les virus humains à 37°C (Parrish and Kawaoka 2005).

##### **• Les protéines M**

L'analyse des séquences d'acides aminés montre dix régions contenant des acides aminés spécifiques des souches aviaires ou humaines, le nombre de sites différents est plus important pour la protéine M2 (sept sites) que pour la protéine M1 (trois sites) ; on ignore actuellement lesquels d'entre eux contribuent à la restriction d'hôte. Les protéines M des virus grippaux humains ont progressivement perdu la capacité de coopérer avec l'hémagglutinine des virus aviaires, les virus réassortants sont devenus incapables de se répliquer efficacement (Baigent and McCauley 2003).

##### **• Les protéines NS**

Il existe deux sous-types A et B du gène NS. Tous les gènes NS des virus qui infectent les mammifères sont du sous-type A (sauf pour un virus H3N8 d'origine aviaire adapté au

cheval). Il n'est pas possible cependant de différencier les isolats aviaires des isolats humains, sur la seule base de modifications d'acides aminés (Baigent and McCauley 2003).

#### **I.5.2.1. Virulence**

La virulence est la capacité pour un microorganisme de pénétrer dans un organisme hôte, de s'y multiplier, avec pour conséquence le développement d'une maladie. Elle dépend de l'interaction entre le virus et ses composants, avec un type de cellule, un tissu spécifique ou un organisme entier ; cette association de facteurs lui permettant de se répliquer et de disséminer au sein de l'organisme hôte. Les oiseaux sauvages sont les hôtes naturels des virus influenza A. Régulièrement, ces virus infectent les populations d'oiseaux domestiques, et le passage des virus A de la faune sauvage à la volaille industrielle s'accompagne du développement d'une virulence chez les nouveaux hôtes. Les facteurs qui contribuent à l'apparition de cette virulence sont difficilement reproductibles en laboratoire, et sont vraisemblablement multiples. Un certain nombre de déterminants moléculaires de la virulence ont été identifiés :

##### **I.5.2.1.1. Le rôle des protéines HA et NA**

La protéine HA intervient dans la fusion du virus avec la membrane endosomale cellulaire. La fusion nécessite que l'HA soit activée et pour cela clivée en deux sous-unités HA1 et HA2. L'extrémité N terminale de HA2 assure la fusion avec la cellule. Le clivage de l'hémagglutinine est une condition préalable à l'initiation de l'infection et donc un facteur déterminant de la virulence du virus. Les virus H1, H2, H3 contiennent un seul acide aminé, l'arginine, au site de clivage. Le clivage est assuré par des protéases extracellulaires sécrétées par un seul type de cellule (chez l'homme, les cellules de l'épithélium respiratoire). Les souches hautement pathogènes H5N1 et H7, présentent de multiples acides aminés basiques adjacents au site de clivage (Puthavathana, Auewarakul *et al.* 2005) (Govorkova, Rehg *et al.* 2005) (Perdue, Suarez *et al.* 2000). La présence de ces acides aminés permet le clivage de l'HA par des protéases intracellulaires ubiquitaires telles la furine ; en conséquence, le processus de clivage est plus efficace et peut s'effectuer dans un grand nombre de cellules (Horimoto and Kawaoka 1994). Selon le nombre et le type d'acides aminés présents au niveau du site de clivage, on identifie des souches virales avirulentes ou peu pathogènes et des souches virales hautement pathogènes. Une substitution de la sérine vers l'isoleucine, au niveau de la position 227 de l'HA, diminue la virulence de la souche hautement pathogène isolée chez l'homme à Hong Kong en 1997 (Hatta, Peng *et al.* 2001). Un minimum de cinq

acides aminés à proximité d'un hydrate de carbone est nécessaire pour un clivage optimal et le remplacement de l'arginine par la lysine à l'extrémité C terminale de HA1 inhibe la clivabilité de HA (Walker and Kawaoka 1993). Les virus recombinants H5N1 ne possédant pas ces acides aminés basiques ne sont pas virulents chez la souris (Hatta, Peng *et al.* 2001). Leur présence atteste donc de l'importance de

Cette caractéristique de l'hémagglutinine dans la manifestation de la virulence des virus influenza A. Cependant, l'intensité de la virulence peut être modulée par la présence d'acides aminés au niveau de régions différentes de l'hémagglutinine des virus A (H5N1). La présence de séquence polybasique au site de clivage n'est pas toujours associée à la virulence, la composition du site de clivage et l'existence d'un résidu acide ayant une influence sur le phénotype pathogène du virus (Hulse, Webster *et al.* 2004). L'hémagglutinine du virus de la grippe espagnole de 1918 ne présente pas de site de clivage polybasique ; les souches humaines peu virulentes dont il est issu ont pourtant généré un virus hautement pathogène ; on ignore quelle caractéristique lui confère une telle virulence (Kobasa, Takada *et al.* 2004). La neuraminidase joue également un rôle dans l'activation de l'hémagglutinine. La présence d'un site de glycosylation supplémentaire au niveau de la structure globulaire de NA du virus H5N1 augmente la virulence de celui-ci chez le poulet, peut-être par une augmentation de l'activation des protéases de la cellule hôte (Hulse, Webster *et al.* 2004). Le raccourcissement de la longueur de la tige de l'enzyme, les mutations à son niveau seraient des facteurs de la manifestation de la virulence chez l'homme (Zambon 2001). L'évolution de souches aviaires peu pathogènes vers des souches hautement pathogènes s'accompagne d'une succession de mutations au niveau du gène de la neuraminidase (Banks, Speidel *et al.* 2001) (Deshpande, Naeve *et al.* 1985). On pense qu'un équilibre est nécessaire entre les activités de l'HA et de la NA ; la force de fixation de l'HA sur la cellule hôte à la période initiale de l'infection, doit être adaptée à l'efficacité de la NA dans la libération des nouveaux virions de la surface cellulaire (Baigent and McCauley 2001).

#### **I.5.2.1.2. Le rôle des polymérases virales**

Les protéines du complexe polymérase des virus influenza A sont impliquées dans la virulence du virus A (H5N1). Les études menées sur les souches virulentes et avirulentes isolées chez l'homme au cours de l'épidémie de Hong Kong en 1997, démontrent que le pouvoir pathogène de chacune de ces deux souches est déterminé par l'acide aminé en position 627 de la protéine PB2 ; la présence de la lysine en remplacement de la glutamine augmente la capacité répliquative du virus chez la souris (Shinya, Hamm *et al.* 2004) ; elle est

sans effet sur la réplication du virus dans des cellules aviaires (Hatta, Peng *et al.* 2001). La souche humaine hautement pathogène A/Vietnam/1203/04 (H5N1) présente la même substitution à la position 627 de PB2 (Govorkova, Rehg *et al.* 2005). L'acide aminé en position 627 jouerait un rôle dans l'interaction de la polymérase virale avec des facteurs d'hôtes spécifiques (aviaires ou mammifères), ou déterminerait la température seuil de l'activité de l'ARN polymérase virale, la réplication virale s'initiant à des températures différentes chez les oiseaux et les mammifères (Noah and Krug 2005). Des souches de virus A (H5N1), isolées chez des canards sains en Chine, entre 1999 et 2002, ont acquis progressivement un pouvoir pathogène et létal chez la cette caractéristique de l'hémagglutinine dans la manifestation de la virulence des virus influenza A. Cependant, l'intensité de la virulence peut être modulée par la présence d'acides aminés au niveau de régions différentes de l'hémagglutinine des virus A (H5N1). La présence de séquence polybasique au site de clivage n'est pas toujours associée à la virulence, la composition du site de clivage et l'existence d'un résidu acide ayant une influence sur le phénotype pathogène du virus (Hulse, Webster *et al.* 2004). L'hémagglutinine du virus de la grippe espagnole de 1918 ne présente pas de site de clivage polybasique ; les souches humaines peu virulentes dont il est issu ont pourtant généré un virus hautement pathogène ; on ignore quelle caractéristique lui confère une telle virulence (Kobasa, Takada *et al.* 2004). La neuraminidase joue également un rôle dans l'activation de l'hémagglutinine. La présence d'un site de glycosylation supplémentaire au niveau de la structure globulaire de NA du virus H5N1 augmente la virulence de celui-ci chez le poulet, peut-être par une augmentation de l'activation des protéases de la cellule hôte (Hulse, Webster *et al.* 2004). Le raccourcissement de la longueur de la tige de l'enzyme, les mutations à son niveau seraient des facteurs de la manifestation de la virulence chez l'homme (Zambon 2001). L'évolution de souches aviaires peu pathogènes vers des souches hautement pathogènes s'accompagne d'une succession de mutations au niveau du gène de la neuraminidase (Banks, Speidel *et al.* 2001) (Deshpande, Naeve *et al.* 1985). On pense qu'un équilibre est nécessaire entre les activités de l'HA et de la NA ; la force de fixation de l'HA sur la cellule hôte à la période initiale de l'infection, doit être adaptée à l'efficacité de la NA dans la libération des nouveaux virions de la surface cellulaire (Baigent and McCauley 2001).

#### **I.5.2.1.3. Le rôle des polymérases virales**

Les protéines du complexe polymérase des virus influenza A sont impliquées dans la virulence du virus A (H5N1). Les études menées sur les souches virulentes et avirulentes

isolées chez l'homme au cours de l'épidémie de Hong Kong en 1997, démontrent que le pouvoir pathogène de chacune de ces deux souches est déterminé par l'acide aminé en position 627 de la protéine PB2 ; la présence de la lysine en remplacement de la glutamine augmente la capacité répliquative du virus chez la souris (Shinya, Hamm *et al.* 2004) ; elle est sans effet sur la répllication du virus dans des cellules aviaires (Hatta, Peng *et al.* 2001). La souche humaine hautement pathogène A/Vietnam/1203/04 (H5N1) présente la même substitution à la position 627 de PB2 (Govorkova, Rehg *et al.* 2005). L'acide aminé en position 627 jouerait un rôle dans l'interaction de la polymérase virale avec des facteurs d'hôtes spécifiques (aviaires ou mammifères), ou déterminerait la température seuil de l'activité de l'ARN polymérase virale, la répllication virale s'initiant à des températures différentes chez les oiseaux et les mammifères (Noah and Krug 2005). Des souches de virus A (H5N1), isolées chez des canards sains en Chine, entre 1999 et 2002, ont acquis progressivement un pouvoir pathogène et létal chez la souris. Par génétique inverse on a pu démontrer qu'une mutation au niveau de l'acide aminé à la position 701 de la protéine PB2 est responsable du franchissement de la barrière d'espèces et de l'acquisition de la virulence chez la souris (Li, Chen *et al.* 2005).

#### **I.5.2.1.4. Le rôle de la protéine NS1**

L'infection du porc par un virus recombinant H1N1 porteur du gène NS de la souche A/Hong Kong/156/97 (H5N1) est responsable d'une virémie plus importante et durable que l'infection par le virus sauvage H1N1. La virulence du virus réassorti requiert l'existence d'un acide glutamique en position 92 de la protéine NS1 ; elle est interprétée comme la conséquence de la résistance du virus à l'action antivirale des interférons et du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  sécrétés par l'hôte (Seo, Hoffmann *et al.* 2004) (Seo, Hoffmann *et al.* 2002). L'infection des macrophages dérivés de monocytes par deux souches A/Hong Kong/97 (H5N1) isolées chez l'homme, induit une production importante de cytokines proinflammatoires (interféron  $\beta$ , facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ ) comparativement à d'autres virus influenza A, H1N1 ou H3N2. Un taux élevé de cytokines circulantes contribuerait au pouvoir pathogène du virus A (H5N1) (Lipatov, Andreansky *et al.* 2005).

#### **I.5.2.1.5. Le pouvoir apoptotique des virus influenza A**

Les virus influenza A ont la capacité de déclencher la mort programmée de cellules en culture. L'apoptose se caractérise par la désintégration du cytosquelette et la fragmentation de l'ADN cellulaire. Les virus grippaux de type A étant des parasites intracellulaires obligatoires, leurs fonctions apoptotiques sont efficaces à la fin de la réplication, après utilisation de la machinerie cellulaire. Trois protéines virales seraient impliquées dans la mort cellulaire. La neuraminidase joue un rôle initiateur du processus apoptique par l'activation du facteur de croissance transformant  $\beta$ , à la différence de la protéine NS1A dont l'absence chez un virus recombinant augmente l'activité apoptotique de celui-ci. Ces observations corroborent l'hypothèse selon laquelle la virulence du virus A (H5N1) est en relation avec une augmentation importante des cytokines circulantes, notamment les interférons (Cheung, Poon *et al.* 2002). La troisième protéine impliquée dans l'apoptose des cellules infectées est une petite protéine de 87 acides aminés encodée par le gène PB1. Elle augmente spécifiquement l'apoptose des monocytes, limitant son action aux cellules immunitaires de l'hôte (Noah and Krug 2005) (Baigent and McCauley 2003).

La virulence des virus influenza A est plurifactorielle. Des interactions fonctionnelles sont identifiées comme déterminants au niveau moléculaire de la virulence de certains virus, notamment du virus A (H5N1). Il est envisageable que toute interaction entre les protéines d'origine virale et/ou cellulaire, qui optimise l'enveloppement des ribonucléoprotéines virales dans les particules virales et l'assemblage de nouveaux virions, facilite la dissémination virale et donc potentialise la virulence de ces virus.

La plupart des virus isolés chez les oiseaux sont avirulents, responsables d'infection asymptomatique ou peu sévère. On a pu mettre en évidence au cours d'épidémies de grippe, l'évolution de souches peu pathogènes vers des souches hautement pathogènes. Ce phénomène concerne les sous-types H5 et H7 (Banks, Speidel *et al.* 2001).

Tumpey et ses collaborateurs ont reconstruit par génétique inverse, le virus de la grippe espagnole de 1918, afin de comprendre les raisons de son extrême virulence. Les études sur des cellules épithéliales respiratoires humaines suggèrent que la présence conjointe du gène HA et des gènes de la polymérase du virus de 1918 est essentielle à une réplication optimale. La comparaison du virus de 1918 avec d'autres virus recombinants exprimant un ou plusieurs gènes du virus de la grippe espagnole démontre que ces gènes sont impliqués dans la virulence optimale de ce virus (Tumpey, Basler *et al.* 2005).

Les souches virales A (H5N1) isolées chez l'homme et les oiseaux au cours des flambées de 1997 et la période 2003-2004 montrent une augmentation de la virulence des isolats humains de 2004 chez le furet (Maines, Lu *et al.* 2005) (Devallée.T, 2006).

#### **I.5.4. Hôtes principaux**

Des virus influenza de type A ont été isolés chez certaines espèces de mammifères telles que l'homme, le porc, le cheval, certains cétacés (baleine et dauphins) et le phoque, ainsi que chez de nombreuses espèces d'oiseaux (cf paragraphe 3.3.1.1).

Les oiseaux sauvages aquatiques correspondent aux hôtes naturels principaux des virus influenza de type A. Des virus porteurs de toutes les hémagglutinines (H1 à H15) et de toutes les neuraminidases (N1 à N9) connues ont ainsi été isolés chez différentes espèces aviaires (pour une présentation détaillée, cf. paragraphe 3.1.1.). Bien qu'hémagglutinine et neuraminidase puissent s'associer selon différentes combinaisons chez les virus aviaires, certaines paraissent néanmoins privilégiées sans qu'à ce jour on connaisse précisément le mécanisme sous-jacent.

A l'inverse de ce qui est observé chez les oiseaux, un nombre très limité de sous types viraux apparaissent inféodés aux espèces de mammifères (**Tableau 02**). Il est actuellement admis que l'espèce porcine tient une place toute particulière au sein des espèces de mammifères dans l'écologie des virus influenza de type A, puisque outre les virus porcins qui lui sont inféodés, elle peut également héberger des virus humains ainsi que la plupart (sinon tous) des sous types viraux normalement rencontrés chez les oiseaux (Kida *et al.*, 1994). Il a en effet été démontré que le porc peut être infecté directement par des virus aviaires que ce soit de façon expérimentale (Gourreau *et al.*, 1980) ou naturelle (Scholtissek *et al.*, 1983). L'isolement récent de virus aviaires H4N6 à partir de porcs souffrant de pneumonie au Canada (octobre 1999) atteste que le porc peut dans des conditions naturelles être infecté par des virus aviaires suite à une transmission directe sans réassortiment (transmissions *in toto*) (Karasin *et al.*, 2000).

**Tableau 02 : Espèces moléculaires d'hémagglutinines et de neuraminidases chez les influenza virus de type A isolés chez les Mammifères à la suite d'infections naturelles.**

Les espèces moléculaires non citées n'ont pas été identifiées chez les virus isolés chez les hôtes considérés. Les souches virales citées sont soit les souches de référence, soit la première souche isolée chez l'hôte considéré

(Alexander *et al.*, 2000, Fields *et al.*, 1991, Horimoto et Kawaoka, 2001)

| Nature de l'hémagglutinine | Homme                     | Porc                    | Cheval                    | Vison                     | Phoque (veau marin)                 | Baleine (globicephale)              |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| H1                         | PR/8/34 (H1N1)            | Swine/Iowa/15/30 (H1N1) | -                         | -                         | -                                   | A/whale/Pacific Ocean./19/76 (H1N3) |
| H2                         | Singapore/1/56 (H2N2)     | -                       | -                         | -                         | -                                   | -                                   |
| H3                         | Hong Kong /1/68 (H3N2)    | Swine/Taiwan/70 (H3N2)  | Equine/Miami/1/63 (H3N8)  | -                         | A/Seal/Massachusetts/3911/92 (H3N3) | -                                   |
| H4                         | -                         | -                       | -                         | -                         | A/Seal/Massachusetts/133/82 (H4N5)  | -                                   |
| H5                         | Hong Kong /156/97 (H5N1)  | -                       | -                         | -                         | -                                   | -                                   |
| H7                         | England/268/96 (H7N7)     | -                       | Equine/Prague/1/56 (H7N7) | -                         | Seal/Mass/1/80 (H7N7)               | -                                   |
| H9                         | Hong Kong /1073/99 (H9N2) | Swine/HK/9/98 (H9N2)    | -                         | -                         | -                                   | -                                   |
| H10                        | -                         | -                       | -                         | A/mink/Sweden /84 (H10N4) | -                                   | -                                   |
| H13                        | -                         | -                       | -                         | -                         | -                                   | A/whale/Maine/1/84 (H13N9)          |

(Suite Tableau II)

| Nature de la neuraminidase | Homme                 | Porc                      | Cheval                     | Vison                     | Phoque (veau marin)                 | Baleine (globicephale)              |
|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| N1                         | PR/8/34 (H1N1)        | Swine/Iowa/15/30 (H1N1)   | -                          | -                         | -                                   | -                                   |
| N2                         | Singapore/1/56 (H2N2) | Swine/Taiwan/70 (H3N2)    | -                          | -                         | -                                   | A/pilot whale /Maine/328/84 (H13N2) |
| N3                         | -                     | -                         | -                          | -                         | A/Seal/Massachusetts/3911/92 (H3N3) | A/whale/Pacific Ocean./19/76 (H1N3) |
| N4                         | -                     | -                         | -                          | A/mink/Sweden /84 (H10N4) | -                                   | -                                   |
| N5                         | -                     | -                         | -                          | -                         | A/Seal/Massachusetts/133/82 (H4N5)  | -                                   |
| N6                         | -                     | -                         | -                          | -                         | Reference non précisée 1991 (H4N6)  | -                                   |
| N7                         | England/268/96 (H7N7) | Swine/England / 92 (H1N7) | Equine/Prague/ 1/56 (H7N7) | -                         | Seal/Mass/1/80 (H7N7)               | -                                   |
| N8                         | -                     | -                         | Equine/Miami/1/ 63 (H3N8)  | -                         | -                                   | -                                   |
| N9                         | -                     | -                         | -                          | -                         | -                                   | A/whale/Maine/1/84 (H13N9)          |

### I.5.5. Déterminants moléculaires viraux de la spécificité d'hôte

#### I.5.5.1. Déterminants liés à la reconnaissance et à l'hydrolyse du récepteur cellulaire

La protéine des virus influenza A reconnaissant le récepteur membranaire du virus est l'hémagglutinine virale, alors que la neuraminidase virale, en hydrolysant les récepteurs membranaires, favorise le relargage des particules virales à l'issue de la phase de bourgeonnement.

Quels que soient leurs types d'hémagglutinine, 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 (acides N-acétylneuraminiques terminaux liés par des liaisons glycosidiques en  $\alpha$ 2,3 à du galactose ) 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 sialoglyconjugés du type Neu5Ac $\alpha$ 2.3 Gal.

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.

Enfin, 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.

#### **I.5.5.2. Déterminants liés 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.

#### **Pathogénie**

## **II. PATHOGENIE**

### **II.1. Mécanismes supposés de franchissement de la barrière d'espèce**

Les mécanismes moléculaires impliqués dans le franchissement de la barrière d'espèce ne sont pas encore établis.**reference** , cependant nous pouvant citer les différentes étapes de multiplication du virus influenza ;

#### **II.1.1. multiplication**

##### **II.1.1.1. Fixation**

Les particules virales se fixent par l'hémagglutinine (HA1) aux récepteurs cellulaires pourvus d'acide sialique (Decoster. A,1995)..

##### **II.1.1.2. Pénétration**

Le virus pénètre dans la cellule en empruntant un mécanisme cellulaire physiologique : l'endocytose : le virus se comporte comme un ligand qui se fixe à son récepteur spécifique.

Au fur et à mesure de la fusion de lysosomes avec la vésicule d'endocytose, le pH du contenu s'abaisse. Lorsque le pH est suffisamment acide (autour de 5,0) l'hémagglutinine subit un changement de conformation qui extériorise la partie hydrophobe de la sous-unité HA2 et peut ainsi rendre possible la fusion entre la membrane endosomale cellulaire et la bicouche lipidique virale. Pour les virus de type A, la protéine M2 permet de déstabiliser la couche de protéines M1.

Les segments de la nucléocapside se dissocient de la matrice et migrent vers le noyau (avec leur complexe de transcription P) où ils pénètrent par un pore de la membrane nucléaire (Decoster. A,1995). .

##### **II.1.1.3. Éclipse**

On distingue deux périodes : la transcription en ARN-messagers et la réplication du génome (Decoster. A,1995).

##### **II.1.1.3.1. Transcription des messagers**

L'ARN viral à polarité négative, ARN (-), doit être transcrit en ARN (+) pour être lu par les ribosomes. La cellule ne possédant pas d'enzyme capable de réaliser cette action, il faut que le

virus apporte sa propre transcriptase qui est constituée d'un complexe [PA + PB<sub>1</sub> + PB<sub>2</sub>]. (P pour polymérase, A pour acide et B pour basique).

Cette transcriptase ne peut assurer la synthèse d'ARN messagers viraux qu'en présence d'une amorce d'ARN qui est fournie par l'ARN messenger cellulaire et qui est détachée au niveau d'un résidu adénine par une endonucléase virale constituée par PB<sub>2</sub>.

Sur le génome viral, les 8 segments possèdent en 3' une même séquence terminale U qui peut s'apparier avec l'amorce. La transcription commence et s'arrête au niveau d'un signal de polyadénylation UUU.

Chaque segment code une protéine, sauf les deux derniers 7 et 8 qui codant pour 2 protéines doivent subir un "montage" avec élimination d'un intron.

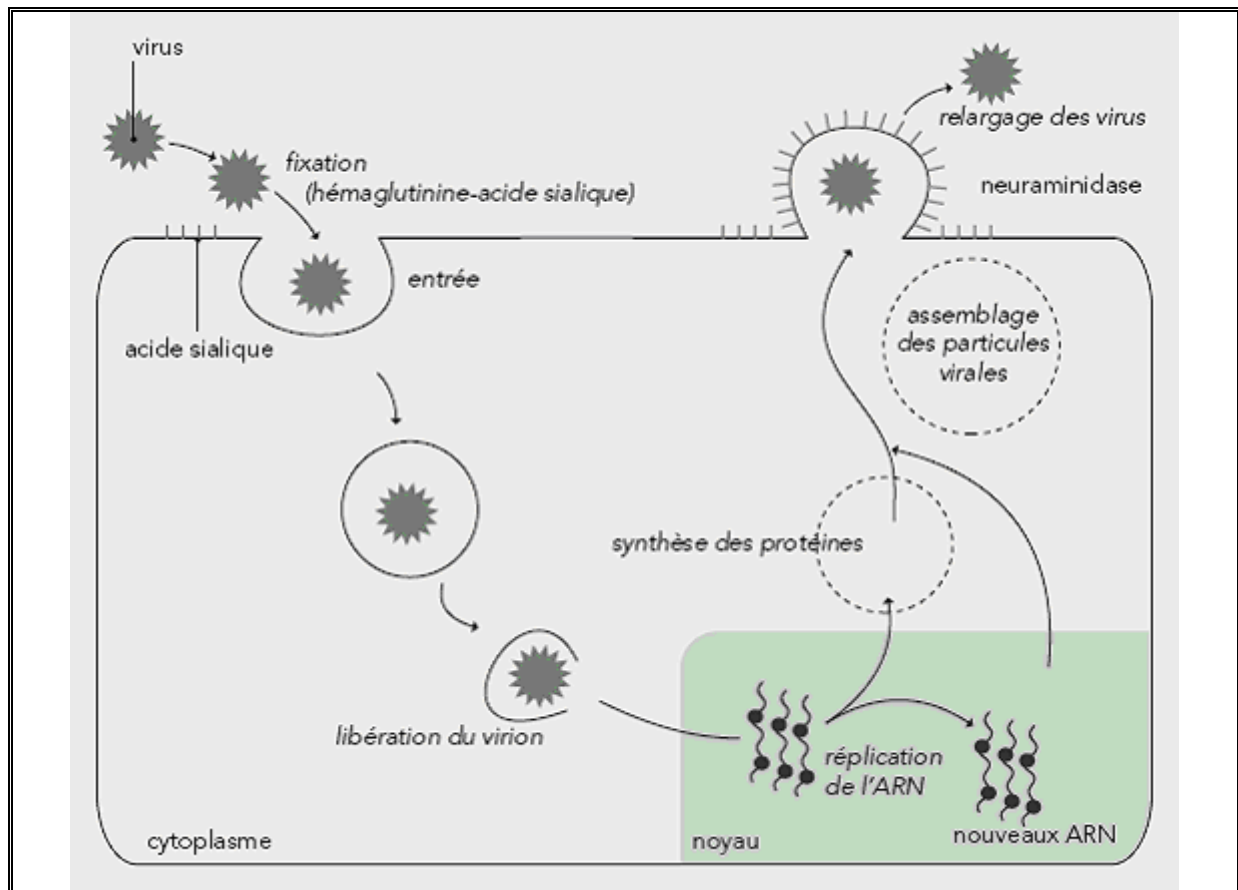
Tout cela se passe dans le noyau.

Ensuite, les ARN messagers viraux rejoignent le cytoplasme et sont traduits en protéines de structure par les ribosomes de la cellule (Decoster. A,1995). .

#### **II.1.1.3.2. Réplication du génome**

Elle se déroule également dans le noyau et débute par la transcription, complète cette fois, de chacun des 8 segments. Elle ne nécessite pas la présence d'une amorce (**Figure 03**).

Les ARN-v sont transcrits en 8 ARN-c qui serviront de matrice pour la synthèse des nouveaux génomes viraux (Decoster. A,1995)..



**Figure 03: Schéma simplifié de la réplique des virus a et b dans la cellule respiratoire**

(R. Cohen, service de microbiologie, CHI Créteil Médecine  
& enfance Nouveautés sur la grippe)

#### II.1.1.4. Assemblage

Dans le cytoplasme, la membrane cellulaire est remaniée par l'insertion des glycoprotéines virales HA et NA et par l'apposition, sur la face interne, des protéines M1 et M2 qui vont constituer la matrice.

Dans le noyau, la protéine NP gagne le noyau où elle s'associe aux ARN-v formés pour constituer les divers segments de la nucléocapside. Ces segments, assemblés dans le noyau, migrent ensuite vers les régions remaniées de la membrane cytoplasmique.

Le bourgeonnement du virus ne s'avère pas létal pour la cellule qui reste normale en apparence mais qui s'épuise et finit par mourir. Toutefois la destruction des cellules est surtout le fait de la réponse immunitaire cytotoxique (Decoster. A,1995).

## **II.2. Déterminants moléculaires viraux de la virulence**

### **II.2.1. Chez l'homme**

La virulence est un aspect lié à la capacité de multiplication d'un agent infectieux chez son hôte dont un des corollaires est l'étendue des dommages causés à l'hôte. 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* qu'issues d'isolats 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 identifié des marqueurs sur un certain nombre de gènes. L'agrégation des résultats indique que tous les gènes peuvent être impliqués.

### **II.2.2. Chez les oiseaux**

Bien que l'hémagglutinine virale ne soit pas le seul support moléculaire de la virulence, elle constitue un déterminant majeur de la virulence. Ce rôle dans la virulence a été prouvé par des approches de génétique inverse. En effet, outre sa propriété d'attachement au récepteur cellulaire évoquée ci-dessus, l'hémagglutinine commande aussi la pénétration du virus dans la cellule. Pour que cette fonction soit effective, l'hémagglutinine doit être clivée par des protéases cellulaires, sinon les virions produits ne sont pas infectieux et le cycle viral s'arrête. L'hémagglutinine des souches avirulentes ou modérément pathogènes, ne contient qu'une seule arginine au niveau du site de clivage de la molécule. Elle ne peut être clivée que par des enzymes cellulaires de type trypsine présentes dans un nombre restreint de cellules limitées aux tractus respiratoire et digestif. C'est pourquoi, *in vivo*, l'infection par des virus avirulents ou modérément pathogènes reste limitée aux sphères précitées.

En revanche, l'hémagglutinine des souches virulentes présente des acides aminés basiques répétés au niveau de son site de clivage. Ces motifs sont reconnus par des protéases de type furine présentes dans un grand nombre de cellules, ce qui explique le caractère pantrope<sup>3</sup> de cette catégorie de virus permettant, *in vivo*, leur dissémination dans tout l'organisme de l'hôte infecté. En raison de la richesse de l'ARN viral en bases de type purine au niveau de la région codant le site de clivage de l'hémagglutinine, la polymérase virale aurait tendance à faire davantage d'erreurs (« bégaiement »<sup>4</sup>) et la probabilité de mutations à cet endroit de la séquence est particulièrement élevée. Jusqu'à présent seuls des virus influenza de sous types H5 et H7 ont généré par ce mécanisme des virus influenza hautement pathogènes à partir de souches faiblement ou modérément pathogènes. Ces sous types ont été à l'origine des 18

épisodes cliniques graves recensés dans le monde (**ANNEXE 02**), certains aboutissant à des épizooties catastrophiques [en Pennsylvanie (U.S.A) de 1983 à 1985 (H5N2) ; au Pakistan en 1994-95 (H7N3) ; au Mexique en 1994-95 (H5N2) ; à Hong Kong et en Chine du Sud en 1997 (H5N1), le dernier en Italie causé en 1999-2001 par un virus H7N1].

Les caractéristiques du site de clivage de l'hémagglutinine constituent un critère officiel d'évaluation de la virulence des souches de sous types H5 et H7 (directive européenne 92/40/CEE, et J.O. arrêté du 8 juin 1994) et se substituent aux tests *in vivo*. Les résultats de ces analyses permettent de décider des mesures réglementaires à prendre (Afssa, 2002).

D'autres mécanismes d'acquisition de la virulence ont été décrits : perte d'un site de glycosylation en position 11 de l'hémagglutinine de sous type H5 observée sur des souches de l'épizootie de Pennsylvanie ; addition d'un site de glycosylation en position 188-190 de l'hémagglutinine de sous type H7 (Perdue *et al.*, 1995) ; phénomènes de recombinaison conduisant chez des virus de sous types H7 soit à l'insertion d'un fragment de 54 nt d'ARN ribosomal 28 S en amont du site de clivage de l'hémagglutinine de sous type H7 (non observé naturellement à partir d'isolats du terrain) (Katchikian *et al.*, 1989 ; Orlich *et al.*, 1990), soit à l'insertion de 60 nt dérivés du gène codant la nucléoprotéine du même virus (Orlich *et al.*, 1994), la recombinaison résultant dans les deux cas en la production d'une hémagglutinine plus facilement clivée.

---

<sup>3</sup> L'adjectif « pantrope » qualifie un virus doté de la capacité de se répliquer dans tous les organes et tissus de l'organisme, à la différence des souches virales habituelles qui ont un tropisme limité aux seuls appareils respiratoire et/ou digestif.

<sup>4</sup> Le « bégaiement » de la polymérase virale (« polymerase stuttering ») survient lorsque cette enzyme rencontre un obstacle à sa progression le long de la matrice génomique qu'elle recopie (par exemple lorsqu'il existe un repliement de la molécule matrice dans une zone vers laquelle progresse la polymérase). Les difficultés de progression rencontrées conduisent la polymérase à répéter la copie de la séquence nucléotidique située en amont l'obstacle, donc à insérer dans la molécule d'ARN nouvellement synthétisée plusieurs nucléotides qui ne sont pas présents dans la matrice recopiée. Ces insertions peuvent se traduire par l'insertion d'acides aminés dans la protéine codée.

En outre, il a été isolé un virus hautement pathogène de sous type H10 dont le site de clivage de l'hémagglutinine ne possédait pas d'acides aminés basiques multiples. Sa pathogénicité pourrait être attribuée à son tropisme rénal mais le support moléculaire de ce phénotype n'est à notre connaissance pas établi.

## **II.3. Mécanismes de variation génétique des virus influenza A**

### **II.3.1. Mutations ponctuelles « drift »**

**Le premier mécanisme qui concourt à la variabilité génétique des virus influenza réside dans l'apparition de mutations ponctuelles, liées à la fréquence élevée des erreurs d'incorporation de nucléotides commises par l'ARN polymérase ARN dépendante du virus.**

#### **II.3.1.1. Importance chez les virus influenza A humains**

Chez les virus grippaux humains, les mutations ponctuelles sont par exemple importantes pour l'évolution antigénique du virus. En effet, elles peuvent être bénéfiques pour le virus si elles affectent un site antigénique car elles peuvent alors contribuer à l'échappement à l'immunité humorale antigrippale. Lorsqu'une mutation aboutit à la modification d'un site antigénique, on parle de glissement antigénique. Le taux d'évolution au niveau des gènes codant l'HA atteint  $10^{-3}$  ( $5,7 \cdot 10^{-3}$  par site et par an pour le domaine HA1 de l'HA des virus A (H3N2) humains isolés entre 1984 et 1996 (Fitch *et al.*, 1997)), ce qui est considérable, au lieu de  $10^{-6}$  qui est un taux rencontré pour les synthèses normales des cellules Eucaryotes. Ce mécanisme explique que, d'une année sur l'autre, la séquence des gènes codant l'hémagglutinine H3 des virus de grippe A humaine varie d'environ 0,6% : ainsi après 5 ans les séquences diffèrent de près de 3%. En effet, les mutations s'accumulent dans le temps (moins pour les virus de type B et encore moins pour les virus de type C (Buonagurio *et al.*, 1985)) et aboutissent à l'émergence progressive et continue de nouvelles lignées de virus de grippe A chez l'homme par pression de sélection positive de type darwinien (Fitch *et al.*, 1997). Pour suivre cette évolution, fondamentalement différente de celle des virus des ansériformes sauvages, la composition du vaccin humain contre la grippe est revue chaque année en février pour l'hémisphère nord et en septembre pour l'hémisphère sud.

#### **II.3.1.2. Importance chez les virus influenza A aviaires**

Chez les virus aviaires, l'importance évolutive des mutations ponctuelles est variable selon le gène et l'espèce hôte considérés :

Chez les oiseaux aquatiques (surtout les différentes espèces de canards, d'oiseaux de rivage et les mouettes) qui constituent un réservoir de virus influenza aviaires, ceux-ci évoluent peu car ils ont atteint un niveau d'adaptation optimal et les mutations ne procurent pas d'avantage sélectif. Au niveau du gène codant la nucléoprotéine, la lignée des virus isolés de mouettes se distingue de celle constituée par les isolats d'autres espèces d'oiseaux sauvages. De plus, pour

chacun des gènes, 2 sous-lignées se distinguent en fonction de l'origine géographique des virus isolés : la sous-lignée nord-américaine et la sous-lignée eurasiennne, ce qui est en rapport avec les trajets migratoires des espèces sauvages contribuant au cycle des virus influenza aviaires.

Chez les volailles (le poulet par exemple) qui constituent un hôte accidentel, l'évolution des virus est beaucoup plus rapide et concerne notamment les gènes codant l'hémagglutinine et la neuraminidase (Pour l'hémagglutinine taux d'évolution de 7 à 10  $10^{-3}$  substitutions / site / an). Les virus sélectionnés possèdent des gènes permettant de coder une hémagglutinine moins spécifique du récepteur d'origine (par addition de sites de glycosylation au niveau de la partie globulaire de la molécule) et une neuraminidase moins efficace à détacher les virions néoformés (par délétion du fragment codant la tige de la molécule) aboutissant ainsi à compenser le manque d'affinité au récepteur par un attachement prolongé. Les gènes codant la protéine de matrice ou la nucléoprotéine sont par contre davantage conservés.

Des erreurs répétées lors de la copie de l'ARN par la polymérase virale (mécanisme dit de « Bégaiement ») sont par ailleurs responsables de l'insertion de résidus basiques au site de clivage de l'hémagglutinine, principal mécanisme d'acquisition de la virulence (AFSSA, 2002).

### **II.3.2. Réassortiment génétique « shift »**

**Un second mécanisme de variation génétique, dit de réassortiment, aboutit au remplacement complet d'une ou plusieurs protéines virales d'une souche virale** donnée par les protéines équivalentes d'une autre souche virale. Ce phénomène est rendu possible par la nature segmentée du génome viral ; il existe aussi chez les virus influenza de type B ou C, eux aussi dotés d'un génome segmenté, toutefois il est à noter qu'aucun cas de réassortiment n'a été décrit entre virus influenza appartenant à des types différents (A, B ou C). A l'occasion de la co-infection d'une cellule par deux particules virales provenant de souches virales différentes, il peut se trouver excrété des particules virales hybrides dont une partie des segments génomiques provient de l'un des virus parentaux et le reste des segments génomiques de l'autre.

**Le phénomène de réassortiment est particulièrement important pour l'évolution antigénique des virus influenza A humains**, dans la mesure où il peut conduire au changement complet d'une molécule de surface telle que l'HA. Cet événement, appelé

**cassure antigénique *sensu stricto***, est caractérisé par le remplacement de l'HA ou/ et de la NA par une HA ou/et une NA d'un type moléculaire différent. Il n'existe que chez les virus influenza humains de type A, au sein desquels il peut aboutir à l'apparition de nouveaux sous types.

Une hypothèse actuellement couramment admise fait jouer à l'espèce porcine (**Figure 04**) , qui peut naturellement héberger à la fois des souches virales normalement inféodées à l'homme et des souches virales normalement inféodées aux oiseaux, un rôle essentiel dans ce phénomène de réassortiment. Il est cependant important de souligner qu'un être humain co-infecté par un virus humain et un virus aviaire pourrait tenir, le cas échéant, un rôle comparable. En effet, les virus d'oiseaux, s'ils sont exceptionnellement capables d'infecter directement les humains (Kurtz, Manvell, and Banks, 1996) (Subbarao *et al.*, 1998) se répliquent souvent peu efficacement chez l'homme et se transmettent très difficilement d'un individu à l'autre.

En effet, le déterminisme d'adaptation à l'hôte est multigénique et concerne notamment les gènes dits internes (par exemple, ceux qui codent la nucléoprotéine et au moins une des protéines du complexe Réplicase/transcriptase).

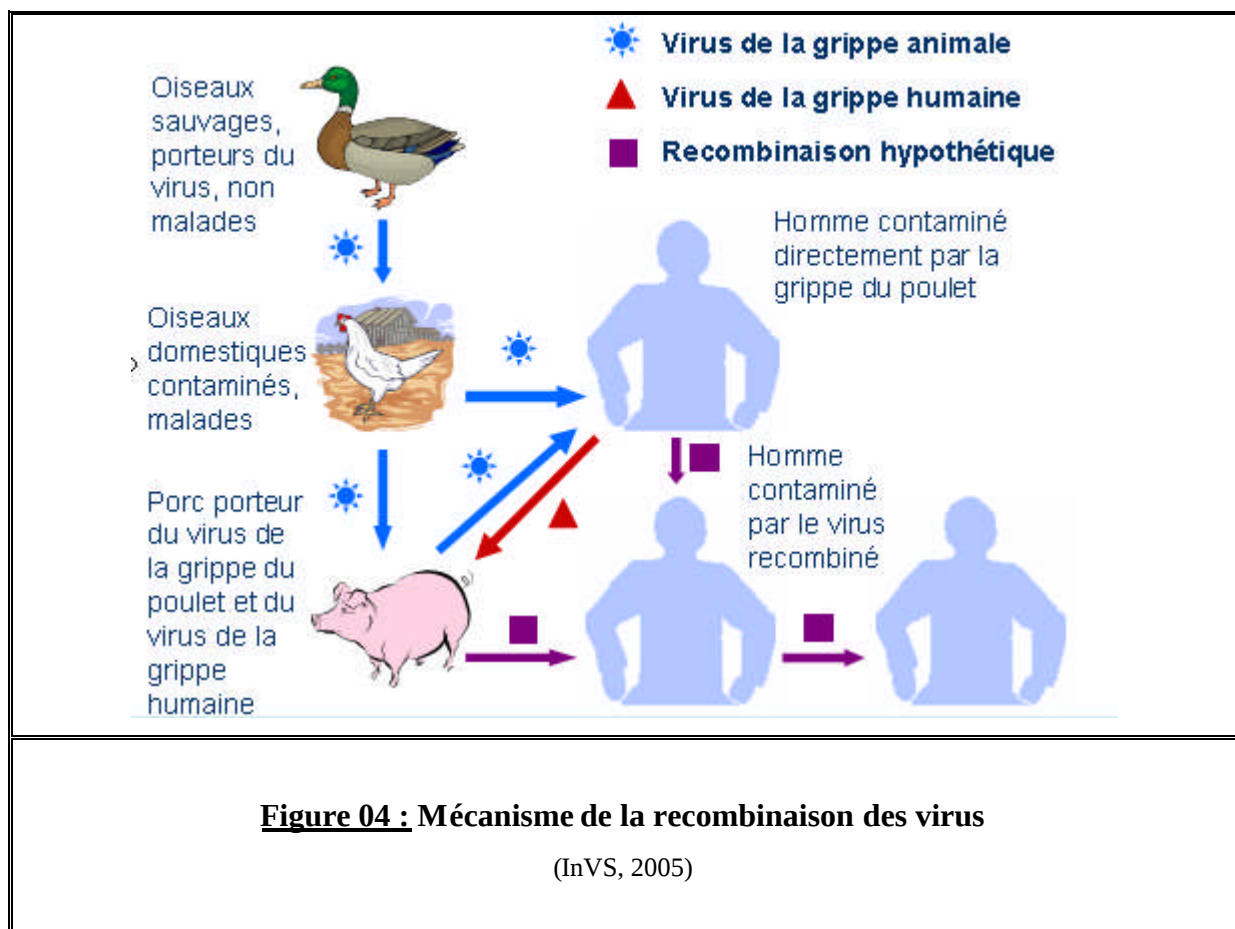
Il ne suffit donc pas à un virus aviaire d'être enveloppé d'antigènes inconnus par les populations humaines, faut-il encore qu'il soit doué d'une bonne capacité à se répliquer chez son nouvel hôte potentiel. C'est exactement ces deux propriétés que possèdent les virus hybrides issus d'un réassortiment entre deux virus parentaux : l'un humain et l'autre aviaire selon le principe suivant.

A l'occasion d'une co-infection d'un porc ou d'un être humain par un virus humain et un virus aviaire, comme les brins d'ARN génomiques viraux sont physiquement indépendants les uns des autres, il peut se former une particule virale hybride. Il semble cependant que les combinaisons des huit segments ne soient pas toutes possibles et que les assortiments réussis se réalisent en respectant des ensembles de gènes, formant ce qui est appelé des "*constellations*". Ce virus hybride, ou virus réassortant, peut emprunter les gènes "internes d'adaptation" à l'homme et les gènes HA et/ou NA de virus d'oiseau. Dans ce phénomène, il y a changement complet d'une molécule de surface telle que l'HA. Ce virus réassortant, "humain" dedans et "oiseau" dehors, cumule l'avantage de pouvoir se répliquer efficacement chez l'homme et celui de ne pas rencontrer de défense humorale spécifique contre lui car les

HA et NA aviaires ne correspondent pas aux anticorps qui préexistent dans les populations humaines. C'est alors un virus nouveau chez l'homme qui est potentiellement capable de provoquer une pandémie. C'est le mécanisme initial actuellement admis comme ayant été à l'origine des deux dernières pandémies de grippe en date (**référence**).

Des impasses existent cependant dans la génération par réassortiment de souches virales adaptées à une nouvelle espèce hôte : Il suffit qu'un des facteurs ne soit pas réuni pour que l'introduction d'un virus nouveau pour l'espèce considérée ne conduise pas à une implantation durable, marquée par une forte épizootie ou épidémie initiale. L'exemple aux Pays-Bas du passage d'un virus mixte humain et aviaire A (H3N2) du porc à l'homme, limité à deux cas documentés rapportés chez 2 enfants, illustre de tels échecs.

**Malgré cette dernière restriction, le réassortiment génétique représente – sans doute bien plus que la transmission directe – le mécanisme privilégié de génération de nouveaux virus potentiellement pathogènes pour l'homme (Afssa, 2002).**



CHAPITRE II :  
**EPIDEMIOLOGIEDES**  
**VIRUSDE TYPEA**

## I. EPIDEMIOLOGIE, ASPECTS CLINIQUES ET CONTROLE DE LA GRIPPE A VIRUS A

Chez l'homme, la grippe est une maladie consécutive à une infection par un virus membre de la famille des *Orthomyxoviridae* de l'un des trois genres *Influenzavirus* A, B ou C. Les infections à virus de grippe A sont généralement plus sévères cliniquement que celles à virus B, elles-mêmes plus sévères que celles dues aux virus C. Deux sous types de virus de type A sont inféodés à l'homme et circulent actuellement chez cette espèce : A(H1N1) et A(H3N2).

En général, on détermine qu'il y a au moins 5 types de facteurs conditionnent l'émergence d'une situation pandémique :

-  Ecologiques,
-  Agro-pastoraux,
-  Démographiques,
-  Impasses,
-  Résurgences virales,
-  Délais pour la détection des premiers cas très contagieux.
-  Qualité du suivi épidémiologique

De ces facteurs dépendent, au moins partiellement : le lieu de l'émergence du phénomène, les itinéraires d'expansion le temps disponible pour se préparer (**Annexe : 03**).

(FEGUE EKAN. R 2003)

### I.1. L'évaluation du risque d'introduction sur le territoire national par l'avifaune de virus Influenza hautement pathogènes

**De l'évaluation du risque d'introduction par l'avifaune, et en particulier par les oiseaux migrateurs, de virus Influenza hautement pathogènes pour les espèces domestiques et/ou pour l'homme et ce, à partir des foyers de grippe aviaire liés à toute épizootie asiatique, et au regard du récent foyer déclaré au Egypte, Niger, Nigeria.** Considérant les quatre flux (**Annexe 10, 11,12, 13**) ou courants majeurs, eurasiatiques, parallèles, de migrations des oiseaux sauvages orientés Nord-Sud à Nord-Est/ Sud-Ouest, reliant toute la Sibérie septentrionale à l'Europe, l'Inde, l'Asie de l'est et du Sud-est, à savoir d'Est en Ouest:

-  le courant « Asie centrale »
-  le courant « Ouest-Asie / Est-Afrique »
-  le courant « Mer Noire-Méditerranée »
-  et enfin, le courant « Est Atlantique » ;

### **I.1.1. Origine géographique des oiseaux passant par l'Algérie pour hiverner en Europe**

#### **I.1.1.1. Considérations générales sur les voies migratoires dans la zone paléarctique**

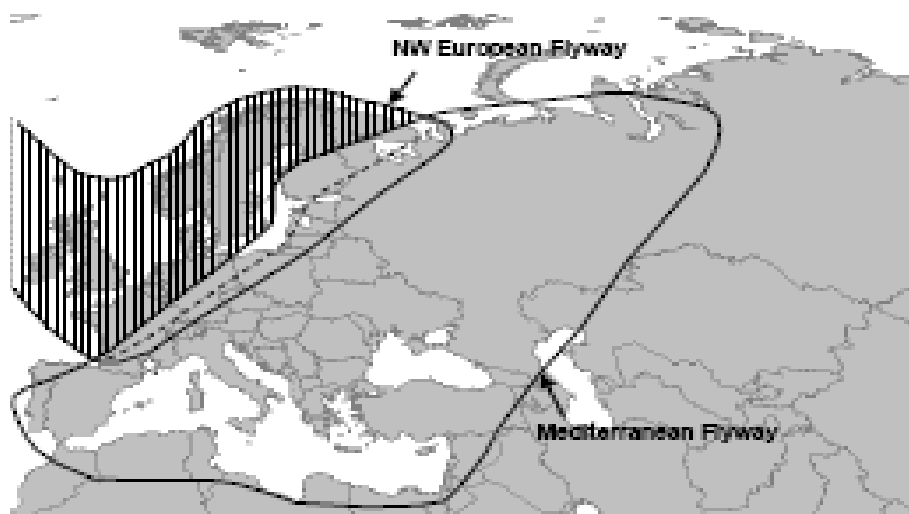
L'Algérie accueille en hivernage ou lors des passages migratoires post-reproduction vers les quartiers d'hivernage en zone sahélienne des oiseaux (en particulier Laridés, Limicoles, Anatidés, Colombidés, Turdidés, Sturnidés) se reproduisant dans le Nord de l'Europe (Scandinavie, Pologne, Pays baltes, Nord de la Russie et de la Sibérie).

C'est la voie migratoire est-atlantique « east-atlantic Flyway » sur la carte ci-dessus.

Par ailleurs, d'autres espèces d'oiseaux (Anatidés et Laridés en particulier) se reproduisant dans toute la Russie européenne, de l'Ukraine du Kazakhstan et de la Sibérie occidentale vont hiverner en dans le bassin méditerranéen ou en Afrique subsaharienne.

C'est la voie migratoire Mer noire-Méditerranée « Black sea Mediterranean Flyway » sur la carte ci-dessus. La région méditerranéenne française (Camargue en particulier pour les anatidés) est concernée par cette voie.

Il faut noter que les deux voies de migrations ne sont pas cloisonnées (cf. ci-après exemple des voies migratoires chez la sarcelle d'hiver, Guillemain 2005). Des mouvements d'oiseaux nord-sud et sud-nord peuvent avoir lieu après la reproduction vers les aires de mue post-nuptiale et les oiseaux originaires de la même zone de reproduction peuvent emprunter des voies migratoires différentes à partir de haltes migratoires.



**Figure 14 : Limite théorique des 2 populations de Sarcelles d'Hiver en Eurasie occidentale, d'après Scott & Rose (1996). L'étoile indique la Camargue, l'extension géographique de la voie migratoire "Nord-Ouest de l'Europe" dans cette étude est définie par la zone hachurée (La péninsule ibérique est considérée comme utilisée par voie migratoire "Nord-Ouest de l'Europe" seulement pendant les vagues de froid). La ligne pointillée représente la médiane du chevauchement entre les deux voies migratoires.**

**Au moins 15 % des oiseaux bagués en Camargue (voie migratoire méditerranéenne) change de voie migratoire (voie migratoire Nord-ouest de l'Europe).**

Etude de Guillemain et al, 2005 chez la Sarcelle d'Hiver (*Anas crecca*) à partir de l'analyse de 9279 reprises d'oiseaux bagués entre Janvier 1952 et Février 1978 (59187 oiseaux bagués données : station biologique de la Tour du Valat).

#### **I.1.1.2. Voies migratoires des anatidés entre le sud ouest**

On exprimera dans ce projet de fin d'étude les anatidés qui représente un risque élevé de d'introduction sur notre territoire national du virus influenza hautement pathogènes ;

##### **I.1.1.2.1. La Sarcelle d'hiver (*Anas crecca*)**

Les premiers migrants apparaissent en Algérie dès juin, mais les passages ont lieu surtout de septembre à décembre à travers toute la l'Algérie. Les oiseaux stationnant dans le Nord-Ouest proviennent de Scandinavie, tandis que le littoral méditerranéen accueille des oiseaux originaires des pays baltes, de l'Ukraine et de Sibérie occidentale, toutefois sans que les délimitations entre zones soient strictes (**Figure 08**)

##### **I.1.1.2.3. Le canard siffleur (*Anas penelope*)**

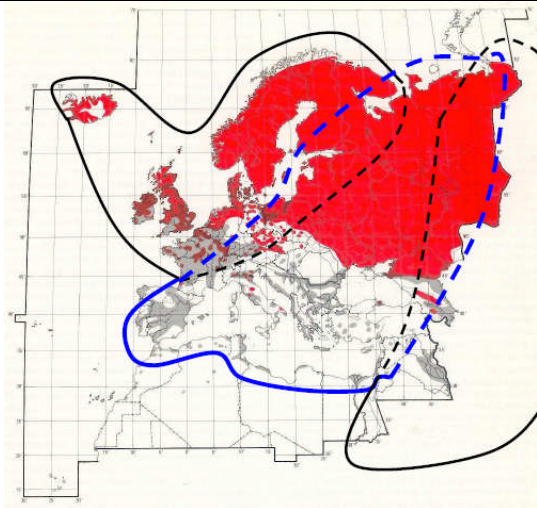
Les premiers migrants sont notés dans le Nord de la Algérie dès la mi-juin. Encore très peu commun en août le passage s'intensifie progressivement pour culminer de fin octobre à fin décembre. Sur le littoral méditerranéen, les oiseaux proviennent surtout de Sibérie centrale. Sur la façade Manche-Atlantique les migrants et hivernants proviennent d'Islande pour une minorité, mais surtout de Scandinavie et du Nord Ouest de la Russie (Dubois et al 2000) (**Figure 09**)

##### **I.1.1.2.3. Le fuligule milouin (*Aythya ferina*)**

La migration et l'installation des hivernants (oiseaux venant de Russie, d'Europe centrale et de Grande-Bretagne) se fait de Septembre à Novembre. Les principaux sites d'hivernage sont la Camargue (et l'étang de Berre), la Dombes, le cours du Rhin en Alsace, les étangs de Lorraine et les étangs alpins. Plus à l'Ouest, la Brenne, le lac de Grand Lieu, le golfe du Morbihan sont aussi des sites d'hivernage (Dubois et al, 2000, Scott et Rose, 1996) (**Figure 10**)

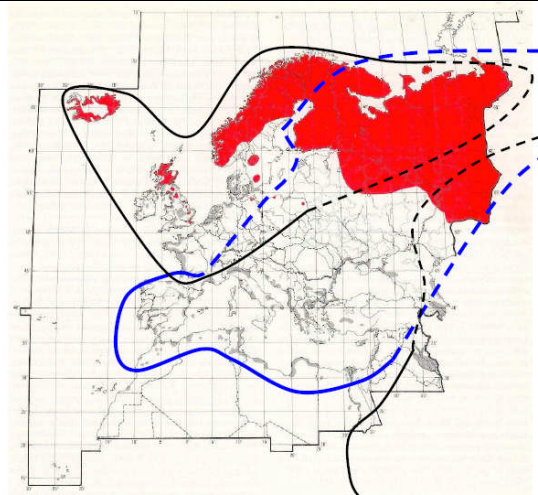
##### **I.1.1.2.4. Le fuligule morillon (*Aythya fuligula*)**

Les passages et arrivées d'oiseaux pour l'hivernage ont lieu surtout d'octobre à décembre. On rencontre des oiseaux venant de Grande Bretagne venant de l'Ouest de la France, tandis que dans l'Est les oiseaux proviennent d'Europe centrale et de Russie (Dubois et al 2000) (**Figure 10**)



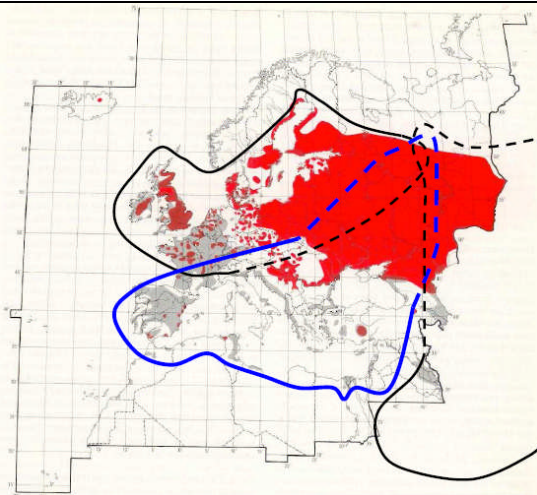
**Figure 08 : Aire de répartition de la sarcelle d'hiver (*Anas crecca*) en Europe et l'Afrique**

(d'après Cramp et Simmons, 1977). Les limites des populations sont établies d'après Scott et Rose (1996). Légende : en rouge : aire de reproduction ; en gris : aire d'hivernage ; ligne continue : limite certaine ; ligne pointillée : limite incertaine.



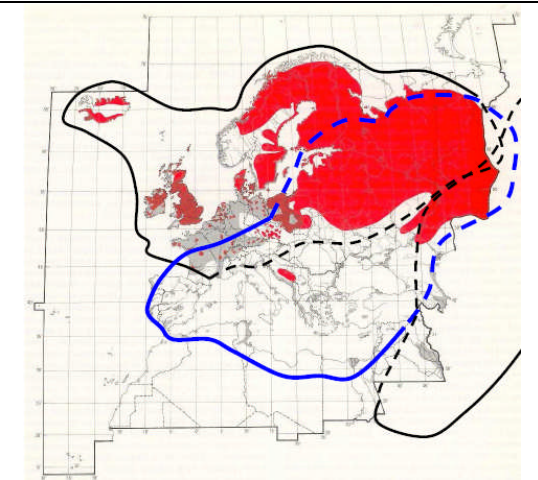
**Figure 09 : Aire de répartition du canard siffler (*Anas penelope*) en Europe et l'Afrique**

(d'après Cramp et Simmons, 1977). Les limites des populations sont établies d'après Scott et Rose (1996). Légende : en rouge : aire de reproduction ; en gris : aire d'hivernage ; ligne continue : limite certaine ; ligne pointillée : limite incertaine.



**Figure 10 : Aire de répartition du Fuligule milouin (*Aythya ferina*) en Europe et l'Afrique**

(d'après Cramp et Simmons, 1977). Les limites des populations sont établies d'après Scott et Rose (1996). Légende : en rouge : aire de reproduction ; en gris : aire d'hivernage ; ligne continue : limite certaine ; ligne pointillée : limite incertaine.



**Figur 11 : Aire de répartition du Fuligule morillon (*Aythya fuligula*) en Europe et l'Afrique**

(d'après Cramp et Simmons, 1977). Les limites des populations sont établies d'après Scott et Rose (1996). Légende : en rouge : aire de reproduction ; en gris : aire d'hivernage ; ligne continue : limite certaine ; ligne pointillée : limite incertain

### **I.1.1.3. Conclusion**

Même si l'on ne peut pas exclure la diffusion du virus H5N1 par les animaux sauvages, le recul de près de trois ans en Asie où des oiseaux sauvages migrateurs trouvés morts étaient porteurs du virus, la maladie ne s'est pas répandue sur l'ensemble de l'aire de répartition des oiseaux (Philippines, Australie).

De plus, comme certaines espèces hivernent en Afrique sahélienne (sarcelle d'été, canard pilet, etc.), elles pourraient être au contact de congénères ou d'autres espèces d'oiseaux d'eau originaires de Sibérie occidentale contaminés par le virus H5N1, pour autant que l'évolution de la maladie leur permette de voler jusque là. Lors de leur migration pré-nuptiale, il faudra surveiller la mortalité de ces espèces qui passe en début mai en Algérie avant de rejoindre leurs aires de reproduction plus au Nord.

S'il y a contamination d'oiseaux domestiques en Algérie, et même si la cause n'était pas liée aux oiseaux migrateurs, il conviendra de prendre immédiatement les mesures empêchant les contacts entre oiseaux domestiques et oiseaux sauvages en ciblant non seulement les oiseaux d'eau, mais toutes les espèces susceptibles de fréquenter les élevages (étourneaux, corvidés, laridés, tourterelles, moineaux, etc.).

Une fois infectées, ces espèces pourraient servir d'espèces relais pour propager la maladie de proche en proche, tant aux oiseaux sauvages que domestiques.

## **I.2. Épidémiologie de la grippe humaine**

L'épidémiologie de la grippe est expliquée par la nature de l'agent étiologique et son mode de transmission. Les virus grippaux humains sont très variables. Leurs mécanismes de variation sont intimement liés à leur structure et à la nature de leur ARN polymérase. Il y a deux mécanismes principaux distincts: le premier est constant et s'appelle glissement antigénique, le deuxième est plus rare et se produit tous les 10 à 30 ans: c'est la cassure antigénique qui ne concerne que les virus de type A (cf. paragraphe II.3.2). Les deux mécanismes de variation aboutissent à l'introduction dans un cycle épidémiologique monospécifique simple d'un virus antigéniquement nouveau permettant au cycle de se perpétuer. Dans le cas du glissement antigénique, l'échappement du virus est très partiel et l'impact de sa circulation est limité tandis que dans le cas d'une cassure, la nouveauté antigénique est telle que l'échappement à l'immunité de population est de nature à favoriser un impact redoutable de la circulation virale. Les épidémies de grippe sont imprévisibles contrairement aux épidémies de virus respiratoire syncytial (VRS). Parmi les viroses respiratoires, seule la grippe provoque des centaines, voire des milliers de décès selon les années.

### **I.2.1. Formes épidémiques et saisonnalité**

Voir : (Figure 05)

#### **I.2.1.1. Saisonnalité**

Quand elle sévit sous forme d'épidémies annuelles, la grippe humaine est saisonnière. Elle est plus marquée entre octobre et mars pour l'hémisphère nord, comme en Europe et aux Etats-Unis par exemple, et entre avril et septembre pour l'hémisphère sud, comme en Australie et en Nouvelle- Zélande. Le passage de l'activité grippale d'un hémisphère à l'autre est souvent baptisé : basculement hémisphérique. Il existe une zone tampon, au niveau de la ceinture tropicale, terrain intermédiaire de circulation virale continue et source de « contamination » par contiguïté géographique entre les deux hémisphères. La grippe y sévit de façon continue à bas bruit avec cependant des petits pics saisonniers à la saison des pluies souvent. Ceci a été décrit au Sénégal par exemple (Dosseh et Rogier, 1996).

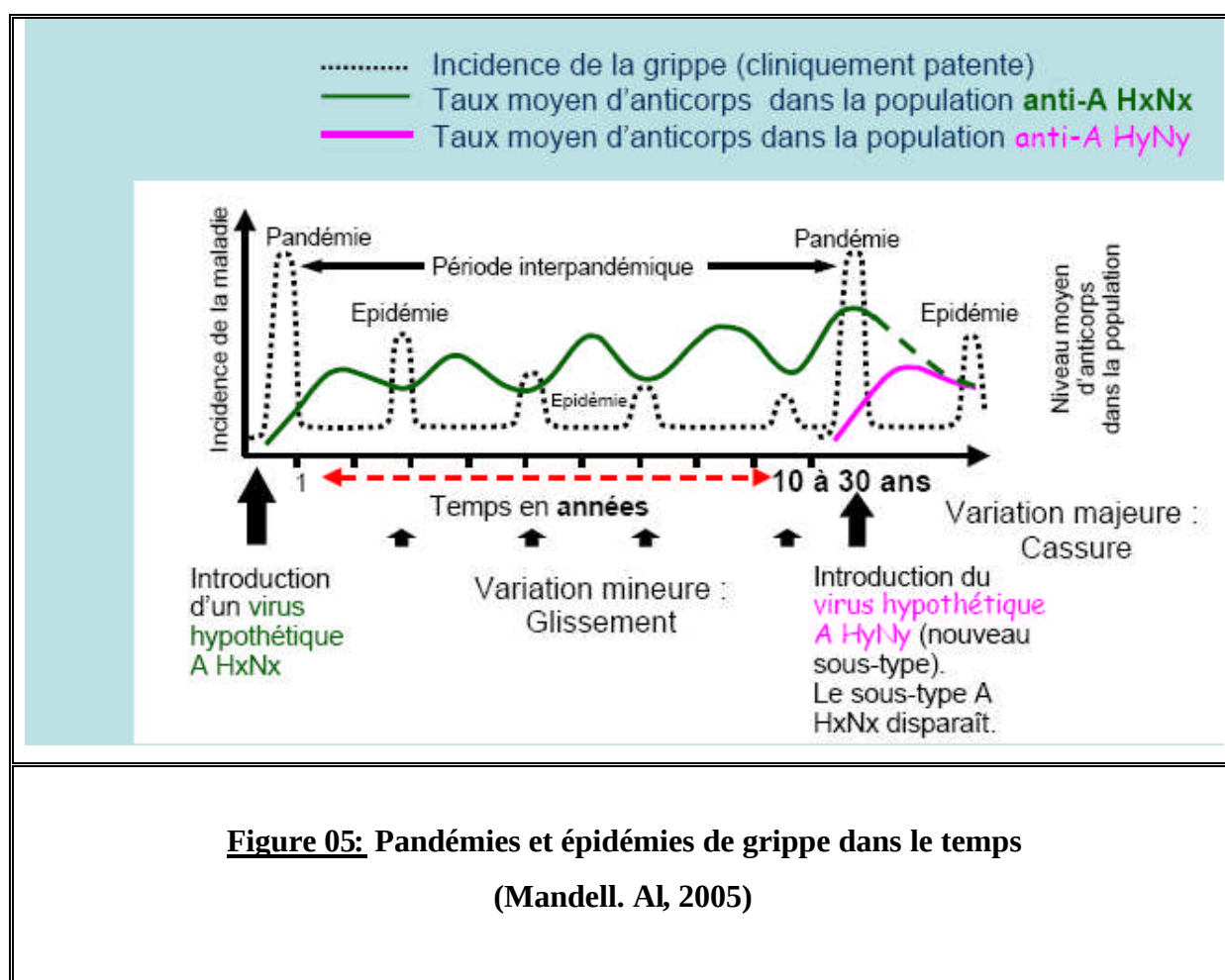
Au sein d'une région continentale comme l'Europe, les pics de morbidité et de circulation virale peuvent être décalés de plusieurs semaines entre deux pays, et ce d'autant plus que l'activité grippale est moins intense (Manuguerra, Mosnier, and EISS, 2000; Zambon, 1998). De même dans un pays comme la France, il existe quelquefois également des décalages d'une région à l'autre. Ces décalages sont plus au moins sensibles selon que l'observation de la circulation virale s'opère en première ligne de soins ou en milieu hospitalier. Le plus souvent, pour une région donnée, le pic de circulation virale est enregistré d'abord en médecine de ville, tout comme y sont le plus souvent détectés les premiers virus grippaux.

#### **I.2.1.2. Pandémies**

On parle de pandémie lorsque l'épidémie de grippe atteint tous les continents en un temps court. Les formes pandémiques de la grippe sont liées à une forte mortalité. En 1918-19, en 1957 et en 1968-69/70, la dernière en date, les pandémies ont été dues à l'apparition d'un virus nouveau chez l'homme. Au cours des pandémies, le taux de morbidité très élevé, varie entre 25 et 50 % voire 100% dans certaines communautés (villages etc.). Même si le rapport du nombre de décès et de sujets malades, qui définit la létalité, apparaît faible, jusqu'à 2,5-3 %, le nombre absolu de décès est considérable. En 1918-19, ce sont les jeunes adultes qui ont connu le plus fort taux de morbidité mais également de mortalité lors de la pandémie de *grippe espagnole* qui a fait environ 20 millions de morts dans le monde. Aux Etats-Unis, le

nombre cumulé de morts dues aux pandémies de 1957 (la *grippe asiatique*) et de 1968-69 (*grippe de Hong Kong*) s'élève à 94000 morts directes

(<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/fluinfo.htm>).



### I.2.1.3. Epidémies

Pendant les périodes interpandémiques, la grippe sévit sous forme d'épidémies d'ampleur variable. Les épidémies et la mortalité qui y est associée sont plus redoutables lorsqu'elles sont causées par le sous type A(H3N2) que lorsqu'elles sont dues au virus A(H1N1). Généralement, les virus de type A sont plus pathogènes et épidémiogènes que les virus de type B. En Grande-Bretagne, la dernière épidémie sévère due à un virus de sous type A (H3N2) a sévi lors de l'hiver 1989-1990. Elle a atteint son pic entre fin décembre et début janvier. Cette année-là, la surmortalité attribuée à la grippe dans ce pays, d'abord estimée à 27000 décès (Ashley *et al.*, 1991), a été ré-évaluée à 17000 morts au total.

Le taux de morbidité de la grippe peut être très élevé (environ 8,1 millions de personnes ont été grippées en France au cours de la saison 1996-1997, source GROG- OPEN ROME,

Impact médicoéconomique de la grippe, Résultats préliminaires, JM Cohen, A Livartowsky, A Mosnier & GROG I.).

Au cours des périodes interpandémiques, le taux de morbidité varie globalement, selon les épidémies, entre 5 et 15 % (entre 10 et 20% selon les CDC aux Etats-Unis-<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/flusurv.htm>). En revanche, la létalité de la grippe apparaît faible (de l'ordre de 0,1% en période interpandémique). La létalité moyenne ne reflète pas les disparités qui existent entre les personnes selon leur groupe à risque (en période interpandémique).

Alors que les personnes âgées de 65 ans et plus sont proportionnellement moins touchées par les épidémies, elles ont un risque de complications sévères et de décès plus élevé que la population générale. Le taux d'hospitalisation par pneumonie et grippe varie considérablement en fonction des classes d'âges et de co-morbidité existante. Alors que ce taux est relativement élevé pour les enfants jusqu'à six mois (globalement 1040 pour 100000), il diminue très nettement après cet âge pour atteindre un minimum entre 5 et 44 ans (pour 100000 : en moyenne 20 à 40 pour ceux qui ne sont pas à risque et 40 à 200 pour ceux qui le sont). Ensuite, à partir des classes 45-64 ans, le taux d'hospitalisation par pneumonie et grippe augmente lorsqu'il existe des facteurs de comorbidités.

C'est à 65 ans et plus que l'augmentation s'accélère pour atteindre un maximum global de 200 à plus de 1000 pour 100 000.

#### **I.2.1.4. Cas isolés sporadiques et foyers épidémiques**

Chaque année en été ou en automne, des cas de gripes isolés sont virologiquement confirmés dans différents pays d'Europe. Il s'agit de cas isolés importés, le plus souvent sans conséquence. Il peut également y avoir plusieurs cas isolés de virus grippaux dans des lieux géographiquement non contigus et sans contact particulier. Il peut s'agir parfois du même variant de virus grippal. Enfin, des foyers de grippe avec un nombre important de cas mais très limité géographiquement peuvent éclater ; le point de départ peut être une école par exemple.

### **I.3. Aspects cliniques et éléments d'épidémiologie des infections aviaires à virus influenza A**

#### **I.3.1. Aspects cliniques**

Toutes les espèces de volailles (poulet, dinde, canard, oie, pintade, faisan, perdrix, caille, autruches et autres ratites) sont susceptibles d'être infectées par les influenza virus de type A. L'infection de ces volailles par ces virus peut être inapparente mais elle peut aussi provoquer un tableau clinique (indifférenciable de celui de la maladie de Newcastle→ l'isolement du virus en laboratoire, ou la confirmation par test est indispensable pour confirmer le diagnostic) dont la gravité dépend : des caractéristiques de la souche virale, de l'espèce infectée (les palmipèdes étant très peu sensibles cliniquement, alors que les dindes sont les plus sensibles), de l'âge, des infections intercurrentes et des facteurs d'environnement.

##### **I.3.1.1. Symptômes**

Selon les paramètres précités, les formes cliniques suivantes peuvent être observées :

###### **Formes graves d'évolution aiguë ou suraiguë (peste aviaire) :**

Atteinte septicémique avec mort en 1 à 2 jours dans 90 % à 100% des cas.

- Symptômes généraux (anorexie, prostration...),
- Cutanés (oedème, congestion, hémorragies de la crête et des barbillons), respiratoires (dyspnée, râles, toux),
- Digestifs (diarrhée, avec fientes parfois blanchâtres, éventuellement hémorragiques),
- Attaque systémique des organes internes se traduisant par des hémorragies, des oedèmes et des pétéchies (taches rouges)
- Nerveux (incoordination motrice, paralysie des ailes, torticolis...) ces symptômes sont isolés ou diversement associés.

###### **Formes subaiguës :**

Atteinte de l'état général

- Symptômes respiratoires (gonflement des sinus orbitaires, dyspnée, toux)
- Chutes de ponte, oeufs décolorés et déformés

La mortalité peut être élevée avec un taux de mortalité qui peut atteindre 50 à 70 %

 **Formes frustes :**

- Légers symptômes respiratoires
- Chutes de ponte

 **Formes asymptomatiques :**

- Aucun symptôme apparent, pas de fièvre. mais excrétion de virus contaminants.

**Voir (Annexe 04) ;**

C'est un état finalement beaucoup plus fréquent qu'on ne le pensait, y compris chez les oiseaux sauvages (canards en particulier).



**Figure 15 : Poulet de chair, aucun signe clinique aperçu (LPAI)**  
**(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)**



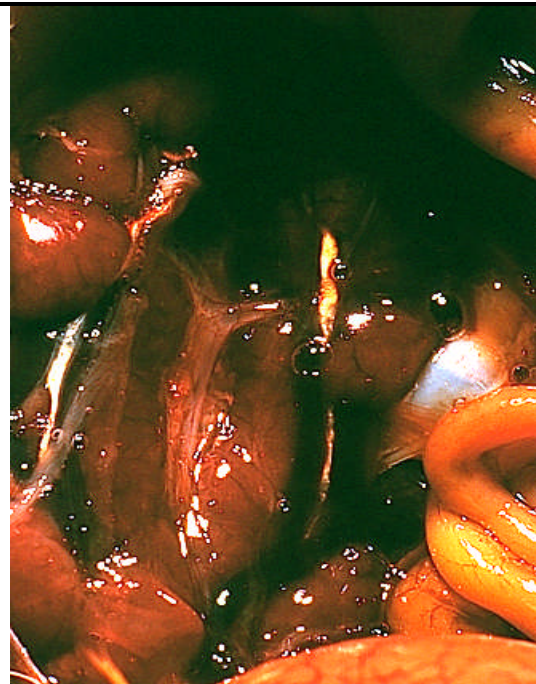
**Figure 17 : Poulette, hémorragie du jarret (HPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)**



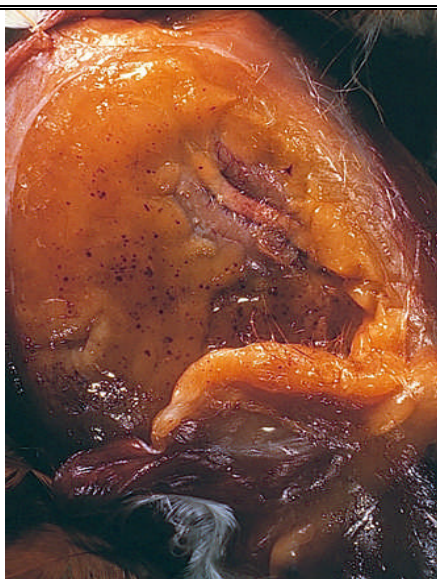
**Figure 18 : Poulette, cyanose de la crête et du barbillon (HPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)**



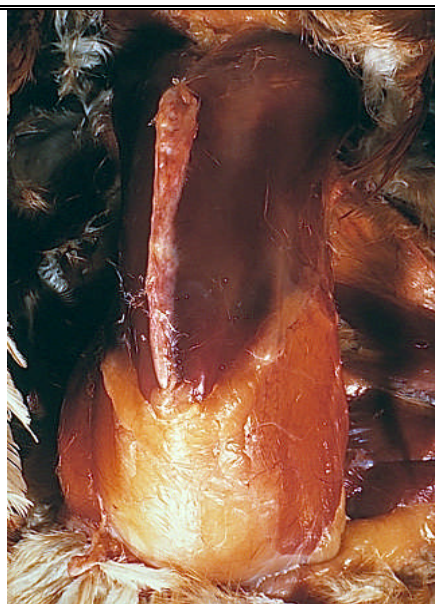
**Figure 25 : Poulette, congestion et hémorragies du follicule ovarien (HPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)**



**Figure 26 : Poulette, congestion du rein et dépôt d'urates dans l'uretère (HPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)**



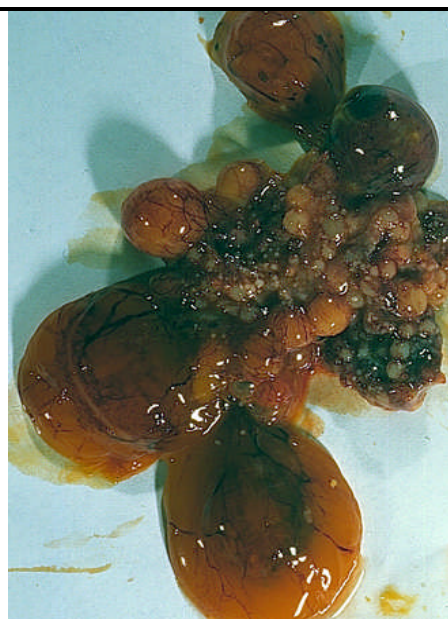
**Figure 31 :** Poule pondeuse, hémorragie de la graisse abdominale (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



**Figure 32 :** Poule pondeuse, congestion du muscle pectorale (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



**Figure 33 :** Poule pondeuse, trachéite catarrhale (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



**Figure 34 :** Poule pondeuse, hémorragie de la grappe ovarienne (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)

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 (chez le poulet EOPS âgé de six semaines) 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).

### **I.3.1.2. Lésions**

(Parfois absentes en cas de mort subite, et sinon identiques à celles causées par la maladie de Newcastle).

Ex : Chez le poulet

- Déshydratation
- Congestion sévère du système musculaire
- Oedème sous-cutané (tête, cou et/ou articulations des pattes)
- Attaque du système respiratoire, avec lésions graves (dont sinusite infra orbitaire et aéro-sacculite dans les formes subaiguës). Trachéite hémorragique sévère. Exsudats muqueux importants dans la lumière trachéale. Avec ou sans écoulements (nez et bec)
- Attaque du systèmes digestif avec pour les formes aiguës et suraiguës : duodénite et pancréatite hémorragiques, hémorragies des amygdales cæcales, follicules ovariens hémorragiques... Pétéchies à la face interne du sternum, sur les séreuses et les tissus adipeux de l'abdomen, sur les surfaces séreuses et dans la cavité splanchnique.
- Hémorragies de la surface muqueuse de l'estomac glandulaire, notamment à la jonction avec le gésier. Hémorragies et érosions de la muqueuse du gésier. Foyers hémorragiques sur les tissus lymphoïdes de la muqueuse intestinale
- Congestion sévère de la conjonctive, s'accompagnant parfois de pétéchie
- Congestion rénale sévère, parfois accompagnée de dépôts d'urates dans les tubules
- Hémorragies et dégénérescence des ovaires

**Voir figure (25, 26, 31, 32, 33, 34) et (Annexe 04) ;**

Les lésions observées chez les dindons ressemblent à celles des poulets mais parfois moins marquées.

Les canards infectés par des souches HP (hautement pathogènes) et excréant des virus ne présentent parfois ni signe clinique ni lésion (porteurs asymptomatiques). Ils peuvent

néanmoins excréter longtemps le virus influenza aviaire H5N1 dans leurs selles. (Fegue Ekan.R, 2004)

#### **I.4. Eléments d'épidémiologie descriptive : 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 sélection aléatoire des sujets capturés). De même en France, chez les volailles domestiques et jusqu'à un passé récent, seules quelques enquêtes sérologiques ponctuelles avaient été réalisées par sondage aléatoire et ce sont surtout les lots faisant l'objet d'une suspicion clinique, ou situés à proximité directe d'un foyer qui faisaient l'objet d'une surveillance sérologique, ce qui ne permettait pas non plus de préciser la prévalence réelle de l'infection dans l'ensemble des élevages. 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).

##### **I.4.1. Espèces aviaires sauvages**

###### **I.4.1.1. Prévalence des infections par les influenza virus aviaires chez les oiseaux 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 (**Annexe 04**). 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). Sur un total de 2317 isolats viraux recensés dans un bilan datant de 1998 (Stallknecht, 1998), 93,8 % provenaient d'ansériformes et ces oiseaux avaient le taux moyen d'isolement le plus élevé (15,2 %), suivis des passeriformes (passereaux, 2,9 %) et des charadriiformes (sternes, goélands et limicoles, 2,2 %). Les piciformes (pics) constituent avec les passeriformes les seuls ordres d'oiseaux sauvages non aquatiques s'étant avérés porteurs de virus influenza. Un doute subsiste concernant les columbiformes (pigeons), pour lesquels des rapports contradictoires font état soit de l'isolement de virus influenza (Stallknecht, 1998), soit au contraire d'une résistance complète à l'infection (Slemons et Easterday, 1972, cités par Stallknecht et Shane, 1988). Le taux

moyen d'isolement à partir d'espèces autres que les canards et les oies approchait 2 % (Stallknecht, 1998), alors que chez les ansériformes il semble pouvoir varier d'environ 6 % chez les adultes en migration d'automne (Slemons *et al.*, 1991) jusqu'à 60 % chez les juvéniles dans les rassemblements pré-migratoires (Hinshaw *et al.*, 1980) , quoique chez ces derniers des pourcentages voisins de 20 % soient plus fréquemment rapportés (Webster *et al.*, 1977, Hinshaw *et al.*, 1978). En France, une étude réalisée en Baie de Somme (Parc Ornithologique du Marquenterre) de 1976 à 1978 par l'Institut Pasteur (Pr. Claude Hannoun) a mis en évidence une prévalence variant de 1 à 16 % des sujets prélevés chez les cinq espèces de canard qui s'avéraient porteuses de virus influenza aviaires (Hannoun et Devaux, 1981).

**Plus récemment, en Europe, les Pays-Bas qui ont réalisé les études les plus récentes et les plus fournies ont rapporté l'examen de 3800 échantillons et une prévalence d'environ 1 % chez les canards et les oies (espèces aviaires non précisées, source Réunion communautaire annuelle des Laboratoires Nationaux de Référence pour les pestes aviaires, Uppsala, Suède, 26-28 avril 2001).**

A priori tous les sous types de virus influenza peuvent être isolés chez les oiseaux sauvages. Il a cependant été observé des différences significatives entre les sous types hébergés par les charadriiformes ou les canards (Kawaoka *et al.*, 1988) ainsi qu'entre les sous types circulant chez les oiseaux migrateurs de l'ancien ou du nouveau monde (Süss *et al.*, 1994 ; Ito *et al.*, 1995). La transmission d'un virus influenza aviaire des oiseaux migrateurs du compartiment eurasien à ceux du compartiment américain reste cependant possible, comme cela a été démontré avec le sous-type H2. Cette transmission s'accompagne d'une rapide évolution de la souche virale qui s'adapte à un nouvel environnement (Makarova *et al.* 1999). En France, l'étude déjà mentionnée réalisée dans le Marquenterre et prolongée jusqu'en 1982 a permis la mise en évidence de virus porteurs de huit des treize, aujourd'hui quinze, espèces moléculaires connues d'hémagglutinines et de six des neuf espèces moléculaires connues de neuraminidases (C. Hannoun, communication personnelle à J.-C. Manuguerra). 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 sur la base d'une concordance temporelle et spatiale que les oiseaux sauvages s'étaient infectés au contact de volailles domestiques à l'occasion d'épizooties d'HPAI (Alexander, 2000 ; Capua *et al.*, 2000).

#### **I.4.2. Oiseaux de compagnie**

##### **I.4.2.1. Prévalence des infections par les influenza virus aviaires chez les oiseaux de compagnie et/ou d'ornement**

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 ; Alexander, 2000). La fréquence de portage est inconnue. Les analyses effectuées aux Etats-Unis de 1974 à 1981 dans des structures de quarantaine privées font apparaître suivant les années 16 à 34 % de lots importés porteurs de virus hémagglutinants autres que le paramyxovirus de la maladie de Newcastle ; suivant les années, les virus influenza représentaient 0,2 % à 64 % des virus isolés (Senne et al., 1983).

#### **I.4.3. Volailles d'élevage**

##### **I.4.3.1. Prévalence des infections par les influenza virus aviaires chez les 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). Ainsi, au cours de la récente épizootie causée en Italie par un virus H7N1, les élevages de dinde (chair et reproducteurs) ont représenté 85 % des 199 cas diagnostiqués sous la forme LPAI de mars 1999 à Avril 2000 et 43 % des 413 cas diagnostiqués sous la forme HPAI pendant la même période (Capua et al., 2000), contre seulement 12 et 36 % des cas pour l'espèce poule (élevages de chair, reproducteurs et pondeuses).

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) (Alexander et al., 2000) sont également sensibles à l'infection.

#### **I.4.3.1.1. Episodes à influenza virus aviaires hautement pathogènes**

Les épisodes cliniques liés à l'infection d'espèces sensibles par les virus influenza responsables d'HPAI sont rares (18 recensés dans le monde entier depuis 1959, aucun en France, cf. Tableau III), mais leur ampleur peut être considérable (plus de 400 élevages touchés en Italie du Nord de mars 1999 à Avril 2000, Capua et al., 2000).

#### **I.4.3.1.2. Infections par les influenza virus aviaires non hautement pathogènes**

La fréquence des infections par les virus influenza responsables de LPAI est encore mal connue. Aux Etats-Unis, il a été montré qu'elle peut être très élevée : Dans l'Etat du Minnesota, 2ème état producteur de dindes aux Etats Unis, où les techniques d'élevage de dinde en semi plein air conduisent à des contaminations fréquentes liées à la présence d'ansériformes migrateurs, ce sont ainsi plus de 100 épisodes de LPAI qui ont été identifiés de 1978 à 1999 (entre autres grâce à l'examen sérologique systématique de 20 sérums prélevés dans chaque lot de dindes produit ou abattu dans l'Etat), sans qu'aucune epizootie d'HPAI ait jamais été observée (Halvorson, 2000). En Europe, les données les plus récentes (2000) proviennent d'Allemagne et des Pays-Bas, pays qui font figure de leaders dans le domaine de l'étude de la prévalence des infections à virus influenza. Pour l'Allemagne, l'analyse d'environ 20 000 sérums de dindes (correspondant à 2000 lots) et de 15 500 sérums provenant essentiellement de pondeuses (soit 1600 lots) a fait apparaître une prévalence des sérums positifs de respectivement 0,8 % (sous type H6 surtout et H1) et 0,06 % (sous type H1). Aux Pays-Bas, 18 400 sérums ont été analysés. Ils correspondent à 390 lots de poulets, dindes de chair, reproducteurs, poulettes ou pondeuses ayant présenté une mortalité supérieure ou égale à 0,5 % en 24 heures et/ou une chute de ponte supérieure à 5 % pendant plus de 7 jours et/ou une médication en rapport avec une maladie infectieuse. Une prévalence de sérums positifs égale à 0,1 % en l'absence de détection de virus des sous types H5 ou H7 a été mise en évidence (source = réunion communautaire annuelle des Laboratoires Nationaux de Référence pour les pestes aviaires, Uppsala, Suède, 26-28 avril 2001).

### **I.5. Eléments d'épidémiologie analytique**

#### **I.5.1. 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, cité par 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 précités 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.

### **I.5.2. Durée d'excrétion**

Les durées d'excrétion sont variables suivant les souches virales et les espèces aviaires considérées.

Différents virus influenza aviaires de sous types H5, hautement ou faiblement pathogènes, ont été inoculés expérimentalement par les voies intramusculaire ou intranasale à des poulets âgés de 2 semaines, des dindes âgées de 2 semaines, des cailles âgées de 4 à 8 semaines et des canards Khaki Campbell âgés de 2 semaines (Alexander et al., 1986). Des écouvillonnages trachéaux ou cloacaux ont été réalisés jusqu'à 21 jours sur les sujets inoculés ainsi que sur des sujets non inoculés placés à leur contact. Le réisolement viral s'est avéré possible à partir de pools d'écouvillonnages trachéaux ou cloacaux provenant des sujets inoculés, au plus tard jusqu'à 14 jours chez les poulets (18 jours chez les poulets contact), 21 jours chez les dindes, 18 jours chez les cailles et 11 jours chez les canards (Alexander et al., 1986).

Une autre étude montre qu'un influenza virus de sous type H5N1 isolé chez la dinde et inoculé expérimentalement chez l'autruchon de 15 jours peut être réisolé à partir d'écouvillons trachéaux jusqu'à 12 jours après inoculation, mais pas à 16 ou 20 jours. La durée d'excrétion de cette souche virale ne peut être étudiée chez le poulet, tous les sujets inoculés étant morts dès 5 jours après inoculation. Une autre souche virale de sous type H5N2, isolée chez

l'autruche et étudiée dans les mêmes conditions, est réisolée jusqu'à 12 jours après inoculation, tant chez l'autruche que chez le poulet (Manvell et al., 1995).

### **I.5.3. Prévalence des influenza virus au sein des lots infectés**

Au sein d'un élevage contaminé, les influenza virus responsables d'influenza aviaire hautement pathogène infectent rapidement la totalité de l'effectif sensible présent, ainsi que le montre le chiffre de 100 % de mortalité qui peut être atteint en 48 à 72 heures.

Les influenza virus aviaires non hautement pathogènes finissent également par infecter la totalité de l'effectif du lot, ainsi que le suggère le fait que des séroconversions généralisées à tout l'effectif examiné sont observées à l'occasion de prises de sang tardives dans les cas de LPAI (AFSSA, 2002).

## **II. Transmission des virus aviaires**

### **II.1. Transmission interhumaine**

La transmission de la grippe est très facile car elle se fait par voie respiratoire. Les éternuements, la toux ou même de simples mouvements respiratoires expulsent des particules virales qui se trouvent en suspension dans l'air et constituent de véritables aérosols infectieux. La durée d'incubation de la maladie est courte et varie de un à trois jours (deux le plus souvent) et l'individu excrète du virus pendant plusieurs jours après le début de la maladie (de 4 à 7 en fonction de l'âge et de l'individu).

Les études d'infections expérimentales chez l'homme confirment que l'excrétion virale existe pendant la phase asymptomatique (Hayden *et al.*, 1996). La transmission du virus est rendue encore plus efficace dans les lieux clos ou confinés. Ainsi les transports en commun ou les collectivités, comme les bureaux, certains ateliers, les écoles ou encore les casernes, favorisent l'extension d'une épidémie de grippe. La grippe humaine est la maladie dont le caractère explosif est le plus grand puisqu'une épidémie peut balayer la surface de la terre en quelques mois voire quelques semaines. Le voyage du virus grippal d'un continent à l'autre est facilité par les moyens de transport modernes. Pour autant, le virus ne s'implante pas partout où il arrive. Bien qu'aucune étude d'observation n'ait identifié les facteurs responsables de l'implantation, on peut présumer que la virulence de la souche et la densité de population doivent être suffisantes pour permettre l'implantation des virus grippaux.

### II.1.2. Transmission du virus des mammifères à l'homme

Même si les virus de grippe A sont avant tout des virus aviaires, ils infectent aussi plusieurs espèces de Mammifères dont certaines sont terrestres, comme le cheval et le porc, et d'autres sont marines comme les baleines et les dauphins parmi les Cétacés, et les phoques parmi les Pinnipèdes.

Malgré l'épisode de la "*grippe du poulet*" qui s'est déroulé à Hong Kong en 1997, l'hypothèse la plus couramment admise place toujours l'espèce porcine au coeur des événements qui conduisent à l'émergence de nouveaux virus humains (Scholtissek, 1994) (Webster *et al.*, 1995). **La nature des virus grippaux qui circulent dans l'espèce porcine indique que des réassortiments se produisent chez cet animal à une fréquence non négligeable.**

Il circule actuellement trois sous types principaux de virus chez le porc dans le monde : H1N1, H3N2, et H1N2. Ces virus circulent dans l'espèce porcine de manière « indépendante » d'autres espèces animales et sont entretenus dans cette espèce :

En Asie, en Amérique et en Europe surtout, le sous-type H1N1 est le plus couramment isolé. En Asie et en Amérique du Nord, les virus H1N1 qui circulent sont des virus porcins classiques, c'est-à-dire qu'ils sont génétiquement apparentés aux virus H1N1 humains issus du virus responsable de la pandémie de grippe espagnole du début du 20ème siècle (Reid *et al.*, 1999; Schultz *et al.*, 1991; Taubenberger *et al.*, 1997). En revanche, en Europe les huit segments génomiques des virus H1N1 qui circulent chez les porcs sont phylogénétiquement apparentés aux lignages aviaires (Schultz *et al.*, 1991).

Les virus de sous type H3N2 circulent principalement en Europe et en Asie et apparemment beaucoup moins en Amérique du Nord (Chambers *et al.*, 1991; Hinshaw *et al.*, 1978; Scholtissek *et al.*, 1998). Les virus A(H3N2) porcins appartiennent pour l'ensemble de leurs gènes aux lignages de virus humains. Le sous type H1N2, identifié pour la première fois au Japon et en France, d'une part, et en Grande Bretagne, d'autre part (Brown *et al.*, 1995; Brown *et al.*, 1998), résulte soit du réassortiment de virus porcins de type aviaire et de virus A(H3N2) porcins, soit de réassortiments multiples (virus de type aviaire, virus de type humain portant H1 et virus porcins dérivant de virus humains portant N2). La circulation chez des porcs en Italie, entre 1985 et 1989, de virus hybrides dont les antigènes de surface H3 et N2 étaient codés par des gènes issus de virus humains A(H3N2) et dont les autres protéines étaient codées par des gènes provenant de virus aviaires A(H1N1) a permis de démontrer que les virus H3N2 participent à des événements de réassortiments (Castrucci *et al.*, 1993). Récemment, des virus A(H3N2) isolés chez le porc aux Etats-Unis ont également été caractérisés comme des réassortants. En effet, une souche H3N2 isolée en Caroline du Nord

était constituée à la fois de gènes de virus humains (HA, NA, et PB1) et de gènes de virus porcins classiques (NS, NP, M, PB2, et PA). D'autres souches H3N2 isolées dans le Minnesota, l'Iowa et au Texas résultent de multiples réassortiments puisqu'elles sont constituées : de gènes issus de virus humains (HA, NA et PB1), de gènes de virus porcins classiques (NS, NP, et M), et enfin de gènes appartenant aux lignages aviaires (PB2 et PA) (Zhou *et al.*, 1999).

**Le porc est donc probablement le creuset, à savoir l'hôte intermédiaire, où s'opèrent les réassortiments entre virus d'origines humaine et animale.**

C'est ainsi grâce au porc que serait apparu, quelques temps avant 1957, le sous type H2N2 par remplacement de trois segments génomiques du virus A(H1N1) en circulation chez l'homme par trois segments (PB1, HA et NA) de virus d'oiseaux aquatiques sauvages de sous type A(H2N2). Le sous type A(H3N2) serait apparu quelque temps avant la pandémie de 1968 en Asie par remplacement des molécules PB1 et H2 du virus humain A(H2N2) apparu en 1957 par les molécules PB1 et H3 qui proviennent, selon une étude phylogénétique, d'un virus de canards sauvages (Yasuda *et al.*, 1991).

**Au-delà de l'autosaisine considérée ici, qui s'intéresse de façon limitée au risque de transmission à l'homme des virus aviaires, il conviendrait donc d'avoir le même type de réflexion pour les virus influenza susceptibles d'être transmis à l'homme par contact avec l'espèce porcine. En effet ces virus, du fait des possibilités de réassortiment génétique survenant chez le porc entre virus aviaires, porcins et humains, pourraient présenter une probabilité d'adaptation à l'homme bien supérieure à celle des virus d'origine strictement aviaire.**

Les influenza virus de type A se sont inféodés à une troisième espèce mammalienne depuis plusieurs années : il s'agit du cheval auquel il faut ajouter l'âne et le zèbre. La transmission de virus d'oiseaux vers d'autres espèces que le porc et l'homme est ainsi possible. En effet, l'épizootie de grippe chez le cheval de 1989, en Chine, a été provoquée par le passage d'un virus du même sous type que les virus en circulation chez les équidés à cette époque, mais phylogénétiquement et antigéniquement distinct. Ces virus dont la souche prototype est A/Equi/Jilin/89(H3N8) n'ont pas subi de réassortiment et sont passés directement (avec les huit gènes) de l'oiseau au cheval (Guo *et al.*, 1992).

**En dépit de cette circulation de virus grippaux dans l'espèce équine, aucun cas de transmission d'influenza virus de type A du cheval à l'homme n'a été documenté à ce jour.**

### **II.1.3. Transmission du virus des oiseaux à l'homme**

Contrairement au porc qui peut être infecté directement par des virus aviaires de façon naturelle (Scholtissek *et al.*, 1983) ou expérimentale (Gourreau *et al.*, 1980), la contamination de l'homme par des virus aviaires avec apparition d'un syndrome grippal n'a que très rarement été démontrée, l'exemple le plus éloquent étant l'épisode dit de la "*Grippe du poulet*" qui s'est déroulé à Hong Kong en 1997 et qui n'a heureusement pas été le prélude à une pandémie.

**En dehors de la genèse des pandémies du 20ème siècle, seuls quelques rares exemples documentés de transmission des oiseaux à l'homme ont été publiés.**

#### **II.1.3.1. Transmission ponctuelle indirecte et directe de virus aviaires**

La transmission indirecte de virus aviaire après réassortiment chez le porc avec des virus humains a été documentée virologiquement. Une étude, publiée en 1994, relate en effet l'infection de deux enfants aux Pays-Bas par des virus porcins (Claas *et al.*, 1994). Ces virus résultaient du réassortiment entre des virus humains dont ils portaient les antigènes de surface H3 et N2 et des virus aviaires dont ils contenaient toutes les autres protéines. La transmission à deux enfants de ces virus hybrides n'a pas été suivie d'épidémie, sans doute pour deux raisons: 1/ les antigènes de surface du virus appartenaient à des types moléculaires qui avaient déjà circulé chez l'homme, 2/ les gènes constituant le virus et qui portent d'importants déterminants d'adaptation à l'espèce hôte étaient d'origine aviaire, ce qui pourrait expliquer une moins bonne "compatibilité" de ces virus réassortants chez l'homme. Un cas de transmission directe de virus aviaire A(H7N7) a été décrit en 1996 (Kurtz *et al.*, 1996), (Banks *et al.*, 1998). Une femme âgée de 43 ans a contracté une conjonctivite virale consécutive à une infection par un virus A(H7N7) porté par au moins l'un des 26 canards qu'elle possédait. Ces derniers partageaient une mare avec des oiseaux sauvages. Le virus A/England/268/96 (H7N7) a pour origine les oiseaux aquatiques sauvages et son analyse génétique indique qu'il est également proche de virus de même sous type isolés chez la dinde en Irlande en 1995. Il s'agit de la première description d'une infection humaine à virus A(H7N7) transmise directement par un oiseau, même si une infection, associée également à une conjonctivite, par le sous type H7N7 avait déjà été rapportée chez un manipulateur de phoques touchés par une épizootie en 1979-1980 (Webster et Berton, 1981).

### **II.1.3.2. Transmission directe de virus aviaires à l'homme dans le contexte de la crainte d'un début de pandémie**

#### **II.1.3.2.1. Episode dit de la grippe du poulet à virus A(H5N1) au deuxième semestre 1997**

En août 1997, le virus isolé chez un enfant de trois ans, décédé à Hong Kong le 21 mai 1997 d'une pneumonie grippale associée à un syndrome de Reye est identifié comme un virus de grippe A(H5N1) (Claas *et al.*, 1998). Jamais jusque là, un virus de ce sous type n'avait été isolé d'un humain souffrant d'une infection respiratoire aiguë. Ce sous type viral est bien connu chez les oiseaux, notamment les volailles, chez qui il est responsable d'infections qui, selon les souches, peuvent être associées à une forte létalité; c'est un des virus de la peste aviaire. Après ce premier cas survenu en mai 1997 et identifié comme grippe A (H5N1) seulement le 13 Août 1997, la crainte d'un début de pandémie était retombée car l'analyse du virus en cause avait révélé qu'il s'agissait d'un virus intégralement d'origine aviaire, peu susceptible de se transmettre facilement au sein de la population humaine. D'ailleurs, il n'y avait pas eu de cas secondaire autour de ce premier cas et pendant plus de cinq mois, aucun autre cas n'était apparu. L'annonce d'un deuxième cas de grippe à virus A(H5N1) chez l'homme à Hong Kong au cours de la première semaine de novembre 1997, suivi de deux autres cas, dont un mortel quinze jours plus tard a fait de nouveau croître les craintes. A partir de là, au moins un nouveau cas était déclaré chaque semaine. La létalité associée aux gripes humaines à virus A(H5N1) était particulièrement préoccupante puisque fin décembre 1997, sur les dix-huit cas confirmés, six avait succombé.

Le facteur de risque principal d'infection au virus H5N1 était le contact direct avec les volailles vivantes. En effet une étude cas-témoins (âge, sexe et quartier) a porté sur 15 des 18 patients infectés.

**L'exposition à la volaille vivante soit lors d'une visite chez un grossiste soit dans un marché, au cours de la semaine précédant le début de la maladie, était statistiquement associée à la grippe à virus H5N1 (64% des cas contre 29% des témoins, odds ratio de 4,5, p0,045). En revanche, les voyages, le fait de manger ou de préparer des produits issus de volailles, l'exposition à une personne atteinte d'une maladie respiratoire, y compris celles infectées par le virus H5N1, n'y étaient pas associées (Mounts *et al.*, 1999).**

Sur place, les autorités sanitaires ont pris des mesures immédiates comme l'information de la population et des acteurs de santé, la mise en place de protocoles pour la prise en charge des nouveaux cas et particulièrement de l'usage de l'amantadine, médicament antiviral (voir ci-dessous).

Elles ont également publié sur leur site Internet, toutes les informations nécessaires au suivi de la situation avec une mise à jour quotidienne. L'OMS a également réagi dès le début de cet épisode et orchestré les actions menées par les Centres Mondiaux de la Grippe et surtout le CDC d'Atlanta. L'OMS a également tenu informé les Centres Nationaux de Référence de l'évolution de la situation.

Pendant deux mois, la vigilance internationale a été à son maximum. Les résultats des analyses des virus en cause étaient attendus avec impatience car l'émergence d'un virus réassortant ou d'un mutant adapté à l'homme conditionnait la survenue d'une nouvelle pandémie grippale à partir du foyer de Hong Kong. La connaissance de la nature intime des virus, de leur capacité de transmission interhumaine était prioritaire et urgente pour que les autorités sanitaires de Hong Kong puissent élaborer un plan de lutte efficace. Le 27 décembre, les résultats de l'enquête sérologique menée par les Centers for Diseases Control autour du premier cas d'infection humaine par le virus aviaire A (H5N1) ont été rendus publics. Ils suggéraient très fortement que la source majeure sinon exclusive de l'infection de l'homme était constituée par des volailles vivantes infectées. Il semble cependant qu'il y ait eu transmission des patients aux personnels de santé, restés cependant asymptomatiques (Buxton Bridges *et al.*, 2000). Par ailleurs, l'analyse génétique des virus isolés des six premiers cas a montré que tous leurs gènes étaient exclusivement d'origine aviaire (Subbarao *et al.*, 1998) et donc qu'aucun réassortiment avec un virus de grippe de Mammifères n'avait eu lieu. Sur la base de ces données, les autorités sanitaires de Hong Kong ont procédé à l'abattage total des volailles d'espèce *Gallus gallus* du territoire de la zone administrative spéciale. Cette opération a commencé le 29 décembre 1997.

Depuis, aucun nouveau cas de grippe humaine à virus A (H5N1) n'a été observé. Le bilan de cet épisode de grippe dite « du poulet » est donc de dix-huit cas confirmés parmi lesquels six décès sont à déplorer.

La promptitude des actions des autorités sanitaires de Hong Kong a évité la co-circulation dans la population humaine de virus A (H5N1) et de virus de grippe A (H1N1) ou A (H3N2) qui faisait courir le risque d'un réassortiment viral lors de la saison de grippe humaine dans cette partie du monde.

#### **II.1.3.2.2. Infection avec expression symptomatique grippale à virus H9N2**

En mars 1999, deux cas humains de grippe à virus A (H9N2) confirmés virologiquement ont été rapportés à Hong Kong chez deux enfants. Ce sous type viral aviaire n'avait jamais été isolé chez l'homme. Il est intéressant de noter que ces virus isolés chez l'homme étaient proches d'un virus A(H9N2) isolé à partir de cailles à Hong Kong à la fin de l'année 1997. Il est d'autant plus remarquable que la composition génétique des segments dits « internes » de ces virus H9N2 indique qu'ils sont similaires à ceux des virus H5N1 ayant circulé chez les poulets et ayant infecté des hommes à Hong Kong en 1997 (Lin *et al.*, 2000). Cette communauté génomique a pu contribuer à exposer l'homme à des volailles infectées de virus H5N1. En effet, généralement, les poulets infectés par des souches virulentes H5N1 meurent rapidement n'atteignant pas les marchés ou étant manifestement peu propices à la consommation. Les poulets en 1997 auraient été partiellement immunisés par une protection croisée impliquant les protéines codées par les gènes dits internes des virus H9N2 qui les auraient infectés auparavant.

#### **II.1.3.3. Traces sérologiques de contact entre humains et virus aviaires**

Quelques études sérologiques indiquent l'infection, au moins abortive, de l'homme par des virus animaux et en particulier aviaires. Ainsi, une étude menée dans la province de Nanchang en Chine continentale montre que les fermiers élevant des porcs étaient séropositifs pour les virus H7Nx. Selon les auteurs, ces virus auraient pu être transmis directement des canards à l'homme (Zhou *et al.*, 1996). Une étude publiée la même année visant à examiner la possibilité de transmission interspèces et de réassortiment de virus grippaux en Chine continentale du Sud et portant sur 20 familles de fermiers et leurs animaux de septembre 1992 à septembre 1993 montre que huit des 156 sérums humains récoltés contenaient des inhibiteurs (anticorps ?) spécifiques de la neuraminidase de deux des cinq souches isolées des canards de ces fermes (Shu *et al.*, 1996). Depuis l'épisode dit de « *la grippe du poulet* », il est connu que la détection sérologique d'anticorps humains dirigés contre les virus aviaires H5N1 est délicate et ne peut pas reposer dans ce cadre sur la seule inhibition de l'hémagglutination, technique classique de choix pour la recherche chez l'homme d'anticorps contre des virus humains. C'est pourquoi des solutions alternatives et notamment la combinaison de divers tests et le recours à des techniques comme la séroneutralisation ont été proposées (Rowe *et al.*, 1999).

**Dans le cadre d'enquêtes sérologiques autour de cas suspects de grippe aviaire chez l'homme, la sensibilité des tests doit être prise en compte en toute connaissance des limitations évoquées précédemment.**

#### **II.1.3.4. Conclusion sur la transmission du virus des oiseaux à l'homme**

**En conclusion, si certaines souches d'influenzavirus aviaires peuvent effectivement passer directement des oiseaux à l'homme, il semble que ce passage constitue un phénomène exceptionnel et qu'il est favorisé par un contact étroit et/ou en atmosphère confinée avec les oiseaux infectés.**

#### **II.1.4. Exposition de l'homme aux virus influenza A aviaires**

##### **II.1.4.1. Matières potentiellement virulentes et dose infectieuse pour l'homme**

Les seules matières virulentes évoquées ici sont celles entrant dans le champ du point 1 de la saisine, à savoir « quels sont les risques de transmission de virus influenza aviaires à l'homme lors des manipulations d'oiseaux malades ou porteurs de virus ». L'existence d'autres matières ou supports susceptibles d'être à l'origine de contaminations indirectes (tels que par exemple l'eau souillée par des déjections infectieuses) doit être soulignée, mais dépasse le cadre strict des manipulations d'oiseaux envisagées ici.

Les doses infectieuses de virus grippaux pour l'homme ne sont généralement pas connues pour des raisons liées aux difficultés d'obtention de données dans le cadre des infections naturelles et à la difficulté de réaliser des infections expérimentales chez l'homme. Pour les virus appartenant aux sous types viraux normalement inféodés aux oiseaux, il apparaît déontologiquement impossible d'envisager de tels essais. Il est probable que la dose infectante des virus grippaux pour l'homme, au-delà de la sensibilité individuelle (âge, passé immunitaire, et pourquoi pas fond génétique), varie avec les souches virales au sein d'un même type, d'un même sous type et d'un même variant antigénique. A titre indicatif, dans les infections expérimentales humaines réalisés dans le cadre d'essais cliniques de phases 1-2, une suspension virale, titrant 100 000 Doses Infectieuses en Culture Cellulaire 50% (DICC50), de la souche A/Texas/91(H1N1) a permis d'infecter des volontaires sains (Hayden *et al.*, 1996).

#### II.1.4.1.1. Sécrétions respiratoires et contenu digestif des oiseaux infectés

Cf. paragraphe I.4.1.

#### II.1.4.1.2. Tissus et phanères dérivés d'animaux infectés

Compte tenu de ce qui précède, les produits dérivés facilement souillés par les fientes, tels que les plumes, constituent une source potentiellement importante de virus influenza.

En ce qui concerne les viandes, les virus influenza responsables de LPAI ne sont présents qu'au niveau digestif et/ou respiratoire chez les oiseaux infectés. Les tissus et carcasses obtenus par abattage de tels sujets ne sont donc pas contaminés en profondeur (Mo *et al.*, 1997) mais une contamination des viandes par souillure superficielle reste possible. En revanche, les virus influenza responsables de l'HPAI sont pantropes et peuvent à ce titre être retrouvés sous une forme infectieuse dans différents tissus de l'organisme (**Annexe 05**). Il importe cependant de noter que les volailles domestiques sensibles à l'HPAI développent rapidement des symptômes (jusqu'à 100 % de mortalité en 48 à 72 heures). Du fait des réglementations en vigueur en France concernant l'inspection *ante mortem* des volailles et des mesures de lutte contre l'influenza aviaire, de tels sujets ne peuvent être acheminés à l'abattoir et doivent être détruits dans l'élevage après confirmation du diagnostic d'HPAI. **Il est donc très improbable que des volailles sensibles contaminées par un virus influenza responsable d'HPAI donnent lieu à la production de viandes contaminées.** Il a par contre été montré que des virus influenza hautement pathogènes chez la dinde ou le poulet pouvaient infecter de façon inapparente une espèce naturellement résistante telle que le canard et diffuser de façon systémique chez ce dernier (Kawaoka *et al.*, 1987). **L'éventualité d'un tel portage asymptomatique d'un virus influenza hautement pathogène chez des espèces domestiques résistantes élevées en zone d'épizootie a été évoquée comme une possible source de virus influenza à l'origine d'une épizootie d'HPAI survenue chez la dinde en Irlande en 1983.**

Il est à noter que la réfrigération ou congélation nécessaire à la conservation des viandes crues est favorable à la survie des virus influenza. Bien que le pH légèrement acide des viandes crues contribue à réduire le titre viral, il ne suffit pas à inactiver les virus influenza dans les viandes.

#### **II.1.4.2. Populations humaines potentiellement exposées**

La prévalence des infections à virus influenza dans les différentes populations aviaires mentionnées précédemment n'étant pas connue en France, on ne parlera ici que de populations humaines « potentiellement exposées » et non de « populations exposées ». La prévalence des infections à virus influenza chez les différentes populations humaines citées n'a qu'exceptionnellement été évaluée.

Les voies de contamination envisageables pour la transmission de virus influenza aviaires à l'homme (voie respiratoire si contact étroit et dose virale élevée, voie intraoculaire pour des contaminations ponctuelles et accidentelles). L'intensité de l'exposition potentielle chez les populations humaines sera appréciée en fonction de la fréquence des contacts, par ces voies de contamination, avec les matières virulentes.

##### **II.1.4.2.1. Populations humaines au contact d'oiseaux sauvages**

Les populations humaines potentiellement exposées à un contact avec les virus influenza aviaires semblent essentiellement consister en **i)** le personnel des instituts et organisations impliqués dans l'étude de la faune sauvage, particulièrement le personnel amené à manipuler du gibier d'eau (ansériformes, charadriiformes) ou à fréquenter les zones de rassemblement hivernal de ces espèces, **ii)** les chasseurs et **iii)** le public fréquentant les réserves naturelles. Les deux premières catégories de population pourraient être placées au contact direct de certaines espèces aviaires susceptibles d'excréter de fortes concentrations virales et semblent donc potentiellement plus exposées que la troisième catégorie, tant aux contaminations respiratoires qu'accidentelles.

**Cependant, à ce jour, aucun cas humain d'infection par un influenza virus aviaire avec manifestations cliniques n'a été décrit consécutivement à la manipulation d'oiseaux sauvages.**

##### **II.1.4.2.2. Populations humaines au contact d'oiseaux d'ornement**

Les populations humaines potentiellement exposées à un contact avec les virus influenza aviaires semblent essentiellement consister en **i)** les éleveurs et leur familles, **ii)** les personnes impliquées dans le commerce des espèces d'ornement et **iii)** le personnel et les visiteurs des expositions avicoles ou des parcs maintenant en captivité des espèces aviaires.

Le seul cas rapporté de transmission d'un virus influenza aviaire à partir d'oiseaux d'ornement concerne une anglaise de 43 ans, qui se serait accidentellement inoculée par voie

intra oculaire avec un fragment de paille, au cours d'opérations de nettoyage d'une volière occupée par des canards ayant des contacts avec des oiseaux sauvages (Kurtz *et al.*, 1996).

L'exposition potentielle des catégories de population mentionnées ci-dessus devrait logiquement être augmentée d'une part lorsque les contacts ont lieu avec de larges rassemblement d'oiseaux d'âges ou d'origines divers (ayant le cas échéant des contacts avec des oiseaux sauvages comme ce peut être le cas dans certains parcs) et d'autre part lorsque les contacts sont prolongés et en atmosphère confinée. On peut donc estimer que les visiteurs occasionnels constituent la catégorie la moins exposée, par opposition avec les éleveurs, commerçants ou professionnels des expositions avicoles et parcs ornithologiques.

#### **II.1.4.2.3 Populations humaines au contact d'oiseaux d'élevage**

Compte tenu de l'épidémiologie des infections à virus influenza chez les oiseaux d'élevage et des mesures réglementaires visant à limiter la diffusion des virus influenza aviaires responsables d'HPAI, il convient de distinguer les situations épidémiologiques suivantes :

***Absence d'épizootie d'influenza aviaire*** : l'épidémiologie est marquée par la possible circulation dans les populations avicoles domestiques de sous types viraux variés, sans qu'une souche soit très largement répandue. L'exposition potentielle des populations humaines est liée à la fréquence de leur contacts avec les oiseaux domestiques, et à l'intensité de leur exposition aux matières potentiellement virulentes. On peut considérer qu'il s'agit d'une **exposition modérée à des virus variés des catégories professionnelles habituellement exposées.**

***Epizootie d'influenza aviaire*** : la situation est caractérisée par une large diffusion au sein des élevages d'une souche virale particulière de virus influenza aviaire, qu'elle soit responsable d'influenza aviaire hautement pathogène (HPAI) ou non (LPAI). *En cas d'HPAI*, le transport des animaux hors de l'exploitation est interdit, les mouvements d'animaux autour de l'élevage sont stoppés, les intervenants extérieurs à l'exploitation sont interdits d'entrée dans l'élevage, sauf si leur intervention est liée avec la gestion du cas (prélèvements en cas de suspicion, destruction sur place des animaux et désinfection des locaux après confirmation). L'exposition potentielle de certaines catégories de population paraît logiquement réduite par rapport à la période « normale », puisque ces catégories de population n'ont plus accès aux animaux qui sont consignés (ex : personnel de ramassage, d'insémination artificielle, techniciens d'élevage, personnel d'abattage). De nouvelles catégories de population

apparaissent en revanche concernées (personnel réalisant l'abattage d'urgence). *Lors d'une épizootie de LPAI*, la situation peut être différente puisqu'à ce jour aucune mesure de contrôle n'est réglementairement exigée : les catégories de populations potentiellement exposées en situation normale voient leur exposition potentielle augmentée, du fait du possible traitement selon les procédures normales de grandes quantités d'animaux massivement excréteurs.

Que l'épizootie soit HPAI ou LPAI, il faut noter que l'exposition, pour massive qu'elle soit, ne concerne qu'une souche particulière de virus influenza aviaire. Les informations obtenues à l'occasion des épizooties d'influenza aviaire précédentes sont donc à extrapoler avec précaution, puisque les propriétés des souches virales en cause – et en particulier leur potentiel zoonotique – sont susceptibles de changer selon la composition génétique de l'influenzavirus en cause.

Le **Tableau 07 (Annexe 07)** propose une liste des populations humaines potentiellement exposées aux virus influenza aviaries par suite de contacts avec des oiseaux d'élevage ainsi qu'une évaluation de leur niveau d'exposition potentiel selon les situations épidémiologiques évoquées ci dessus.

## **II.2. Aspects cliniques**

### **II.2.1. La symptomatologie**

Elle se limite aux cas décrits chez des patients hospitalisés, lors des épisodes de grippe humaine d'origine aviaire depuis 1997. En fonction du sous-type de virus, différentes formes cliniques sont décrites. La grippe aviaire touche préférentiellement les enfants.

#### **II.2.1.1. Les infections à virus influenza A**

##### **II.2.1.1.1. Les infections à virus influenza A (H5N1)**

Elles représentent les cas le plus fréquemment diagnostiqués, les aspects cliniques les plus largement décrits. La symptomatologie est variée, des formes bénignes aux formes mortelles (de Jong and Hien 2006) (Yuen and Wong 2005) (Grose and Chokephaibulkit 2004).

- **L'incubation** est courte, de un à trois jours, pouvant aller jusqu'à une semaine, voire dix jours ; la moyenne étant de deux à quatre jours après l'exposition.

- **La période initiale** est caractérisée dans la quasi-totalité des cas par un syndrome grippal. Au cours de la première épidémie de Hong Kong, en 1997 (Chan 2002), les malades

présentent essentiellement une fièvre élevée, avec céphalées, malaise général, et myalgies, une pharyngite, toux et rhinite ; plus rarement des troubles gastro-intestinaux et une conjonctivite. En 2004, au Vietnam (Tran, Nguyen *et al.* 2004) et en Thaïlande (Chotpitayasunondh, Ungchusak *et al.* 2005) (Chokephaibulkit, Uprasertkul *et al.* 2005), les cas décrits font état également d'un syndrome grippal, avec dyspnée et diarrhée chez la moitié des patients. La fièvre est souvent le premier signe clinique, la symptomatologie est essentiellement respiratoire, la dyspnée apparaît en moyenne vers le cinquième jour après le début des troubles.

- **La période d'état** est dominée par des signes d'atteinte des voies respiratoires hautes dans les formes bénignes et des voies respiratoires basses dans les formes sévères. Le tableau clinique est classiquement celui d'une pneumopathie le plus souvent grave avec détresse respiratoire, tachypnée et crépitations.

- **L'évolution** se fait en règle générale vers une insuffisance respiratoire aiguë, nécessitant une assistance ventilatoire. Le stade ultime d'insuffisance organique multiple avec insuffisance rénale et insuffisance cardiaque est fréquent (Beigel, Farrar *et al.* 2005). La durée moyenne d'évolution dans les formes mortelles, varie de huit jours (Cambodge, 2005) à 23 jours (Hong Kong, 1997) (Beigel, Farrar *et al.* 2005). La mortalité est très élevée, de l'ordre de 55%, d'après le nombre de cas déclarés à l'OMS.

La quasi-totalité des sujets infectés par le virus A (H5N1) présente un tableau de pneumonie plus ou moins sévère, avec des troubles digestifs fréquemment associés. En Thaïlande, un cas d'infection à virus influenza A (H5N1) sans troubles respiratoires a été rapporté en 2004 : le diagnostic posé étant celui d'une diarrhée fébrile (Apisarnthanarak, Kitphati *et al.* 2004) (Wiwanitkit 2005). Au Vietnam, d'autres cas atypiques ont été décrits, sous forme d'encéphalite mortelle, compliquant une diarrhée sévère initiale, sans aucune manifestation respiratoire (de Jong, Bach *et al.* 2005). La neurovirulence du virus A (H5N1) est documentée chez les mammifères (Keawcharoen, Oraveerakul *et al.* 2004) (Rowe, Cho *et al.* 2003), son neurotropisme a été démontré expérimentalement chez la souris (Tanaka, Park *et al.* 2003) (Iwasaki, Itamura *et al.* 2004). Il est donc important, pour faire le diagnostic, de ne pas se focaliser sur la présence ou non de manifestations respiratoires.

Ces formes graves sont observées chez des individus sains auparavant, sans facteur de risque particulier. L'existence de formes asymptomatiques et de formes paucisymptomatiques passées inaperçues est réelle, en témoignent les différentes études sérologiques effectuées

dans le cadre des infections humaines dues au virus A (H5N1), à Hong Kong. La présence d'anticorps sériques anti-H5 a été démontrée chez des personnes exposées professionnellement et chez des sujets contacts de cas confirmés de grippe A (H5N1) (Katz, Lim *et al.* 1999) (Bridges, Katz *et al.* 2000) (Bridges, Lim *et al.* 2002).

#### **II.2.1.1.2. Les infections à virus influenza A (H7)**

- Les études sérologiques menées en 2003, en Italie, à la suite des épizooties à virus A (H7N3) dans les élevages de volaille, montrent à l'évidence le caractère asymptomatique des infections à virus A (H7N1) et A (H7N3) chez les personnes exposées professionnellement ; un seul cas séropositif a présenté une conjonctivite (Puzelli, Di Trani *et al.* 2005).

- En mars 2003, aux Pays-Bas, une épizootie de grippe aviaire due au virus hautement pathogène A (H7N7) touche les élevages de volaille. Une enquête épidémiologique et virologique est alors effectuée auprès de tous les employés et intervenants de l'industrie volaillière et de leur famille, afin d'enregistrer les symptômes présentés au cours de cette période (Koopmans, Wilbrink *et al.* 2004). 18,32% des personnes ayant rapporté un problème de santé ont une infection à A (H7N7) confirmée virologiquement. La conjonctivite est la manifestation la plus fréquente (87,64%), en association avec un syndrome grippal dans 5,6% des cas. L'évolution est bénigne dans la quasi-totalité des cas. Un seul cas mortel a été signalé chez un vétérinaire présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (Fouchier, Schneeberger *et al.* 2004), similaire à celui des infections graves à virus A (H5N1). Les études de séroprévalence ont mis en évidence des anticorps spécifiques anti-H7 chez 49% des personnes exposées professionnellement et chez 64% des sujets contacts, et témoignent de l'existence de formes asymptomatiques (Meijer, Valette *et al.* 2005 [135]).

#### **II.2.1.1.3. Les infections à virus influenza A (H9N2)**

- Les premiers cas ont été diagnostiqués à Hong Kong, en 1999. Ils concernent deux enfants en bas âge. Les caractéristiques cliniques se résument à un syndrome grippal (fièvre, malaises, manifestations respiratoires hautes) accompagné de troubles gastro-intestinaux (anorexie, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée). Un autre cas pédiatrique diagnostiqué en 2003, également à Hong Kong, a fait récemment l'objet d'une description (Butt, Smith *et al.* 2005). L'évolution est simple et favorable (Uyeki, Chong *et al.* 2002).

Ces formes graves sont observées chez des individus sains auparavant, sans facteur de risque particulier. L'existence de formes asymptomatiques et de formes paucisymptomatiques passées inaperçues est réelle, en témoignent les différentes études sérologiques effectuées

dans le cadre des infections humaines dues au virus A (H5N1), à Hong Kong. La présence d'anticorps sériques anti-H5 a été démontrée chez des personnes exposées professionnellement et chez des sujets contacts de cas confirmés de grippe A (H5N1) (Katz, Lim *et al.* 1999) (Bridges, Katz *et al.* 2000) (Bridges, Lim *et al.* 2002).

#### **II.2.1.1.2. Les infections à virus influenza A (H7)**

- Les études sérologiques menées en 2003, en Italie, à la suite des épizooties à virus A (H7N3) dans les élevages de volaille, montrent à l'évidence le caractère asymptomatique des infections à virus A (H7N1) et A (H7N3) chez les personnes exposées professionnellement ; un seul cas séropositif a présenté une conjonctivite (Puzelli, Di Trani *et al.* 2005).

- En mars 2003, aux Pays-Bas, une épizootie de grippe aviaire due au virus hautement pathogène A (H7N7) touche les élevages de volaille. Une enquête épidémiologique et virologique est alors effectuée auprès de tous les employés et intervenants de l'industrie volaillière et de leur famille, afin d'enregistrer les symptômes présentés au cours de cette période (Koopmans, Wilbrink *et al.* 2004 [108]). 18,32% des personnes ayant rapporté un problème de santé ont une infection à A (H7N7) confirmée virologiquement. La conjonctivite est la manifestation la plus fréquente (87,64%), en association avec un syndrome grippal dans 5,6% des cas. L'évolution est bénigne dans la quasi-totalité des cas. Un seul cas mortel a été signalé chez un vétérinaire présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (Fouchier, Schneeberger *et al.* 2004), similaire à celui des infections graves à virus A (H5N1). Les études de séroprévalence ont mis en évidence des anticorps spécifique anti-H7 chez 49% des personnes exposées professionnellement et chez 64% des sujets contacts, et témoignent de l'existence de formes asymptomatiques (Meijer, Valette *et al.* 2005).

#### **II.2.1.1.3. Les infections à virus influenza A (H9N2)**

- Les premiers cas ont été diagnostiqués à Hong Kong, en 1999. Ils concernent deux enfants en bas âge. Les caractéristiques cliniques se résument à un syndrome grippal (fièvre, malaises, manifestations respiratoires hautes) accompagné de troubles gastro-intestinaux (anorexie, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée). Un autre cas pédiatrique diagnostiqué en 2003, également à Hong Kong, a fait récemment l'objet d'une description (Butt, Smith *et al.* 2005). L'évolution est simple et favorable (Uyeki, Chong *et al.* 2002).

- A côté de ces cas cliniques sporadiques s'ajoutent vraisemblablement des infections asymptomatiques ; des actions de surveillance séroépidémiologique ont mis en évidence des anticorps spécifiques dirigés contre le virus A (H9N2) chez des habitants du nord-est et du

sud de la République populaire de Chine, et chez des personnes exposées professionnellement aux élevages de volaille à Hong Kong (Cheng, Liu *et al.* 2002) (Peiris, Yuen *et al.* 1999).

### **II.2.1.2. Les signes paracliniques**

Ils ont été essentiellement étudiés dans les formes graves des infections à virus grippaux A (H5N1).

- Les signes biologiques incluent une leucopénie avec lymphopénie, une thrombopénie, une anémie (Wiwanitkit 2005), une atteinte de la fonction hépatique avec élévation des transaminases sériques et augmentation des temps de coagulation, une atteinte de la fonction rénale avec augmentation de la créatinémie (Chotpitayasunondh, Ungchusak *et al.* 2005) (Beigel, Farrar *et al.* 2005).

- Les signes radiographiques, dans le cas d'atteinte des voies respiratoires basses sont ceux d'une pneumonie ; la radiographie pulmonaire montre des images d'infiltrats clairsemés, localisés ou diffus, des infiltrations interstitielles, de distribution lobaire, plurilobaire, unilatérale ou bilatérale. Au fur et à mesure de l'évolution, les poumons prennent un aspect en verre dépoli, de façon diffuse et bilatérale. En Thaïlande, le délai d'apparition de ces images a été étudié : il est en moyenne de six jours à compter du début des symptômes (Chotpitayasunondh, Ungchusak *et al.* 2005). Les pneumothorax sont rares et plutôt le fait de complications liées à la ventilation artificielle.

### II.2.1.3. Complications

#### II.2.1.3.1. Complications pulmonaires

Les complications de la grippe sont principalement pulmonaires (Nicolson, 1998, Mandell, 1985, Harisson, 2000) :

- **La pneumopathie bactérienne secondaire** liée à la surinfection bactérienne des lésions dues au virus est la plus fréquente ; les germes les plus souvent isolés sont les *Streptococcus pneumoniae*, *Staphyococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. La pneumopathie bactérienne survient plus fréquemment chez les personnes âgées et chez les personnes atteintes de maladies chroniques cardiaques et pulmonaires.
- **La pneumopathie grippale virale primitive** est une complication peu fréquente qui peut évoluer vers un pronostic sévère qui dépend, en partie, de la virulence de la souche virale. Elle sévit surtout lors des pandémies. Elle aboutit, dans les cas graves, à une insuffisance respiratoire aiguë et mortelle en quelques jours. La pneumopathie virale primitive atteint, en particulier, des sujets présentant une maladie cardiaque, principalement une sténose mitrale, des adultes jeunes, sans antécédent pathologique ( beaucoup de décès de jeunes adultes lors de la *grippe espagnole* de 1918-1919). La grossesse peut augmenter le risque de développement d'une pneumopathie virale primaire comme cela a été décrit lors des pandémies de 1918 et 1957 (Gordon Douglas *et al.*, 1985 ; Dolin, 2000 ; (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00057028.htm>)).
- **Les pneumopathies mixtes virales et bactériennes** surviennent surtout chez les patients ayant une maladie cardiaque ou pulmonaire.

#### II.2.1.3.2. Aggravation des maladies chroniques sous jacentes

En dehors des complications déjà citées, la grippe peut s'accompagner, chez les sujets âgés et les sujets dits « à risque » que sont les personnes atteintes de maladie chronique respiratoire, cardiaque rénale, métabolique, immunologique ou drépanocytaire, quel que soit l'âge, d'une aggravation de la maladie chronique sous jacente (cardiaque, pulmonaire, métabolique, rénale).

## II.3.2. Le diagnostic

### II.3.2.1. Diagnostic clinique

En dehors des zones d'épizooties à virus aviaires hautement pathogènes

Suite à l'épidémie de grippe aviaire aux Pays-Bas en 2003, la Direction Générale de la Santé dépendant du Ministère français de la santé, avait émis une directive le 7 juillet 2003, réactualisée le 22 mars 2006, à l'intention des professionnels de santé. Cette note définit « le cas humain suspect de grippe à influenza A hautement pathogène », notamment à A (H5N1). Les définitions de cas, possible, probable et confirmé de grippe aviaire ont été élaborées par l'OMS et tiennent compte de l'évolution de la situation épidémiologique mondiale.

Cas possible (ou suspect) :

 Toute personne présentant un syndrome respiratoire aigu fébrile, ayant eu dans les sept jours précédant les symptômes :

- une exposition professionnelle à des cas humains ou animaux, avérés ou présumés, de grippe aviaire, ou à tout lieu ou matériel biologique avéré ou présumé contaminé par le virus A (H5N1) ;
- ou un contact direct, prolongé, répété, ou à moins d'un mètre dans les pays avec épizooties et cas humains de grippe A (H5N1), avec des oiseaux vivants ou morts, sauvages ou domestiques, ou leurs fientes ;
- Ou un contact proche et répété avec une personne infectée par un virus influenza A (H5) ou fortement suspectée de l'être.

 Toute personne présentant un syndrome grippal avec détresse respiratoire aiguë :

- De retour d'un pays atteint par les épizooties de grippe aviaire A (H5N1), depuis moins de sept jours ;
- De retour d'un pays où le virus A (H5N1) a été détecté chez les oiseaux sauvages et qui a eu un contact direct avec des oiseaux sauvages malades ou morts.

 L'analyse des cas possibles se fait en fonction des listes des pays atteints par la grippe humaine d'origine aviaire et par les épizooties de grippe A (H5N1) ; ces listes sont actualisées en permanence et sont disponibles respectivement sur le site de l'OMS (OMS 2006) et le site de l'OIE.

En zone d'épizooties à virus grippal aviaire hautement pathogène et dans les pays où une activité grippale aviaire est suspectée ou identifiée, le diagnostic de grippe humaine d'origine aviaire fait partie du diagnostic différentiel des pneumonies aiguës sévères. Le contexte d'épidémie de grippe saisonnière en rapport avec des virus influenza A/H1, A/H3 ou B, ou de tout syndrome grippal en relation avec d'autres pathogènes des voies respiratoires rend le diagnostic clinique difficile. L'OMS a édité un guide de prise en charge des personnes susceptibles d'être infectées par le virus influenza A (H5N1) (OMS 2004).

Cas possible :

 Pendant les sept jours précédant les symptômes, toute personne ayant été en contact avec :

- Des oiseaux sauvages ou de la volaille domestique, vivants ou morts, à une distance de moins d'un mètre ;
- Des élevages de volaille domestique ayant fait l'objet d'un confinement dans les six semaines précédentes ;
- Toute personne faisant l'objet d'une suspicion ou d'un diagnostic de grippe A (H5N1) ;

 Toute personne décédée à la suite d'une pneumopathie aiguë inexplicée.

- Toute personne exposée professionnellement à des isolats cliniques humains ou animaux de virus influenza hautement pathogènes, pendant les sept jours précédant le début de la symptomatologie.
- Tout cas possible doit faire l'objet d'investigations virologiques.
- Le diagnostic clinique est subordonné au diagnostic biologique.

### **II.3.2.2. Diagnostic biologique (de Jong and Hien 2006 [52])**

#### **II.3.2.2.1. Le diagnostic direct**

Il est virologique (Beby-Defaux, Giraudeau *et al.* 2003) (Playford and Dwyer 2002 [158]) (OMS 2005). Il repose sur la mise en évidence du virus grippal, ou de ses antigènes, sur différents prélèvements : écouvillonnage nasopharyngé, aspiration nasale, expectoration, liquide de lavage nasal. Les prélèvements doivent être effectués dès le début des symptômes, avant quatre à cinq jours chez l'adulte, l'excrétion virale diminuant rapidement. Par contre, chez le jeune enfant, l'excrétion virale se fait sur une plus longue période et les prélèvements sont justifiés et utiles au-delà de cinq jours. Des échantillons respiratoires multiples sur plusieurs jours sont hautement recommandés.

 **Détection rapide de l'antigène viral** : les résultats sont obtenus en 15 à 30 minutes (Beigel, Farrar *et al.* 2005).

- L'immunofluorescence est une méthode largement utilisée et d'une bonne sensibilité ; elle permet de diagnostiquer soit la grippe A ou la grippe B, soit la grippe A/B parmi cinq autres virus respiratoires. L'identification du sous-type par les kits commerciaux a montré ses limites, les anticorps monoclonaux dirigés contre l'influenza A/H1 donnent une réaction croisée avec le sous-type H5. Les résultats doivent donc être confirmés par le kit OMS qui contient un pool d'anticorps monoclonaux spécifiques du type A/H5, un pool dirigé contre le type A et B et un pool spécifique de A/H1 et A/H3.
- Les méthodes immunoenzymatiques (comme l'ELISA) permettent la mise en évidence du virus influenza A uniquement (par la nucléoprotéine NP). Elles ont une sensibilité équivalente à l'immunofluorescence, mais sont plus faciles à mettre en oeuvre, et moins subjectives dans leur interprétation.
- L'utilisation de ces tests rapides n'est en général pas recommandée par l'OMS pour le diagnostic des infections humaines dues à un virus grippal aviaire. Ils permettent le diagnostic d'une grippe de type A ou B. Ils ne permettent pas la différenciation certaine du sous-type et un résultat négatif ne peut exclure la présence d'une infection. Ils peuvent être utilisés uniquement dans le cas où la confirmation peut être apportée par un test de RT-PCR (voir ci-dessous), disponible localement, ou dans le cas contraire, par l'envoi des prélèvements à un laboratoire de référence national ou du réseau de l'OMS.

 **Technique de RT-PCR** ou technique d'amplification en chaîne par polymérisation après transcription inverse. Elle permet d'amplifier le génome viral, de détecter spécifiquement un ARN viral et donc d'identifier le type et le sous-type viral (Coiras, Aguilar *et al.* 2001) (Ellis and Zambon 2001). Les résultats sont disponibles en quelques heures. Elle utilise la transcription inverse de l'acide ribonucléique (ARN) viral en ADN complémentaire (ADNc). Elle requiert une paire d'amorces oligonucléotidiques; les amorces sont basées sur les séquences connues de la protéine HA et N1 des virus influenza A et permettent d'amplifier spécifiquement un sous-type. Récemment, des tests multiplex appliqués à la détection du virus A (H5N1) sont apparus (Payungporn, Chutinimitkul *et al.* 2006), ciblant de façon simultanée :

- deux régions différentes du gène HA du virus A (H5N1)(Ng, Cheng *et al.* 2005) ;
- Ou des séquences des gènes M, H5 et N1 en seul passage (single set) ; les amorces sont sélectionnées à partir de 75 séquences conservées répertoriées du gène de la protéine M et de 50 régions invariables connues, spécifiques des gènes H5 et N1(Amonsin, Payungporn *et al.* 2005).
- L'OMS recommande l'utilisation des amorces pour l'amplification des gènes H5, H9 et N1.
- C'est une technique qui tend progressivement à remplacer les méthodes traditionnelles ; elle bénéficie d'une excellente sensibilité, la spécificité est dépendante de la pertinence des amorces utilisées ; elle ne nécessite pas de virus vivant et peut donc s'opérer en laboratoire de niveau de sécurité classique.
- L'OMS a mis en place un comité technique dont le travail consiste à développer et actualiser les amorces en fonction de l'évolution antigénique des virus.

### **Isolement du virus**

- L'inoculation se réalise soit sur oeufs de poule embryonnés d'une dizaine de jours (peu utilisé actuellement), soit sur culture de cellules rénales de chien (cellules MDCK) et donne des résultats en deux à dix jours. Pour des raisons de biosécurité, l'isolement des souches hautement pathogènes doit être réalisé en laboratoire de confinement de niveau trois ou supérieur.
- Les cultures positives peuvent exhiber ou non des effets cytopathogènes, c'est-à-dire des modifications morphologiques des cellules infectées, par exemple une rétraction des cellules qui apparaissent réfringentes et de tailles inégales, et, surtout, la multiplication virale permet la mise en évidence de l'hémagglutinine par hémadsorption (fixation des globules rouges sur la couche cellulaire).
- L'identification du virus s'obtient par technique d'immunofluorescence des cellules infectées, d'inhibition de l'hémagglutination du supernatant, à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques.

- La culture virale est considérée comme le « gold standard » car elle permet à la fois l'identification du virus, sa caractérisation et l'étude de sa variabilité antigénique et génétique, notamment par technique de RT-PCR, la réalisation des tests de sensibilité médicamenteuse et la préparation de vaccins (Collins, Ko *et al.* 2002).

Tout diagnostic d'infection par le virus influenza A, suspect d'être d'origine aviaire, doit être confirmé par un laboratoire de référence pour la grippe aviaire de l'OMS, en période d'alerte interpandémique ou pandémique. Les laboratoires n'ayant pas la capacité d'effectuer le sous-typage du virus influenza A se doivent d'adresser les échantillons à un centre national pour la grippe ou à un laboratoire de référence pour le virus H5, mis sur pied par l'OMS et d'informer toute instance régionale, nationale ou internationale de l'OMS de la destination des prélèvements et isolats viraux.

Chez l'oiseau, on évalue la virulence de la souche obtenue en culture par injection intraveineuse chez des poulets. Les virus influenza aviaires hautement pathogènes sont définis dans la directive européenne 92/40/CEE, et au Journal Officiel Arrêté du 8 juin 1994. Il est important de mener les études d'épidémiologie moléculaire de façon parallèle chez l'animal et l'homme, en cas d'épizootie concomitante, afin de suivre l'évolution de l'infection humaine et sa propagation, soit directe à partir des oiseaux, soit inter-humaine. La souche H5N1, isolée chez l'homme au Vietnam a été en partie séquencée et a révélé que tous les gènes sont d'origine aviaire.

#### **II.3.2.2.2. Le diagnostic indirect**

La sérologie présente peu d'intérêt en pratique clinique ; elle est très importante a posteriori dans les enquêtes épidémiologiques sur les flambées épidémiques. L'identification sérologique du virus influenza A (H5N1) repose sur la mesure d'anticorps spécifiques par méthode immunoenzymatique, inhibition de l'hémagglutination ou test de neutralisation. Les anticorps neutralisants apparaissent une dizaine de jours après la contamination.

 **L'inhibition de l'hémagglutination** est l'examen de référence pour la détection des anticorps dirigés contre les virus grippaux humains, mais dans sa forme standard, il a montré ses limites dans le diagnostic des infections à virus aviaires. Récemment (Stephenson, Wood *et al.* 2003), une modification du test classique qui utilise des érythrocytes de cheval en remplacement des érythrocytes de dinde, a montré une

sensibilité équivalente au test de micro-neutralisation dans les études sérologiques des personnes exposées aux virus A (H7N7) en 2003, aux Pays-Bas. La présence des liaisons galactose/acide sialique de type  $\alpha(2,3)$  à la surface des érythrocytes de cheval explique l'affinité de l'hémagglutinine des virus aviaires pour ce type de récepteur (Meijer, Valette *et al.* 2005) (Puzelli, Di Trani *et al.* 2005).

 **La technique ELISA** nécessite des antigènes hautement purifiés ; de plus, une réactivité croisée a été signalée entre des différents sous-types d'hémagglutinine.

 **Le test de micro-neutralisation** est le test de choix pour la mise en évidence d'anticorps dirigés contre les virus aviaires hautement pathogènes. Il permet la détection d'anticorps spécifiques anti-HA, à des titrages que ne permettent pas les techniques d'inhibition de l'hémagglutination. Le principe repose sur l'inhibition, par les anticorps sériques neutralisants anti-HA, des effets cytopathogènes provoqués par le virus sur des cellules MDCK en culture. Après une incubation du virus en présence de dilutions progressives de La grippe aviaire et sa transmission chez l'homme sérum, la protéine NP du virus influenza A est mise en évidence par technique ELISA au niveau des cellules infectées. Les résultats sont observables en 48 heures. En raison de la manipulation de virus vivant, ces tests sont effectués en laboratoire de niveau trois de confinement.

 Des études récentes ont éprouvé la performance de l'association de différentes techniques sérologiques. L'utilisation des **tests de micro-neutralisation** ou **ELISA** avec confirmation par des méthodes de **western-blot** a fait ses preuves en termes de sensibilité et spécificité dans les études séroépidémiologiques des infections à A (H5N1) (Rowe, Abernathy *et al.* 1999).

### II.3.3. Diagnostic différentiel

(Ce avec quoi il ne faut pas confondre l'Influenza aviaire) :

- Choléra aviaire (forme aigue)
- Maladie de Newcastle (M.N.) à souches vélogènes

L'évolution de la maladie dans un effectif vacciné contre la M.N. ou chez des palmipèdes habituellement peu sensibles à la MN doivent faire suspecter une Influenza, comme l'observation de chutes de pontes associées à des troubles respiratoires chez la dinde doivent faire suspecter une Influenza.

- Autres maladies respiratoires, notamment laryngotrachéites infectieuses (Banks, al 1998).

CHAPITRE 03 :  
**TRAITEMENT, LUTTE ET  
RECOMMANDATIONS**

## I. TRAITEMEN :

### I.1. II.3.3.1. Les antiviraux

On dispose actuellement en pratique clinique, de deux classes d'antiviraux qui agissent à des stades différents de la réplication virale (Oxford, Bossuyt *et al.* 2003) (Luscher-Mattli 2000 [124]) (Cooper, Sutton *et al.* 2003 (Monto, Osterhaus *et al.* 2003) (de Jong and Hien 2006).

 La première génération est représentée par **les inhibiteurs de la protéine virale M2**.

#### ➤ Mode d'action et indications

La protéine M2 agit comme une pompe à protons qui régule le pH interne du virus ; l'acidification du virus étant nécessaire à son encodage, le blocage de la protéine M2 entraîne l'arrêt de la réplication virale au stade précoce de l'infection. Deux molécules dérivées de l'adamantane sont disponibles depuis une quarantaine d'années : l'amantadine et la rimantadine. Elles ont une action significative in vitro sur tous les virus influenza A, les infections expérimentales chez la souris et, chez l'homme, leur efficacité thérapeutique et prophylactique est démontrée dans les infections à virus A (H1N1), A (H2N2) et A (H3N2). L'apparition de résistance dans le traitement de la grippe commune est documentée (Masuda, Suzuki *et al.* 2000) (Fleming 2001). En pratique, les inhibiteurs de la protéine M2 ne sont pas utilisés actuellement dans le cadre des infections à virus influenza d'origine aviaire. Même si les études in vitro effectuées sur un isolat clinique A (H5N1) en 1997 ont montré la sensibilité du virus A (H5N1) à l'amantadine et la rimantadine (Subbarao, Klimov *et al.* 1998), les données sur leur activité sont trop peu nombreuses et leur toxicité neurologique limite leur utilisation. La rimantadine est moins toxique que l'amantadine, mais elle est indisponible dans la plupart des pays, notamment en France.

#### ➤ Résistance aux inhibiteurs de la protéine M2

Les déterminants moléculaires de la résistance à l'amantadine ont été identifiés au niveau de quatre régions du domaine transmembranaire de la protéine M2, correspondant aux acides aminés 26, 27, 30, 31. La fréquence de l'émergence de souches virales résistantes aux adamantanes varie selon le sous-type de l'hémagglutinine, la localisation géographique et la

période étudiée. Elle est en augmentation chez les souches saisonnières (Bright, Medina *et al.* 2005). L'analyse de 60 et 74 virus aviaires à potentiel pandémique, isolés respectivement dans le sud-est asiatique et en Amérique du Nord, pendant les périodes 1979-1983 et 2000-2004 démontre l'apparition d'une résistance à l'amantadine et la rimantadine, pendant la seconde période, pour les sous-types H5, H9 des souches asiatiques. 31,1% des souches H5 et 10,6% des souches H9 portent des mutations caractéristiques au niveau du gène de la protéine M2. Seules 16,4% des souches H7 nord-américaines présentent des variations au niveau de M2 (Ilyushina, Govorkova *et al.* 2005). Les souches résistantes possèdent des substitutions d'acides aminés à l'une des trois positions identifiées : 27, 30, 31, la substitution en position 31 étant la plus fréquente. Dans le cas du virus influenza A (H5N1), l'analyse des séquences aminoacides de la protéine M2 montre que tous les isolats viraux de génotype Z, circulant en 2003 et en 2004 en Thaïlande et au Vietnam montre une mutation correspondant à l'acide aminé en position 31 (substitution de la sérine par l'asparagine) ; cette mutation confère invariablement la résistance à l'amantadine. La résistance est croisée avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons M2 (Puthavathana, Auewarakul *et al.* 2005). L'amantadine et la rimantadine ne sont pas une option thérapeutique valable dans le cadre des infections humaines dues au virus influenza A (H5N1).

### **Les inhibiteurs de la neuraminidase**

#### ➤ **Mode d'action**

(Dreitlein, Maratos *et al.* 2001) Lors de la réplication, les nouvelles particules virales sont fixées à la surface cellulaire par une liaison entre l'hémagglutinine et les résidus d'acide sialique du récepteur cellulaire. Les inhibiteurs de la neuraminidase bloquent la neuraminidase virale au niveau de son site de clivage, empêchant la coupure de la liaison et la libération des virions qui restent attachés à la cellule. La réplication s'arrête. La conception de ces molécules est devenue possible avec la connaissance de la localisation précise et de la structure 3D du site catalytique de l'enzyme. La cristallographie a montré la conservation du site actif de l'enzyme et de sa séquence d'acides aminés dans les différents sous-types de la NA (Oxford, Bossuyt *et al.* 2003).

## ➤ Molécules

Le zanamivir (Relenza®) est un dérivé de l'acide sialique par addition d'un groupement guanidino de charge positive ; il se fixe aux acides aminés chargés négativement du site actif de la neuraminidase virale et agit comme inhibiteur sélectif. Il a été synthétisé en 1989 et commercialisé en 1990. Il est administré directement dans les voies respiratoires, par inhalation. Des effets secondaires, à type de bronchospasme et altération de la fonction respiratoire, ont été signalés chez des patients porteurs de broncho-pneumopathie obstructive chronique et d'asthme. Sa voie d'administration limite son utilisation chez certains patients. L'oseltamivir (Tamiflu®) est une molécule similaire, agissant au même site de fixation de la neuraminidase virale. A la place du groupe guanidino, il possède un groupement hydrophobe qui se lie fortement à la région hydrophobe de l'enzyme et l'inactive. La nature hydrophobe de la molécule limite son absorption gastro-intestinale. Un promédicament administrable par voie orale, l'oseltamivir phosphate, a été synthétisé, par incorporation d'une chaîne lipophile dans la molécule ; après hydrolyse par les estérases hépatiques, il se transforme en un métabolite actif l'oseltamivir carboxylate (Oxford, Bossuyt *et al.* 2003).

## ➤ Activité de l'oseltamivir in vitro

La spécificité de l'oseltamivir pour les neuraminidases d'origine grippale est grande. Les tests de sensibilité in vitro ont démontré l'efficacité de la molécule sur les souches A (H5N1) et A (H9N2) circulant à Hong Kong en 1997 (Leneva, Roberts *et al.* 2000) et sur la souche A/Vietnam/1194/04 (H5N1) circulant actuellement dans le sud-est asiatique. L'antiviral est actif, a priori, sur tous les sous-types de la NA, en raison du caractère hautement conservé du site actif de la neuraminidase virale.

## ➤ Activité de l'oseltamivir et du zanamivir chez l'animal in vivo

Des études chez la souris ont montré l'efficacité du zanamivir (par voie orale à des doses de 1 et 10 mg/kg/jour) et de l'oseltamivir (par inhalation) dans la prévention et le traitement des infections expérimentales par les souches de virus influenza A/Hong Kong/156/97(H5N1) et A (H9N2) responsables des cas humains de grippe aviaire en 1997, à Hong Kong. La charge virale est diminuée au niveau des poumons, et indétectable au niveau cérébral (Ward, Small *et al.* 2005) (Leneva, Roberts *et al.* 2000). Une étude récente a démontré un effet dose réponse de l'oseltamivir dans l'infection expérimentale de la souris par une souche

A/Vietnam/1203/04 (H5N1) isolée en 2004 au Vietnam chez un patient décédé. La survie est significativement augmentée pour une posologie de 10 mg/kg/jour pendant huit jours. La dose efficace prophylactique de l'infection par la souche A (H5N1) de 1997 ne protège pas de façon équivalente de la même dose contaminante de la souche virale A/Vietnam/1203/04(H5N1) (Yen, Monto *et al.* 2005).

### ➤ **Données cliniques**

(Cooper, Sutton *et al.* 2003) (Roberts 2001) (McNicholl and McNicholl 2001) (Dreitlein, Maratos *et al.* 2001) (Kaiser 2001) (McClellan and Perry 2001) (McKimm-Breschkin 2005). Des essais cliniques ont démontré l'efficacité du zanamivir et de l'oseltamivir dans le traitement des gripes saisonnières. On observe un raccourcissement de la durée des symptômes, de trois à quatre jours, une diminution de la sévérité de la maladie, une baisse de la fréquence des complications, notamment des surinfections bactériennes des voies respiratoires basses (pneumonies, bronchites, otites moyennes chez l'enfant), et par delà, une réduction de la prescription d'antibactériens et des hospitalisations (Oxford 2005). Le facteur déterminant de l'efficacité est le délai d'initiation du traitement. Idéalement, il doit être instauré dans les 12 premières heures suivant l'apparition de la fièvre, auquel cas la maladie est raccourcie de plus de trois jours (Moscona 2005).

➤ Dans la prise en charge des cas de grippe aviaire dus au virus A (H5N1), les patients reçoivent un inhibiteur de la neuraminidase. Il n'existe pas d'essais cliniques contrôlés qui pourraient avaliser les recommandations thérapeutiques qui se limitent à des extrapolations à partir des résultats des traitements de la grippe saisonnière. Au vu des données expérimentales récentes chez les mammifères, la dose optimale et la durée du traitement ne sont pas vraiment codifiées, mais la souche circulant actuellement nécessite des doses plus importantes d'oseltamivir sur une plus longue durée par rapport à la souche isolée en 1997 (Yen, Monto *et al.* 2005). L'OMS recommande le traitement par oseltamivir, à la dose de 75 mg chez l'adulte, deux fois par jour, pendant cinq jours et à doses adaptées en fonction du poids, chez l'enfant de plus de un an, ceci dans les formes modérées. Dans les formes graves, des doses de 150 mg/jour pendant sept à dix jours ont été suggérées, chez l'adulte, mais des études cliniques sont nécessaires. Le traitement doit débuter dans les 48 heures suivant l'apparition de symptômes pour espérer atteindre un bénéfice clinique notable. Le zanamivir en inhalation n'a jamais été utilisé dans les cas de grippe A (H5N1). En France, l'oseltamivir a une autorisation de mise sur le marché pour

le traitement de la grippe chez l'adulte et l'enfant de plus de un an, aux mêmes doses que celles définies ci-dessus. Les données cliniques concernant l'utilisation de l'oseltamivir chez les premiers patients atteints par le virus influenza A (H5N1) au Vietnam, fin 2003, début 2004, ne sont pas concluantes : cinq patients sur dix furent traités, au mieux au cinquième jour de la maladie, trois d'entre eux sont décédés (Tran, Nguyen *et al.* 2004). Les observations faites dans les 12 cas confirmés, entre janvier et mars 2004, en Thaïlande montrent que quatre des sept patients traités par oseltamivir qui ont récupéré, ont démarré le traitement plus tôt (en moyenne quatre jours et demi) que les patients décédés (neuf jours en moyenne) (Chotpitayasunondh, Ungchusak *et al.* 2005). Aucune conclusion ne peut être tirée à ce jour quant à l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase dans la grippe A (H5N1).

#### ➤ Effets secondaires

En général, le zanamivir est bien toléré (Cooper, Sutton *et al.* 2003) (Moscona 2005). Les premiers essais cliniques ont montré des effets secondaires mineurs, essentiellement respiratoires (sinusites) et gastro-intestinaux (nausées, diarrhée) à des taux équivalents aux groupes placebo. Des rapports de pharmacovigilance ont signalé des cas de toux, de bronchospasme, d'altération de la fonction respiratoire chez des patients souffrant de maladies respiratoires chroniques (asthme, broncho-pneumopathies obstructives chroniques) (McNicholl and McNicholl 2001) (Dreitlein, Maratos *et al.* 2001). Son utilisation est déconseillée en cas de pneumopathie chronique. Plus récemment, un essai clinique en double aveugle, sur des patients hospitalisés pour grippe sévère a démontré l'excellente tolérance du zanamivir en inhalation (Ison, Gnann *et al.* 2003). Des manifestations cutanées à type de rash ont également été rapportées chez un patient porteur d'un carcinome hépatocellulaire (Kaji, Fukuda *et al.* 2005). En 2003, une importante étude rétrospective a été publiée sur les effets secondaires de l'oseltamivir (Dutkowski, Thakrar *et al.* 2003) à partir de résultats d'essais cliniques, des données d'une compagnie d'assurance maladie américaine et des éléments de pharmacovigilance, portant sur plus de 11 000 patients et émanant d'Europe, d'Amérique du Nord et des pays de l'hémisphère sud, sur une période de cinq ans. L'oseltamivir montre un profil de toxicité faible. Les effets indésirables se résument essentiellement en des troubles gastro-intestinaux (céphalées, nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée) et des réactions cutanées à type de rash, d'urticaire, d'eczéma, quelques cas exceptionnels de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème polymorphe (Ward, Small *et al.* 2005) ; la responsabilité de l'oseltamivir dans ces manifestations cutanées n'est pas clairement établie,

une étude antérieure avait conclu à son innocuité (Nordstrom, Oh *et al.* 2004). L'oseltamivir n'a pas d'incidence sur la fonction respiratoire, notamment chez les enfants asthmatiques. La toxicité neurologique, peu évoquée jusqu'alors, à type de vertiges et d'insomnies, a été signalée chez des handicapés mentaux (McGeer, Lee *et al.* 2004). Elle a récemment été posée dans le rapport du 18 novembre 2005 de l'Office des Médicaments Pédiatriques (Office of Pediatric Therapeutics), instance de la FDA. (Agence américaine du médicament). Dans ce rapport, l'oseltamivir est mis en cause dans la mort de 12 enfants et dans la survenue de manifestations neuropsychiatriques à type d'hallucinations, de confusion, de convulsions et de troubles du comportement ; des cas d'encéphalite sont cités. Toutes ces complications sont répertoriées au Japon, le plus gros prescripteur mondial de Tamiflu (24 millions de doses) et s'inscrivent dans une période de surveillance renforcée des effets secondaires du médicament. Il est impossible pour le moment d'établir une relation directe entre ces complications et l'oseltamivir, la grippe étant responsable de manifestations neurologiques, certes rares, mais également graves voire mortelles. La FDA maintient la vigilance. On ne dispose pas de données suffisantes actuellement, pour évaluer le risque tératogène de l'oseltamivir, ni sa toxicité au cours de l'allaitement : l'oseltamivir et son métabolite actif sont excrétés dans le lait chez la rate allaitante, l'extrapolation à l'homme estime de 0,01 à 0,3 mg/jour respectivement les quantités excrétées dans le lait maternel (Ward, Small *et al.* 2005).

### **Résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase**

Il n'y a aucune évidence de l'existence d'une résistance primaire à l'oseltamivir. Les tests réalisés sur les isolats cliniques avant tout traitement antiviral n'ont jamais montré d'altération de la sensibilité à l'oseltamivir. Les résistances apparaissent à une fréquence peu élevée pendant le traitement, et plutôt tardivement, jamais avant le quatrième jour, en concordance avec les études *in vitro*. Elles sont spécifiques du sous-type, la mutation H274Y est identifiée sur le gène N1, les mutations R292K et E119V sur le gène N2. Dans les échantillons cliniques, la population des virus sauvages domine toujours celle des virus porteurs de la mutation. L'évolution clinique des patients infectés par un virus résistant ne diffère pas de celle de patients atteints par un virus de type sauvage. En juillet 2004, l'incidence de la résistance à l'oseltamivir a été estimée à 0,33% chez l'adulte et l'adolescent, à 4% chez l'enfant, avec un taux global de 1,26% (Ward, Small *et al.* 2005 [202]). Au Japon, des études récentes ont néanmoins rapporté des taux élevés de résistance, de l'ordre de 18% et 16% des cas pédiatriques traités par oseltamivir pour une grippe à A (H3N2) ou A (H1N1) ; ces taux

pourraient s'expliquer comme le résultat d'une exposition à une dose d'antiviral insuffisante, favorisant l'apparition de résistance (Kiso, Mitamura *et al.* 2004). L'analyse des séquences des gènes de la neuraminidase et les tests de sensibilité aux INA effectués sur des isolats cliniques humains A (H5N1) en 2005 au Vietnam, ont mis en évidence, chez un patient, un virus A/Hanoi/30408/2005 (H5N1) à phénotype mixte, correspondant à une population de virus de type sauvage et de virus résistants, présentant le phénotype 274Y, phénotype de résistance à l'oseltamivir. Le patient avait été traité par oseltamivir (de Jong, Tran *et al.* 2005). L'infection expérimentale de furets par des clones viraux hautement résistants issus de la souche isolée a montré l'efficacité du zanamivir en diminuant la charge virale. Il n'y aurait pas de résistance croisée entre les INA (Le, Kiso *et al.* 2005). La résistance des virus aux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) peut s'acquérir par le biais de modification au niveau de la neuraminidase (NA) ou d'altération des propriétés de fixation de l'hémagglutinine au niveau des récepteurs cellulaires. Les mutations mises en évidence en pratique clinique correspondent à des substitutions des acides aminés en position 292 ou 119 sur la neuraminidase N2 ou en position 274 sur N1. H274Y correspond à la substitution de l'histidine par la tyrosine, E119V, la substitution de l'acide glutamique par la valine et R292K, la substitution de l'arginine par la lysine. Les capacités d'adaptation des virus porteurs de la mutation R292K sont réduites dans la grippe expérimentale H3N2 chez le furet et l'on n'observe aucune transmission avec les animaux contacts, dans des conditions où le type sauvage provoque une transmissibilité de 100% (Ward, Small *et al.* 2005). Par contre, les virus porteurs de la mutation E119V ou de la mutation H274Y infectent le furet et se transmettent aux animaux contacts ; cependant, dans ce dernier cas, la dose infectante est de 100 fois supérieure à celle de la souche sauvage et la transmission est plus lente (Herlocher, Truscon *et al.* 2004). Ces résultats ont été confirmés dans une étude récente, à l'aide de virus recombinants générés par génétique inverse : la mutation R292K est associée à une diminution des capacités de réplication *in vitro* et de transmissibilité *in vivo*, alors que les virus présentant la mutation E119V ont une croissance et une capacité de transmission identiques à la souche sauvage (Yen, Herlocher *et al.* 2005) En général, les substitutions au niveau de la neuraminidase virales'accompagnent d'un déficit de la virulence dans les modèles animaux d'infection. En pratique clinique, le risque de transmission de virus résistant aux INA est faible. Il n'existe pas à ce jour de système de culture fiable pour le dépistage des résistances aux INA sur des isolats cliniques : le même virus peut, selon le type de culture dans lequel il est propagé, révéler un phénotype sensible ou résistant (Gubareva 2004).

### **I.2. II.3.3.2. Les traitements associés**

Les antibactériens à large spectre sont associés au traitement antiviral pour la prévention des surinfections bactériennes pulmonaires, et les corticoïdes sont utilisés fréquemment avec des résultats incertains qui nécessitent des essais cliniques approfondis afin d'établir des recommandations d'usage.

### **I.3. II.3.3.3. Perspectives thérapeutiques**

 Le peramivir, inhibiteur de la neuraminidase, a des propriétés inhibitrices plus puissantes que l'oseltamivir et le zanamivir in vitro et in vivo chez la souris et le furet dans la prévention de l'infection expérimentale par le virus influenza A (Mishin, Hayden *et al.* 2005). Les essais cliniques phase I et II chez l'homme ont montré son excellente tolérance et une bonne efficacité en diminuant la charge virale après administration orale. Mais, en raison de sa faible biodisponibilité par voie orale, le développement de cette forme galénique a été stoppé et une forme à usage parentéral, par voie intramusculaire ou intraveineuse a donné d'excellents résultats et est en cours d'évaluation préclinique (Bantia, Arnold *et al.* 2005). Des essais cliniques phase I du pérāmivir par voie intraveineuse ont démarré en février 2006. En raison de la longueur des procédures d'autorisation de mises sur le marché, délivrées par la FDA américaine, il est prévu d'utiliser le pérāmivir uniquement dans le contexte d'une pandémie de grippe. L'administration par voie parentérale est particulièrement intéressante dans le cas de patients critiques, chez lesquels l'utilisation de la voie orale n'est pas possible (UPMC 2005).

 Les composés dimères du zanamivir, conjugués à des molécules de 14 à 18 atomes au niveau du groupe hydroxyle en position C7, ont une activité antivirale jusqu'à 100 fois supérieure à celle du zanamivir in vitro et in vivo chez le rat, avec pour une dose unique, un maintien de taux thérapeutiques efficaces, de l'ordre d'une semaine, au niveau des tissus pulmonaires (Macdonald, Watson *et al.* 2004). D'autres dimères ont été synthétisés, par modification de la structure des molécules de liaison. Ces nouvelles molécules ont démontré leur efficacité antivirale sur de nombreux types de virus influenza A, et pour certaines, sur la souche aviaire A (H5N1) isolée en 2004 au Vietnam (Macdonald, Cameron *et al.* 2005). Des trimères et tétramères du zanamivir ont été également synthétisés et testés avec succès pour certains d'entre eux, en raison de leur activité sur les virus grippaux A et B (Watson, Cameron *et al.* 2004 [203]).

-  Les dérivés hétérocycliques de la thiourée ont montré des propriétés inhibitrices in vitro sur une souche A (H1N1) et pourraient représenter une nouvelle classe d'antiviraux (Sun, Huang *et al.* 2006).
- L'activité antineuraminidase des dérivés du cyclopentane fait l'objet d'études in vivo chez la souris, par voie orale et nasale (Chand, Babu *et al.* 2004) (Chand, Bantia *et al.* 2005).
-  L'activité biologique de la viramidine (précurseur ou prodrogue de la ribavirine) a été étudiée sur un panel de virus influenza A (H1N1, H3N2, et H5N1) in vitro et in vivo chez la souris. Son efficacité est comparable à celle de la ribavirine (index thérapeutique équivalent), mais sa toxicité moindre, notamment hématologique, pourrait en faire un candidat potentiel dans le traitement de la grippe humaine (Sidwell, Bailey *et al.* 2005).
-  Depuis sa découverte récente en 1998, l'interférence par l'ARN a montré ses potentialités comme nouvelle classe d'antiviraux. L'interférence par l'ARN repose sur la propriété qu'ont des ARN double brin de dégrader les ARN simple brin présentant les mêmes séquences. Il suffit d'introduire dans les cellules des petits ARN double brin (ARN interférents) qui ont la même séquence que l'ARN messager du gène à inhiber ; on dit qu'ils interfèrent avec l'ARN. L'utilisation d'ARN interférents, spécifiques de régions conservées des gènes de virus influenza A, en particulier, les nucléotides 1496 à 1516 de la nucléoprotéine NP, les nucléotides 2097-2107 de l'ARN transcriptases PA et les nucléotides 2257-2277 de la polymérase PB1 a démontré une activité inhibitrice de la réplication virale in vitro (Bennink and Palmore 2004). Ces mêmes séquences ont un effet prophylactique et thérapeutique dans l'infection expérimentale par un virus grippal A chez la souris, en diminuant la charge virale au niveau des tissus pulmonaires (Ge, Filip *et al.* 2004) (Ge, Eisen *et al.* 2004) et protègent contre une dose contaminante létale de virus hautement pathogènes de sous-type H5 et H7 (Tompkins, Lo *et al.* 2004). Ces résultats sont pleins de promesse pour le traitement d'infections virales émergentes ; l'optimisation des séquences cibles et des systèmes de délivrance sont nécessaires.

 Les effets théoriques des inhibiteurs de protéases, antirétroviraux utilisés dans le traitement du sida, commencent à être explorés. Ils se basent sur l'existence probable d'une protéase à activité chymotrypsine-like dans la région C terminale de la sous-unité PA de la RNA directed RNA polymerase des virus influenza de type A. Les inhibiteurs de protéases pourraient inhiber les fonctions protéolytiques ou endonucléolytiques de la sous-unité PA. Ces fonctions sont indispensables à la transcription de l'ARN viral en ARN messenger et leur blocage entraîne une réduction de la réplication virale (Savarino 2005). Ces recherches sont à un stade embryonnaire et constituent une base à des études urgentes in vitro. La détermination de la structure 3D de la sous-unité PA par cristallographie est impérative au développement de molécules inhibitrices spécifiques.

## **II. Prévention**

### **II.1. Prévention chez l'homme**

#### **II.1.1. Les vaccins**

La prévention repose presque exclusivement sur la vaccination dont le but est d'initier une réponse immune protectrice adéquate en cas de contact avec un virus grippal. Dans l'Union Européenne, les critères d'immunogénicité d'un vaccin sont basés sur la mesure d'un taux sérique efficace d'anticorps neutralisants dirigés contre les glycoprotéines de l'enveloppe virale : l'hémagglutinine et la neuraminidase, l'hémagglutinine étant la plus antigénique (Aymard, Gerentes *et al.* 1999). Selon les recommandations de l'OMS, les vaccins ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) comportent les deux sous-types H3N2 et H1N1 de virus de type A et un virus de type B, correspondant aux souches circulant dans la population humaine au cours des épidémies saisonnières. Chaque année, les trois souches sont sélectionnées par des experts virologues, à partir de dizaines de milliers de prélèvements effectués sur tous les continents et caractérisés par les centres nationaux de référence du réseau mondial de surveillance de la grippe. L'OMS fournit les souches virales prototypes aux fabricants de vaccins afin qu'ils mettent à jour la composition des vaccins saisonniers pour la période à venir. Deux réunions ont lieu chaque année, une, en février pour l'hémisphère nord et six mois plus tard pour l'hémisphère sud.

On dispose actuellement de deux types de vaccins antigrippaux : les vaccins inactivés et les vaccins vivants atténués (Demicheli, Jefferson *et al.* 2000).

## **Les vaccins antigrippaux trivalents inactivés (VTI)**

Les vaccins inactivés faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché exploitent la nature segmentaire du génome des virus grippaux ; depuis le début des années 1970, ils sont composés de virus réassortis contenant les segments codant pour l'hémagglutinine et la neuraminidase des souches saisonnières et les six gènes internes provenant d'une souche mère A/Puerto Rico/8/34 (PR8) (H1N1), avirulente, adaptée en laboratoire. La recombinaison se fait par l'injection simultanée des deux souches virales (sauvage et PR8) dans des embryons de poulet. Les virus réassortis possèdent ainsi les propriétés antigéniques des souches circulantes, l'innocuité et les capacités de multiplication de la souche PR8. Il existe trois types de VTI : les vaccins à virus entier, les vaccins à virus fragmenté et les vaccins sous-unités. Ces deux derniers sont de loin les plus utilisés, car moins réactogènes que les préparations à virus entier. Les vaccins à virions fragmentés sont constitués de particules obtenues après dissociation du virus par un détergent. Les vaccins sous-unités sont composés de neuraminidase et d'hémagglutinine virales purifiées après élimination des autres constituants (OMS 2005). L'utilisation d'adjuvants immunologiques permet d'augmenter l'immunogénicité des vaccins inactivés. L'Union Européenne a récemment homologué un vaccin adjuvé avec une émulsion huile dans l'eau, le MF59 (FluAD<sup>®</sup>) ; celui-ci s'est montré plus performant que les vaccins sans adjuvant chez les personnes naïves. Les vaccins inactivés virosomaux sont apparus récemment sur le marché dans quelques pays européens : Influvac Plus<sup>®</sup>, Inflexal V<sup>®</sup> en Suisse et Invivac<sup>®</sup> aux Pays-Bas. Ils se sont montrés plus efficaces que les vaccins classiques chez la personne âgée pour laquelle les défenses immunes sont affaiblies (de Bruijn, Nauta *et al.* 2005). Ils ouvrent une nouvelle voie dans la prévention de la grippe, notamment par l'inclusion d'adjuvants immunologiques.

Les VTI ont en général une efficacité protectrice comparable, étroitement liée à la correspondance antigénique entre la souche vaccinale et la souche circulante saisonnière. La durée moyenne de la protection est estimée de quatre à six mois. Leur tolérance est bonne et meilleure pour les VTI à virus fragmenté et les vaccins sous-unités. Les effets secondaires sont à type de réactions locales au point d'injection, ou plus rarement de réactions généralisées à type de syndrome pseudo-grippal. Une augmentation du risque de syndrome de Guillain Barré a également été signalée au cours de certaines saisons grippales (OMS 2005).

Les VTI sont administrés par voie intramusculaire, dans le deltoïde ou la face antérolatérale de la cuisse, chez l'adulte, la personne âgée et l'enfant à partir de six mois.

Les vaccins utilisés en France sont des vaccins inactivés. La vaccination est recommandée par le Conseil supérieur d'hygiène publique pour les sujets à risque (personnes de plus de 65 ans, dans certaines affections de longue durée et pour toutes les personnes exposées professionnellement aux sujets à risque). Pour la saison hivernale 2006/2007, seule la souche A (H3N2) sera modifiée par rapport à la période 2005-2006, selon les recommandations de l'OMS. Huit vaccins sont commercialisés en France, correspondant à des préparations vaccinales différentes : six d'entre eux sont des vaccins classiques trivalents inactivés, sous forme de virus fragmentés (Fluarix®) ou d'antigènes de surface purifiés (Influvac®) ; un vaccin VTI adjuvé a été mis sur le marché en 2004 (Gripguard), et le vaccin Tetagrip® associe la vaccination antitétanique. Le ministère de la santé émet chaque année un guide de vaccination antigrippale.

Suite à l'épisode de grippe aviaire de Hong Kong en février 2003, les laboratoires de référence et les centres collaborateurs de l'OMS pour la grippe ont développé plusieurs souches vaccinales recombinantes prototypes, à partir des virus de 2003 et 2004 ; ces souches pandémiques ont été mises à disposition d'un certain nombre d'institutions et de compagnies pharmaceutiques pour la fabrication et la production de différents vaccins destinés à protéger l'homme contre la souche A (H5N1) de l'influenza (OMS 2003).

### **Les vaccins vivants atténués**

Le développement de vaccins vivants atténués, administrés par voie nasale, représente une alternative aux vaccins inactivés. Ils sont utilisés depuis plusieurs années en Russie. En 2003, la FDA américaine a autorisé la mise sur le marché d'un vaccin trivalent vivant atténué pour administration nasale, chez les personnes de 5 à 49 ans (FluMist). Chaque dose contient les virus réassortis des trois souches virales épidémiques.

Le transfert des six gènes des protéines internes d'une souche mère de virus influenza A/Ann Arbor/-/60 (AA)(H2N2) (ou AA ca) vivante, atténuée, adaptée au froid, dans chacune des trois souches sauvages circulantes, contenant les gènes HA et NA recommandés par l'OMS, permet de générer des vaccins réassortis possédant

un phénotype d'atténuation (spécifié par des mutations au niveau des gènes internes) et d'immunogénicité adapté pour l'homme, une stabilité génétique et une transmissibilité absente ou négligeable des sujets vaccinés aux sujets contacts non immunisés (Girard, Cherian *et al.* 2005). La génération des virus réassortis se fait de manière classique, par la co-infection de la cavité allantoïdienne d'oeufs embryonnés par la souche virale sauvage et la

souche mère. Les souches vaccinales se multiplient efficacement dans des cultures primaires de cellules rénales de poulet et dans les oeufs fertilisés à 25-33°C ; elles ont un taux de réplication faible à 37°C.

Les vaccins vivants atténués semblent être d'une efficacité protectrice comparable aux vaccins trivalents inactivés. Ils induisent principalement une sécrétion d'IgA locale au niveau des voies respiratoires supérieures, qui contribuent à une résistance à l'infection. Des études de pharmacovigilance ont été menées aux Etats-Unis pendant les saisons grippales de 2003-2004 et 2004-2005. Quatre cent soixante effets secondaires ont été répertoriés sur ces périodes parmi lesquels 9% sont considérés comme sérieux. Les accidents allergiques à type de réaction anaphylactique et les problèmes respiratoires, notamment à type d'aggravation d'asthme préexistant, sont les complications les plus fréquentes. On cite également deux cas de syndrome de Guillain Barré et une paralysie faciale périphérique (Izurieta, Haber *et al.* 2005). Les contre indications sont notamment les allergies aux protéines d'oeuf, le premier trimestre de la grossesse et les états d'immunodépression.

Dans son bulletin du 30 janvier 2004, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande la vaccination par le vaccin saisonnier, des populations potentiellement exposées aux virus A (H5N1), dans les régions atteintes par les épizooties. Cette vaccination ne protège pas contre les souches virales d'origine aviaire. Elle se justifie par la crainte de voir apparaître des réassortiments entre les virus aviaires et humains, en cas d'infection mixte. De tels échanges de gènes pourraient favoriser l'apparition de souches mutantes capables de s'adapter rapidement à l'homme.

Les vaccins antigrippaux saisonniers sont produits selon des méthodes classiques, mises au point il y a une cinquantaine d'années. Chaque souche virale de référence est injectée et mise en culture dans des oeufs de poule embryonnés d'une dizaine de jours. Il est ensuite isolé, purifié (débarrassé des protéines d'oeuf) et tué chimiquement par le formol ou la beta-propiolactone, avant son inclusion dans les vaccins. Il faut en moyenne un à deux oeufs pour produire une dose annuelle de vaccin inactivé, et le processus de fabrication est long : il demande environ six mois. Ces méthodes traditionnelles ne conviennent pas pour les virus aviaires hautement pathogènes tels que le virus A (H5N1), en raison de leur virulence létale pour les embryons où ils n'ont guère le temps de s'y multiplier. D'autres techniques de production se sont développées, et utilisent notamment les cultures cellulaires et la génétique inverse.

## Perspectives dans la recherche et le développement de vaccins anti-grippaux

### La génétique inverse et les cultures cellulaires

En virologie moléculaire, la génétique inverse définit la génération de virus dont le génome est produit à partir d'ADNc (ADN complémentaire). L'ARN viral est isolé et transcrit en ADNc par une transcriptase inverse. L'ADNc est amplifié par amorces spécifiques des segments viraux puis cloné (Marsh and Tannock 2005). La préparation des virus réassortis entrant dans la composition des vaccins fait appel à la coinfection de cellules par deux souches de virus influenza et peut générer théoriquement  $254 (2^8)$  virus recombinés. La sélection indispensable des « bons réassortis » nécessite des procédures d'analyse et de vérification longues et dispendieuses. Le développement des techniques de génétique inverse permet de réduire le nombre de virus réassortis résultants.

• **Les techniques de génétique inverse** (Neumann, Whitt *et al.* 2002) Les premiers systèmes de génétique inverse appliqués aux virus influenza A font appel à des virus helper (virus qui assure les fonctions manquantes d'un virus défectif). Un complexe de ribonucléoprotéines (RNP) est produit par la synthèse in vitro des segments d'ARN viral (vRNA) en présence des polymérases et de NP. Ce complexe représente l'unité de réplication minimale des virus influenza A. Des cellules eucaryotes sont ensuite transfectées avec ces RNP et infectées par un virus influenza A helper. L'infection cellulaire par le virus helper génère des virus possédant le gène correspondant à l'ADNc cloné. Une autre méthode, utilisant le même type de système, est basée sur la transcription in vivo des vRNA par l'ARN polymérase I (pol I) cellulaire ; il y a production intracellulaire des complexes RNP. Dans ce système, l'ADNc codant pour les vRNA est inséré entre les séquences promoteur et terminale de pol I. Les complexes fonctionnels RNP sont générés à l'aide d'un virus helper infectant (Neumann, Watanabe *et al.* 1999). Ces systèmes utilisant des virus influenza helper nécessitent également une sélection des virus transfectants parmi la population des helper. En 1999, un système de génétique inverse a permis la génération de virus influenza A à partir d'ADN complémentaire exclusivement. Des cellules humaines embryonnaires rénales (cellules 293T) sont transfectées avec huit plasmides, chacun codant un segment d'ARN viral d'une souche H1N1, encadré par le promoteur (d'origine humaine) et la séquence de terminaison de l'ARN polymérase I, auxquels s'ajoutent quatre plasmides pour l'expression des protéines NP et le complexe polymérase (PA, PB1, PB2). Ce système à 12 plasmides permet de produire en 48 heures plus de 10 unités formatrices de plaques par millilitre (ml) de

supernatant (Neumann, Watanabe *et al.* 1999). Par la suite, des systèmes de génération de virus influenza A à partir de huit plasmides ont été développés. Chaque plasmide contient une copie d'un des huit segments de l'ARN viral : l'ADNc est inséré entre le promoteur et le terminateur de pol I ; cette unité de transcription est encadrée par le promoteur de pol II (ARN polymérase II) et un signal de polyadénylation (signal de fin de gène). Après transfection, l'ARN viral antisens (de polarité négative) est synthétisé par la pol I cellulaire, et la transcription par la pol II résulte en la synthèse de brins d'ARNm (ARN messenger) de polarité positive traduits ensuite en protéines virales. La réplication virale est initiée dès la synthèse des protéines du complexe polymérase virale (PB1, PB, PA, NP). Ce système a montré son efficacité dans la génération de virus influenza A H1N1 et H6N1 en cultures de cellules 239T et MDCK ; il a permis également la génération de virus réassortis entre ces mêmes souches (Hoffmann, Neumann *et al.* 2000). D'autres systèmes de génétique inverse utilisant un nombre réduit de plasmides ont été expérimentés, en combinant plusieurs gènes viraux dans le même plasmide :

-  un plasmide pour la transcription des huit ARN viraux ; chacune des huit unités de transcription comprend le promoteur d'origine humaine de pol I, l'ADNc de polarité négative codant un segment du génome viral, et la séquence terminator de pol I d'origine murine ;
-  un système à deux plasmides basé sur pol I : un plasmide contenant deux unités de transcription, une pour HA, une pour NA, selon le même schéma que ci-dessus ; un second plasmide avec six unités de transcription correspondant aux six autres segments viraux (PB1, PB2, PA, NP, NS, M) ;
-  un système à deux plasmides basé sur pol II : un plasmide pour la transcription de PA, PB1, PB2 ; chacune des trois unités de transcription contient l'ARNm codant pour la protéine virale, intercalé entre le promoteur de pol II et une séquence de polyadénylation ; le second plasmide est construit sur le même modèle pour la transcription de l'ARNm de la protéine NP ;
-  en combinant ces unités de transcription, la génération de virus influenza A dans des cultures de cellules Vero est plus importante 48 heures après la transfection que dans les systèmes à 12 plasmides. L'utilisation d'un ou deux plasmides pour la synthèse des vARN en combinaison avec le plasmide codant pour le complexe polymérase basé sur pol II, donne des titres de l'ordre de  $2.5 \times 10^6$  particules virales par ml, 72 heures après la transfection. De même, la combinaison des sous-unités du complexe polymérase

dans le même plasmide augmente la capacité de génération virale (Neumann, Fujii *et al.* 2005). La génération de virus à partir de systèmes de transfection à huit plasmides et moins, réduit le temps nécessaire à la création de virus potentiellement candidats à l'élaboration de vaccins et globalement en diminue le coût de préparation.

• **La construction de souches vaccinales contre les virus influenza A** Les systèmes de transfection de l'ADN à huit plasmides ont été testés pour la génération de souches vaccinales saisonnières et la construction de virus circulant en Asie du sud-est en 1997 (Hoffmann, Krauss *et al.* 2002) :

 la souche A/PR/8/34 (H1N1) : souche mère pour la production des vaccins inactivés humains, obtenue à l'aide de huit plasmides, chacune codant un segment de l'ARN viral ; o les virus réassortis H1N1 et H3N2, souches recommandées par l'OMS pour la fabrication des vaccins saisonniers de 2001/2002 ;

 le virus réassorti des souches H9N2 et H6N1 circulant en Asie, présumées être les précurseurs du virus H5N1 responsable des cas de grippe aviaire à Hong Kong en 1997. Dans ces deux derniers cas, les virus réassortis sont générés par la transfection en culture mixte de cellules 293T et MDCK, avec six plasmides contenant les six gènes internes de la souche mère PR8 et deux plasmides codant les sous-types NA et HA choisis ;

o les capacités de croissance de la souche recombinée PR8 sont identiques à celles de la souche sauvage ; les caractéristiques antigéniques des virus réassortis sont identiques à celles des virus parents. Les résultats sont en faveur de l'utilisation de cette technique pour la génération rapide et reproductible de souches vaccinales.

• **Avantages des techniques de génétique inverse**

La génétique inverse utilise les cellules en culture, permettant la génération des souches vaccinales à partir de cellules approuvées pour leur utilisation dans le développement des vaccins humains (cellules qualifiées). Elle permet de maîtriser la virulence des souches prototypes, par manipulations au niveau du motif multibasique d'acides aminés près du site de clivage de HA. Elle ne nécessite pas de système de sélection des virus réassortis pertinents parmi tous les virus recombinés. Les plasmides codant les gènes de la souche mère sont disponibles par avance, seuls les gènes HA et NA nécessitent d'être clonés pour chaque vaccin (Luke and Subbarao 2006). Les procédures de génétique inverse doivent être adaptées au niveau de biosécurité approprié en fonction des agents biologiques manipulés. L'OMS a

édité, à ce sujet, un guide de développement des souches vaccinales de référence par génétique inverse (OMS 2005).

#### • Les cultures cellulaires

Les souches vaccinales utilisées dans les vaccins inactivés sont produites sur des oeufs de poules fertilisés depuis un demi siècle. Le risque de contamination des oeufs par des rétrovirus aviaires n'est pas nul et peut compromettre l'innocuité des préparations vaccinales. Les techniques de génétique inverse ont permis le développement de souches vaccinales contre le virus A (H5N1) pour lesquelles on a montré l'immunogénicité et l'absence de pouvoir pathogène. Les premiers essais de transfert génétique ont utilisé des lignées cellulaires 293T, très adaptées à cette technique (Subbarao, Chen *et al.* 2003). Mais ces lignées ne sont pas validées actuellement par les instances qui contrôlent la production de vaccins humains, pour la raison qu'elles n'ont pas encore fait l'objet de recherche sur leur potentiel oncogène ou infectieux. Les cellules Vero quant à elles, bénéficient d'une licence d'utilisation pour la fabrication des vaccins antipoliomyélitiques et sont en cours de validation pour la fabrication des vaccins antigrippaux. L'utilisation des cellules Vero dans les procédures de génétique inverse a montré ses performances dans la génération de virus réassorti H5N1/PR8 non pathogène, toutes les procédures ayant fait l'objet d'une démarche de contrôle et d'assurance qualité pour des systèmes à 12 plasmides (Nicolson, Major *et al.* 2005 [145]) et pour des systèmes à huit plasmides (Webby, Perez *et al.* 2004).

#### Les virosomes et les ISCOMs

Les virosomes sont des systèmes de transport liposomal et représentent un nouveau système de délivrance des vaccins. Ils ressemblent étroitement au virus naturel. Ce sont des pseudo particules virales, constituées de l'enveloppe virale, sans aucun matériel génétique où l'hémagglutinine et la neuraminidase du virus grippal sont intercalées entre deux couches de phospholipides. Ils sont obtenus après solubilisation à l'aide d'un détergent et reconstruction. Ils ont une morphologie et des capacités de pénétration cellulaire identiques au virus original, et conservent leurs propriétés de fixation au récepteur cellulaire et de fusion membranaire qui sont propres à l'hémagglutinine virale. En raison de l'absence de l'ARN viral, les virosomes n'infectent pas les cellules avec lesquelles ils fusionnent. Ils fonctionnent comme un système de présentation d'antigène, avec une capacité d'induction et de stimulation des cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigène) (Huckriede, Bungener *et al.* 2005) : l'activation des lymphocytes T déclenche la production de cytokines qui activent à leur tour

les lymphocytes B et la sécrétion d'anticorps. Ils ont l'avantage sur les vaccins conventionnels de stimuler l'immunité cellulaire, primordiale dans la réponse immune chez les personnes naïves de tout contact avec un agent viral, activité précisément intéressante dans le contexte d'une pandémie, et intéressante pour l'immunisation des personnes âgées (de Bruijn, Nauta *et al.* 2005 [50]) (Zurbriggen 2003). Les virosomes permettent d'autre part, l'incorporation d'adjuvants immunologiques dont le but est de booster la sécrétion d'anticorps dirigés contre l'hémagglutinine (Huckriede, Bungener *et al.* 2005).

Les ISCOMs (immunostimulatory complex) sont constitués de Quil A, de cholestérol et de phospholipides. Quil A est un adjuvant puissant. Les ISCOMs sont utilisés comme vecteurs d'antigènes. Des formulations de vaccins antigrippaux inactivés pour administration nasale sont à l'étude.

### **Les adjuvants immunologiques**

Un certain nombre d'adjuvants, en raison de leurs capacités à booster la réponse immune, font l'objet d'études expérimentales pour leur inclusion dans les vaccins anti-grippaux.

- **Le MF59** : a donné des taux de séroconversion plus élevés qu'un vaccin sans adjuvant, dans un essai clinique de vaccin expérimental contre une souche H5 (Stephenson, Nicholson *et al.* 2003).

- Une classe potentiellement intéressante d'adjuvants est représentée par les entérotoxines bactériennes sous forme détoxifiée : la toxine de *Vibrio cholerae*, la toxine thermolabile de *Escherichia coli*. Il a été démontré que l'adjonction d'une de ces toxines à un antigène conduit à une forte réponse immune contre cet antigène. Ces molécules ont un grand intérêt dans le cadre d'une administration locale, par voie nasale : où elles induisent une sécrétion importante systémique et locale d'IgG et d'IgA. Leur utilisation par voie nasale réduit de beaucoup leur toxicité pour le tractus digestif. Un vaccin virosomal additionné d'une entérotoxine native non détoxifiée HLT (Heat labile toxine d'E.coli) a été homologué en Suisse, en 2001, et retiré rapidement du marché en raison d'un nombre important de cas de paralysie faciale périphérique (Huckriede, Bungener *et al.* 2005).

- La stimulation de l'immunité par des cytokines spécifiques, telles l'interleukine 2 (IL-2), le facteur de croissance des granulocytes et des monocytes (GM-CSF) ou encore l'interféron gamma, encapsulées dans des liposomes, donne des résultats variables. L'utilisation d'antigènes complets induit une forte réponse humorale, dirigée contre les

glycoprotéines de surface, l'hémagglutinine et également la neuraminidase, dans un modèle murin (Babai, Barenholz *et al.* 2001). La même préparation vaccinale a été évaluée cliniquement avec succès, chez le sujet âgé et l'adulte jeune (Ben-Yehuda, Joseph *et al.* 2003 [25]) (Ben-Yehuda, Joseph *et al.* 2003). Par contre, les fractions antigéniques de l'hémagglutinine (basées sur un ou plusieurs déterminants antigéniques des lymphocytes B et T) fusionnées ou additionnées à une cytokine dans la préparation vaccinale, n'ont pas d'effet protecteur dans l'infection expérimentale par un virus influenza A chez la souris (Wales, Baird *et al.* 2005), alors que le vaccin inactivé standard assure une protection totale (Faulkner, Buchan *et al.* 2003).

- Les sels d'aluminium ont démontré leur efficacité en permettant de réduire jusqu'à huit fois la dose vaccinale nécessaire à l'induction d'un taux d'anticorps similaire à celui obtenu avec la dose commune (15 microgrammes d'hémagglutinine par souche virale) (Hehme, Engelmann *et al.* 2004).

La production de souches vaccinales contre les virus A (H5N1) et A (H9N2)

On peut considérer quatre approches pour la génération de vaccins dirigés contre le virus influenza A (H5N1) :

- un vaccin inactivé élaboré à partir d'une souche A (H5N1) isolée chez l'homme. La faisabilité de cette approche pose deux problèmes : elle est tout d'abord limitée techniquement par la létalité du virus sur les embryons de poulet et sa croissance insuffisante pour sa propagation dans les oeufs fertilisés ; la manipulation de souches virales hautement pathogènes soulève la question de la sécurité des personnels de laboratoire et requiert un niveau de confinement trois au minimum ;

- un vaccin inactivé préparé à partir d'une souche virale avirulente, antigéniquement proche d'une souche virale A (H5N1) isolée chez l'homme et capable d'induire la fabrication d'anticorps contre la souche pathogène (comme le vaccin issu de la souche A/duck/Singapore/97 (H5N3)) ;

- l'utilisation de l'hémagglutinine HA comme molécule immunogène unique :

-  dans un vaccin à ADN nu ou vaccin génétique : le gène de HA est introduit directement dans l'organisme, le plus souvent dans les cellules musculaires par voie intramusculaire ; le vaccin est produit, in situ, dans l'organisme à immuniser ;

-  par la production d'une hémagglutinine recombinante dans un système d'expression de type adénovirus humain, dans lequel le gène codant pour HA est inséré dans le génome du vecteur viral, qui exprimera ensuite HA à sa surface. Le vecteur est inclus dans le vaccin, injecté par voie intramusculaire ou par voie intranasale, agit comme un système de délivrance d'antigènes au système immunitaire ;
-  par la production d'une hémagglutinine recombinante dans un système d'expression de type baculovirus (Nwe, He *et al.* 2006) dans lequel un baculovirus génétiquement modifié pour l'expression de HA est introduit et propagé dans des cellules d'insectes en culture. La protéine recombinante exprimée est ensuite extraite et purifiée, et peut servir de base à des vaccins sous-unités ; elle est souvent administrée avec un adjuvant qui potentialise leur pouvoir immunogène ;

- un vaccin conventionnel préparé à partir de virus réassortis à haut potentiel de multiplication, porteurs des gènes HA et NA d'une souche A (H5N1) isolée chez l'homme et des gènes internes d'une souche vaccinale mère telle que PR8 ou A/Ann Arbor/6/60 adaptée au froid (Shengqiang, Chongguang *et al.* 1999). L'hémagglutinine est rendue avirulente par une modification de la séquence qui code pour son site de clivage (Subbarao, Chen *et al.* 2003 [182]) (Horimoto, Takada *et al.* 2005) (Lipatov, Webby *et al.* 2005).

En 2002, le CDC d'Atlanta développe par génétique inverse un virus candidat vaccin, proche dans son principe des vaccins antigrippaux bénéficiant actuellement d'une AMM. Ce virus réassorti est généré par un système à 12 plasmides qui comporte : deux plasmides pour NA et HA qui proviennent de la souche A/Hong Kong/491/97 (H5N1) ; le gène HA a subi une délétion au niveau du motif d'acides aminés multibasiques du site de clivage, par mutagenèse dirigée, six plasmides assurent la transcription des six gènes internes de la souche mère PR8, et quatre autres l'expression des protéines PA, PB1, PB2, NP de PR8. La transfection a lieu sur culture de cellules 293T et la propagation virale par injection dans des oeufs fertilisés de poulet. Les tests de pathogénicité du virus réassorti H5N1/PR8 montrent que l'altération du motif d'acides aminés multibasiques du gène de l'HA atténue la virulence du virus chez la souris et le poulet, sans en diminuer l'antigénicité. Le vaccin issu de l'inactivation du virus se révèle être immunogène et protège la souris d'une dose létale de la souche sauvage A (H5N1) (Subbarao, Chen *et al.* 2003).

Les vaccins vivants sont une alternative intéressante aux vaccins inactivés. Ils requièrent des doses plus faibles d'antigènes, élicitent une réponse immune plus importante, plus rapide (environ dix jours après la vaccination), plus globale (immunité cellulaire) que les vaccins inactivés, notamment chez les personnes naïves. Le laboratoire du NIAID (Luke and Subbarao 2006) développe actuellement un vaccin pandémique, vivant et atténué, basé sur la souche mère A/Ann Arbor/-/60 (AA) (H2N2), porteuse des gènes HA et NA des virus HPAI circulants. Leur programme de recherche inclut :

- La génération d'un lot de virus vivants atténués porteurs d'une HA des sous-types 4 à 16, associée à une NA, selon les combinaisons existantes chez les virus de type sauvage, ces deux protéines étant combinées aux autres gènes de la souche mère A/Ann Arbor/-/60 (AA) (H2N2).
- La préparation de chaque lot de vaccins pandémiques candidats.
- L'évaluation chez l'homme de l'innocuité, de l'immunogénicité et de la stabilité phénotypique de chaque vaccin.

Des essais précliniques chez la souris ont testé le pouvoir immunogène de vaccins vectorisés utilisant un adénovirus humain non réplcatif comme vecteur d'expression de l'hémagglutinine d'une souche A (H5N1).

- Le vecteur est porteur du gène HA d'une souche A/Hong Kong/156/97 (H5N1) (Hoelscher, Garg *et al.* 2006) ou d'une souche A/Vietnam/1203/04 (H5N1) (Gao, Soloff *et al.* 2006).
- La vaccination induit une sécrétion d'anticorps spécifiques anti HA et une stimulation de l'immunité cellulaire.
- L'immunisation donne une protection efficace contre une dose létale de virus A (H5N1).
- La production du vaccin vectorisé est rapide, 36 jours après la détermination de la séquence du gène viral (Gao, Soloff *et al.* 2006).

### **Les essais cliniques de vaccins candidats contre les virus hautement pathogènes**

Le principe de base de l'efficacité des vaccins antigrippaux humains est de provoquer la synthèse d'anticorps neutralisants dirigés contre l'antigène majeur des virus influenza :

l'hémagglutinine HA. Les premières études menées avec les vaccins inactivés dirigés contre des souches isolées en 1997, A (H9N2) et A (H5) ont démontré leur faible pouvoir immunogène comparé à celui des vaccins saisonniers anti H1N1 et H3N2.

- Les essais cliniques de phase I, réalisés avec un vaccin inactivé entier et un vaccin sous-unité à partir d'un isolat humain A/Hong Kong/1073/99 (H9N2), montrent des taux protecteurs d'anticorps neutralisants et inhibant l'hémagglutination, après injection d'une dose unique de vaccin chez les personnes âgées de plus de 32 ans ; par contre la réponse humorale, chez les sujets âgés de moins de 32 ans est faible et nécessite deux doses de vaccins. Les doses vaccinales ont été testées pour des teneurs en hémagglutinine de 7,5 à 30 µg (Luke and Subbarao 2006).

- En 1997, le virus A/Hong Kong/97 (H5N1) est isolé et mis en cause, pour la première fois dans des cas humains de grippe aviaire ; une souche variante non pathogène du virus, la souche A/Duck/Singapore-Q/F119-3/97 (H5N3) est testée cliniquement en tant que vaccin candidat, en raison d'une similitude antigénique suffisante avec la souche A (H5N1) d'origine humaine et aviaire. Le vaccin sous-unité, sans adjuvant, est faiblement immunogène quelles que soient les doses utilisées. Des taux protecteurs d'anticorps neutralisants sont atteints uniquement par l'utilisation d'adjuvant immunologique, tel le MF59, et deux doses vaccinales de 7,5 µg (Nicholson, Colegate *et al.* 2001).

- L'immunogénicité et la tolérance d'un vaccin exprimant l'hémagglutinine recombinante H5, générée par un système d'expression baculovirus à partir d'un isolat humain, de la souche A/Hong Kong/156/97 (H5N1) ont été testées chez 147 adultes sains ; une immunité protectrice est atteinte uniquement dans 50% des cas, pour les dosages les plus élevés d'hémagglutinine (90 µg) et deux doses vaccinales. On peut penser que l'utilisation de doses d'hémagglutinine plus élevées et/ou l'addition d'adjuvants améliorerait la réponse immune (Treanor, Wilkinson *et al.* 2001).

Un certain nombre d'essais cliniques sur des vaccins candidats réalisés à partir des souches A (H5N1) circulant dans le sud-est asiatique en 2004 et 2005 sont en cours ou planifiés.

- En décembre 2005, Sanofi Pasteur a annoncé les premiers résultats des études menées en Europe et notamment en France, sur un vaccin prototype inactivé adjuvé (aluminium) contre le virus H5N1, réassorti par génétique inverse, produit par le NIBSC, au Royaume- Uni.

- Le Japon teste actuellement chez l'homme un vaccin contre le virus H5N1, à virus entier, adjuvé par l'aluminium.

- Différentes formulations seront testées en 2006 : vaccins inactivés entiers ou sous-unités propagés sur culture d'oeufs, vaccins produits sur cultures cellulaires, vaccins adjuvés (hydroxyde et phosphate d'aluminium, MF59), et également des vaccins vivants atténués. Des vaccins candidats contre les souches H7 et H9 sont actuellement à l'étude chez l'homme.

- Sanofi Pasteur participe au projet FLUPLAN, financé par l'Union Européenne, pour la production d'un vaccin contre une souche A (H7N1) à potentiel pandémique.

- Le laboratoire Chiron expérimente actuellement un vaccin inactivé sous-unité A (H9N2) réassorti G9/PR8 ; les taux d'anticorps en inhibition de l'hémagglutination sont meilleurs avec le vaccin adjuvé par le MF59, même pour des doses vaccinales basses (de 3,75 à 30 µg).

- En avril 2005, le groupe Sanofi-Pasteur, sous contrat avec le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), démarre les essais cliniques phase I, d'un vaccin inactivé sous-unité A (H5N1) chez 451 adultes sains. La souche vaccinale a été développée par génétique inverse par le St. Jude Children's Research Hospital (Etats-Unis) à partir du virus isolé en 2004, A/Vietnam/1203/04 (H5N1). Les résultats préliminaires attestent de l'innocuité du vaccin candidat et de sa capacité à induire une réponse immune protectrice avec un protocole de deux doses de 90 µg chacune. Les données complètes sont attendues en 2006. Des essais sont prévus par la suite chez l'enfant et la personne âgée (Enserink 2005 [59]) (Quirk 2005).

- Des essais cliniques de phase I sont actuellement en cours avec un vaccin candidat vivant atténué A (H9N2) issu du réassortiment entre les virus A/chicken/Hong Kong/G9/97 et la souche mère A/Ann Arbor/6/60. Les vaccins génétiques antigrippaux ne sont qu'à un stade précoce de développement, en raison du trop faible pouvoir immunogène chez l'homme de l'ADN nu.

### **II.1.2. Les anti-viraux**

Les études génétiques des isolats aviaires et humains de clade 1 de 2004-2005 en Asie, montrent une substitution d'acide aminé à la position 31 de la protéine M2 du virus A (H5N1) ; cette mutation confère invariablement une résistance aux adamantanes (WHO Global Influenza Program 2005) ; de même les tests de sensibilité in vitro mettent en évidence une résistance aux adamantanes, du virus A (H5N1) isolé en Thaïlande en 2004 (Chotpitayasunondh, Ungchusak *et al.* 2005). Les inhibiteurs de la protéine M2 ne sont pas indiqués a priori en prophylaxie des infections humaines à A (H5N1).

Les inhibiteurs de la neuraminidase ont démontré leur efficacité dans la prévention des manifestations cliniques de la grippe saisonnière (McClellan and Perry 2001) (McNicholl and McNicholl 2001) (Dreitlein, Maratos *et al.* 2001). Mais l'on ne dispose pas, à l'heure actuelle, de données suffisantes permettant d'apprécier l'efficacité prophylactique de ces antiviraux, dans le cadre d'une pandémie de grippe.

- **L'oseltamivir** a été utilisé en 2003, aux Pays-Bas (Koopmans, Wilbrink *et al.* 2004) (Ward, Small *et al.* 2005) dans le contrôle de la transmission du virus influenza A (H7N7) chez les personnes exposées professionnellement et leur famille, à la dose de 75 mg par jour. Bien que des cas de résistance du virus A (H5N1) aient été signalés chez des patients ayant reçu des doses thérapeutiques ou prophylactiques d'oseltamivir (Le, Kiso *et al.* 2005) (de Jong, Tran *et al.* 2005), il n'a pas été démontré à ce jour de résistance primaire du virus à cet antiviral. L'OMS recommande l'utilisation de l'oseltamivir chez les personnes en contact avec un sujet atteint par le virus A (H5N1), à la dose de 75 mg par jour chez l'adulte pendant sept à dix jours, et à des doses adaptées en fonction du poids chez l'enfant de plus d'un an. Pour les expositions prolongées et/ou répétées, notamment le personnel soignant et les personnes impliquées dans les opérations de destruction des élevages de volaille, des cures préventives, répétitives ou un traitement continu peut être nécessaire. En France, l'oseltamivir a une autorisation de mise sur le marché pour des doses et des personnes remplissant les critères de l'OMS décrits ci-dessus, chez l'adulte et l'enfant de plus de 13 ans. Le comité européen des médicaments a récemment émis un avis favorable à l'utilisation prophylactique de l'oseltamivir chez l'enfant à partir d'un an.

- **Le pérāmivir** a montré des propriétés inhibitrices plus puissantes *in vitro* que le zanamivir et l'oseltamivir sur les virus grippaux ; il est très efficace dans la prévention de la grippe expérimentale chez le furet et la souris. En raison de sa faible biodisponibilité par voie orale, les recherches se sont orientées vers des formes parentérales. Bien que l'administration parentérale soit plus difficile à mettre en oeuvre qu'une forme orale, la possibilité d'une dose unique prophylactique par voie intramusculaire, dans le contexte d'une pandémie fait l'objet de recherches (UPMC 2005).

Les polyribonucléotides stimulent l'immunité cellulaire et humorale et ont démontré une activité protectrice antivirale à large spectre, notamment contre les virus influenza. Les poly ICLC sont des ARN synthétiques double brin, composés d'acide polyribonoinosinique-

polyribocytidylique (I,C), stabilisé avec de la poly-L-lysine (L) et de la carboxyméthylcellulose (C). Ils ont une activité prophylactique à 100% dans la grippe expérimentale chez la souris (Wong, Nagata *et al.* 2005). L'activité antivirale est en relation avec l'augmentation de la production d'interféron  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  *in vivo* et l'activation des cellules NK (Wong, Yang *et al.* 1999).

### **III. ÉVALUATION DU RISQUE DE PANDÉMIE DE GRIPPE ET ÉTAT DE PRÉPARATION EN AFRIQUE**

#### **III.1. Recherche et mise au point de vaccins : situation actuelle**

Les vaccins sont considérés comme la première ligne de défense dans les efforts de réduction de la charge excessive de morbidité et de mortalité imputables aux pandémies. Pour plusieurs raisons, aucun pays ne dispose de stocks suffisants de vaccins au début d'une pandémie. Il faut invariablement attendre quelque trois à six mois après l'émergence du virus responsable de la pandémie pour que commence la production commerciale de vaccins à grande échelle.

La capacité de production de vaccins contre la grippe est concentrée en Europe et en Amérique du Nord. La capacité de production actuelle, estimée à environ 300 millions de doses de vaccins saisonniers trivalents par an, est bien en dessous de la demande en cas de pandémie.

Une dizaine de pays disposent d'entreprises fabriquant sur place des vaccins, et plusieurs de ces fabricants travaillent actuellement sur la mise au point d'un vaccin contre la pandémie. Certains projets de mise au point de vaccins ont atteint le stade des essais cliniques, et les essais d'autres candidats vaccins devraient bientôt commencer. Un fabricant a indiqué qu'il allait présenter à l'OMS les résultats de ses essais cliniques au début de décembre 2005. Toutefois, si une pandémie intervenait au cours des prochains mois, aucun fabricant ne serait en mesure d'assurer immédiatement la production commerciale de vaccins.

A l'heure actuelle, les connaissances sont encore limitées en ce qui concerne la formulation d'un vaccin à la fois efficace et économique contre la grippe. L'OMS a encouragé les producteurs concernés à tester les formules incluant un adjuvant. Cette substance accroît la réponse immunitaire et pourrait théoriquement assurer une protection adéquate avec des quantités plus faibles d'antigènes. Les recherches sur cette approche sont également en cours. Étant donné que le vaccin contre la pandémie doit tenir compte, autant que possible, des caractéristiques du virus pandémique, sa production commerciale ne peut pas commencer avant l'émergence et l'étude des caractéristiques d'un tel virus.

Toutefois, l'OMS a encouragé les sociétés industrielles et les autorités réglementaires à mettre en place des procédures rapides pour l'octroi de licences et l'autorisation de la commercialisation d'un vaccin contre la pandémie. De nombreux producteurs et autorités ont accepté de le faire.

Par ailleurs, l'OMS saisit l'occasion de rencontres internationales pour inviter instamment la communauté internationale à identifier les voies et moyens de renforcer la capacité de production de vaccins et de veiller à ce que les pays en développement aient accès à des vaccins efficaces, à des prix abordables. Toutefois, la plupart des pays en développement ne pourront pas avoir accès aux vaccins au cours de la période initiale d'une pandémie, voire pendant toute sa durée.

### **III.2. Rôle des antiviraux au cours d'une pandémie**

En attendant que des vaccins soient rendus disponibles, plusieurs antiviraux devraient être utiles pour la prévention ou le traitement de la maladie. Les recherches en laboratoire ont montré que deux d'entre-eux, *oseltamivir* (commercialisé sous le nom de Tamiflu) et *zanamivir* (commercialisé sous le nom de Relenza), réduisent la gravité et la durée de la maladie dans le cas de la grippe saisonnière. L'efficacité de ces antineuraminidases dépend de leur administration dans les 48 heures suivant le début des symptômes. Pour ce qui est des cas humains dus au H5N1, ces médicaments peuvent réduire la gravité de la maladie et améliorer les perspectives de survie s'ils sont administrés très tôt, mais les données cliniques disponibles à ce sujet sont limitées. Le virus H5N1 devrait être sensible aux antineuraminidases présents dans ces médicaments.

D'autres types d'antiviraux, les inhibiteurs M2 amantadine et rimantadine, pourraient potentiellement être utilisés contre la grippe pandémique. Toutefois, la résistance à ces médicaments peut se développer rapidement, ce qui peut limiter considérablement leur efficacité contre la grippe pandémique. Certaines souches de virus H5N1 circulant actuellement sont pleinement résistantes aux inhibiteurs M2, alors que d'autres y demeurent pleinement sensibles.

### **III.3. Rôle des interventions non pharmaceutiques dans la réduction de la transmission et de la propagation**

Au début de la pandémie et pendant les nombreux mois qui suivent, tous les pays seront confrontés à l'insuffisance des stocks de vaccins et d'antiviraux. C'est la raison pour laquelle

l'OMS a organisé plusieurs consultations entre experts pour examiner le rôle des mesures classiques de santé publique dans la réduction de la transmission et l'endiguement de la propagation. L'évaluation de ces mesures est basée sur l'expérience limitée acquise au cours des dernières pandémies et sur les informations recueillies sur le comportement des virus de la grippe normale.

L'efficacité de plusieurs mesures dépendra des caractéristiques du virus pandémique (taux d'attaque, virulence, principaux groupes d'âges touchés, mode de propagation au sein et entre les pays), et ces caractéristiques ne peuvent pas être connues à l'avance. Après la survenance d'une pandémie, l'OMS suivra son évolution en temps réel.

Les recommandations sur les mesures les plus efficaces deviendront plus précises lorsque les caractéristiques épidémiologiques du virus seront connues. Pour toutes ces raisons, les recommandations ci-après devraient être considérées comme un cadre d'orientation et non comme des conseils officiels de l'OMS. Les mesures recommandées s'appliquent aux phases d'alerte de l'échelle en six phases de l'OMS.

### **III.3.1. Phase 3 (phase actuelle)**

Voir (**Figure 06**)

Nous sommes actuellement à la phase 3 : des cas humains dus à un nouveau sous-type de virus (H5) sont signalés, mais il n'y a pas de preuve que le virus se propage effectivement et durablement entre humains. Bien qu'il soit établi que le virus a une certaine capacité à infecter les humains, le H5N1 qui cause la grippe aviaire continue de s'attaquer principalement aux oiseaux et non aux humains.

- Dans les zones non encore touchées, des mesures doivent être prises pour prévenir l'entrée du virus par le biais des volailles ou des oiseaux sauvages, compte tenu particulièrement du fait que le virus, après avoir infecté les oiseaux, s'avère spécialement tenace.
- Pour ce qui est des humains, il n'est pas recommandé de prendre des mesures de restriction de la circulation ou d'imposition de contrôles aux frontières, étant donné que le risque de propagation du virus par les voyageurs internationaux est considéré comme négligeable.

### **III.3.2. Phases 4 et 5**

Les phases 4 et 5 sont caractérisées par l'existence de preuves que le virus améliore progressivement sa transmissibilité entre humains, mais ne se propage pas encore effectivement et durablement entre humains. L'augmentation du nombre de groupes de cas

ayant des liens étroits entre-eux dans le temps et l'espace est considérée comme le facteur épidémiologique annonciateur de la probabilité d'une plus grande transmissibilité. Au cours de ces deux phases, lorsque les cas de transmission entre humains demeurent localisés, l'OMS peut recommander, selon les circonstances, certaines des mesures ci-après. Ces mesures visent à réduire la transmission et à prévenir ou du moins à retarder une vaste propagation de la maladie.

- Dépistage rapide des cas et isolement des personnes infectées par le H5N1 ;
- Suivi étroit des contacts du patient au cours des deux premières semaines de la maladie et mise en quarantaine volontaire, pendant une semaine, des personnes présentant des symptômes ;
- Recours aux antiviraux à des fins curatives et prophylactiques dans la zone initialement touchée, en utilisant les stocks d'antiviraux constitués par l'OMS pour une riposte rapide ;
- Restriction des mouvements des personnes à destination et en provenance de la zone initialement touchée ;
- Imposition de contrôles pour les voyageurs quittant les zones où sont signalés des groupes de cas humains.

#### **III.3.3.1. Phase 6 : pandémie déclarée (sans que tous les pays soient touchés)**

Au début d'une pandémie, lorsqu'il est probable que des cas ne soient pas encore signalés dans tous les pays ou dans toutes les régions d'un même pays, l'OMS peut recommander, selon les circonstances, certaines des mesures suivantes :

- Des masques respiratoires de type N95 doivent être fournis au personnel chargé des soins de santé et des premiers secours ; ces masques doivent faire l'objet de tests et une formation doit être dispensée pour leur utilisation. Au cas où des masques respiratoires ne sont pas disponibles, des masques de chirurgien appropriés doivent être utilisés.
- Les patients et les personnes sollicitant des soins dans les zones où des cas ont été signalés doivent porter des masques de chirurgien.
- Les personnes ayant de la fièvre et présentant des symptômes respiratoires et les personnes ayant été en contact avec elles doivent être invitées à accepter un confinement volontaire à domicile.
- Les populations des pays où des cas ont été signalés doivent être invitées à renoncer à tout déplacement non essentiel dans les régions touchées du pays.

- Les pays où des cas ont été signalés doivent fournir aux visiteurs, à leur arrivée, des bulletins d'information décrivant les symptômes de la maladie et précisant les services à contacter au cas où ils développent de tels symptômes.
- Les pays où des cas ont été signalés peuvent instituer des mesures de contrôle à la sortie de leur territoire. Toutefois, de telles mesures peuvent créer des perturbations et s'avérer coûteuses et peu efficaces, étant donné que des personnes ne présentant aucun symptôme et passant donc les contrôles sans problème peuvent être des vecteurs des virus de la grippe.
- Pour ce qui est des personnes ayant été exposées au risque à bord d'un avion ou d'un grand navire, il pourrait être recommandé de vérifier quotidiennement la température des passagers et des membres d'équipage, et d'administrer des antiviraux à des fins prophylactiques, lorsque de tels antiviraux sont disponibles.

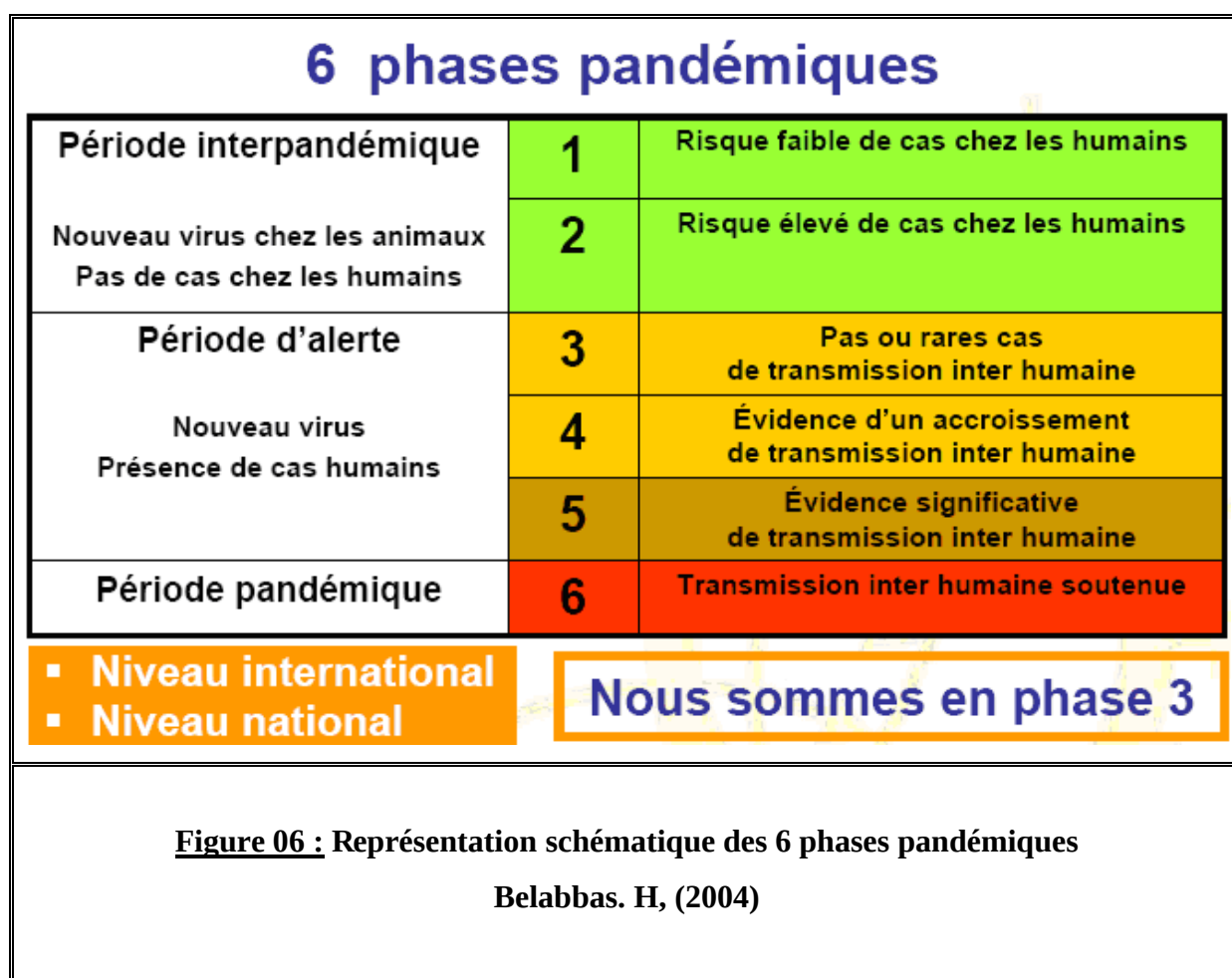
### **III.3.3.2. Phase 6 : propagation de la pandémie (lorsque tous les pays sont touchés)**

Étant donné que les virus de la grippe sont contagieux et se propagent facilement par la toux et l'éternuement, les pandémies de grippe se propagent généralement rapidement à travers le globe. Au cas où un nouveau virus pandémique se propage à large échelle au sein des pays et sur le plan international, l'OMS peut recommander, en fonction des circonstances, certaines des mesures suivantes, à mettre en place dans tous les pays :

- L'isolement des patients et le suivi et la mise en quarantaine des contacts doivent cesser, étant donné que ces mesures ne sont plus faisables ni utiles.
- Le personnel chargé des soins de santé et des premiers secours doit porter les masques respiratoires de type N95 ou des masques de chirurgien appropriés, et les patients doivent également porter des masques de chirurgien.
- Si le nombre de cas enregistre une forte augmentation, les services de soins de santé doivent s'organiser de manière à favoriser la réduction de la transmission (par exemple en espaçant davantage les lits d'hospitalisation ou en inversant le sens des lits adjacents).
- Des mesures de «distanciation sociale» telles que la fermeture des établissements scolaires ou l'interdiction de grands rassemblements, peuvent être recommandées au cas où il est établi que certains regroupements ou événements peuvent favoriser la transmission ou la circulation du virus au sein de l'ensemble de la communauté.

- Les populations doivent être constamment informées de la nécessité de se laver fréquemment les mains au savon et à l'eau.
- Les populations doivent être constamment informées de la nécessité de l'«hygiène respiratoire» (se couvrir la bouche en toussant ou en éternuant et disposer soigneusement des mouchoirs en papier ou autres matériels souillés).
- Bien que le port généralisé de masques par le public n'ait pas nécessairement un impact significatif sur la transmission, il devrait néanmoins être encouragé parce qu'il est probable qu'il se fasse spontanément.

L'OMS ne recommande pas, pour l'une quelconque des phases, la mise en quarantaine de certains pays, ni la fermeture des frontières internationales.



### **III.4. Actions prioritaires recommandées pour les pays africains**

#### **III.4.1. Etablissement de liens solides de coopération entre les divers secteurs des services de santé**

En Afrique, 36 pays ont mis en place des systèmes de surveillance, ayant pour rôle :

- Base pour le renforcement des capacités locales dans les domaines de la surveillance et de la riposte,
- Liens étroits avec les services locaux de vulgarisation de l'agriculture et de l'élevage.
- Liens étroits entre la surveillance, la recherche conjointe sur les flambées et l'échange constant des informations recueillies dans le cadre de ces activités.

#### **III.4.2. Extension du rôle des organismes de coordination nationaux existants afin de couvrir les pandémies de grippe**

Mise en place de comités nationaux et provinciaux prenant rôle la supervision de la préparation aux épidémies et la gestion de la riposte à ces dernières.

#### **III.4.3. Renforcement des capacités des systèmes de surveillance en vue du dépistage des cas et d'une riposte rapide**

- L'appui du Bureau régional de l'OMS,
- Un système d'alerte précoce dans des hôpitaux «sentinelles» sélectionnés
- Un système de surveillance et de vérification des rumeurs
- La détection précoce appelle une riposte rapide.

#### **III.4.4. Élaboration de stratégies pour une communication rapide de l'information au public et aux médias**

- Réduction de la morbidité et de la mortalité au cours d'une telle pandémie en réduisant le risque d'infection ou retarder la propagation d'une pandémie
- Campagnes de masse de promotion de la santé lancées en Afrique pour sensibiliser le public (OMS, 2005)

## **IV. EVALUATION DU RISQUE DE PANDEMIE DE GRIPPE ET DE PREPARATION EN ALGERIE**

### **IV.1. Plan National de Préparation à une Pandémie de Grippe Humaine d'Origine Aviaire Voir (annexe 09)**

#### **IV.2. Réseau de surveillance virologique**

##### **IV.2.1.1. Mise en place d'un réseau national de surveillance de la grippe aviaire**

La surveillance des épidémies de grippe en phase inter pandémique comprend :

- le diagnostic des virus grippaux circulants
- la détection précoce des épidémies
- l'alerte en cas de risque pandémiques
- l'information sur le virus circulant (virulence, propagation...)
- l'organisation de l'acheminement des prélèvements (échelle locale ou nationale)

La surveillance doit être organisée au niveau des soins primaires (médecins généralistes ou des pédiatres)

Sans oublier les cas hospitaliers, gardant leur intérêt comme source d'information notamment en matière d'infection nosocomiale.

A la lumière de tout cela, l'établissement d'un réseau national en Algérie devra répondre aux objectifs suivants :

- Bonne représentation géographique des prélèvements et pour la couverture vaccinale
- Rapidité de communication (moyens, délais de réponse)
- Détection précoce de la circulation sporadique ou épidémique ou émergence d'un nouveau virus
- Recueil d'informations épidémiologiques permettant de recopier les informations virologiques et de les valider
- Identification précise de souches grippales

#### **IV.2.1.1.1. Constitution d'un réseau de médecins sentinelles**

Il faut procéder au recrutement d'un effectif de généralistes et pédiatres.

Ces praticiens assurent deux fonctions :

- Le recueil de données afin de calculer les indices sanitaires pour être transmises au laboratoire de référence (unité centrale)
- Les prélèvements destinés aux essais d'isolement (rhino-pharyngés ; écouvillonnage) sur des cas plus ou moins typiques, surtout en début et fin d'épidémies.

Lavage rhinopharyngé, En milieu hospitalier.

#### **IV.2.1.1.2. Réseau des laboratoires hospitaliers :**

Nombre de détection/isolements

Résultats sérologiques (séroconversions et titres élevés)

#### **IV.2.1.1.3. Rôle du laboratoire de référence (centre national de référence)**

Le centre national de référence désigné par arrêté ministériel doit être doté d'une structure d'un niveau de sécurité biologique élevé (Biosafety Level 3 ou BSL 3) pour le diagnostic des souches grippales hautement pathogènes (H5, H7...). Son rôle est :

- la production et fourniture des Kits de prélèvements aux médecins sentinelles
- les recueils des prélèvements hebdomadaires
- le calcul des indices sanitaires
- le suivi virologique complet et renforcé en collaboration au réseau de l'OMS
- L'alerte par l'information immédiate du Ministère de la Santé
- Le conseil des pouvoirs publics et des professionnels de la santé.

#### **IV.2.1.1.4. Réseau vétérinaire :**

En accord mutuel de la direction de la santé vétérinaire au sein du Ministère de l'agriculture, des équipes mixtes composées de vétérinaires et virologues de l'institut Pasteur effectueront des dépistages actifs au niveau des régions humides, lieux de passage des prélèvements cloacaux qui seront acheminés à l'Institut Pasteur et qui devront être analysés dans un laboratoire séparé de celui réservé au diagnostic de la grippe humaine comme le stipulent les recommandations de l'OMS.

#### **IV.3. organisation de l'acheminement des prelevements**

- **garder toujours les prélèvements au froid (+4°C)**
- Le prélèvement comporte l'écouvillon ou sonde d'aspiration du malade dans le milieu de transport
- Les points focaux utilisés comme relais :
  - Alger : acheminement direct au laboratoire de référence suivant les instructions figurant sur la fiche de renseignement
  - Oran : Annexe Institut Pasteur (équiper la structure d'un réfrigérateur)
  - Chlef : SEMEP, contacter Dr Benamirouche
  - Constantine : DSP
  - Sétif : Secteur sanitaire, contacter le Dr Saloula
- Une convention avec le ministère des transports pour une plus grande fluidité et rapidité dans le transport des échantillons (cars, taxi, avions)
- Evaluation hebdomadaire recommandée par l'OMS
- Un prélèvement de plus de 72 heures a peu de chance d'être représentatif.

#### IV.4. Collecte d'information reseau de surveillance de la grippe INSTITUT PASTEUR D'ALGERIE

Unité : CENTRE DE REFERENCE DE LA GRIPPE

Tél. : 021 37 68 50/51

Fax : 021 37 69 76

N°d'arrivée :

Date d'arrivée de laboratoire :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : M F

Origine/service demandeur :

Wilaya Médecin traitant :

Prélèvement :

- **Ecouvillonnage :**

Nasal

Pharyngé

Nasal et pharyngé

\*Conserver les prélèvements à (+4°C) au réfrigérateur et envoyer dès que possible au laboratoire

- **Prélèvement sanguin (surtube sec) :**

Effectué le :

Date du début de la maladie :

Vacciné (e) contre la grippe : oui non

Contexte : Cas isolé Epidémie familiale Epidémie autre

Notion d'hospitalisation :

Parmi les signes suivants, cochez ceux qui seront présents :

Fièvre : T°max :

Début brutal : asthénie : courbatures, myalgies : frissons :

Céphalées : toux : expectoration broncho-pneumopathie dyspnéisante

Rhinite coryza : Pharyngite : Otite :

Troubles digestifs :

Autres troubles

Lesquels

Traitement (s) antibiotique(s) si oui, lesquels

## **IV.5. Surveillance sanitaire et investigation autour des cas**

### INVESTIGATION AUTOUR D'UN CAS CONFIRME OU POSSIBLE DE GRIPPE PANDEMIQUE

Phase pré pandémique et pandémique : limiter la propagation de la maladie pour réduire l'impact de l'épidémie et de permettre au service de santé de maîtriser la prise en charge des cas

#### **IV.5.1. Définitions**

##### **IV.5.1.1. Cas possible**

Patient présentant un tableau clinique compatible avec de nouveau virus circulant et ayant eu une exposition dans les 7 jours avant le début de ses signes :

- Soit à la volaille domestique ou sauvage, vivante ou morte ou avec leurs sécrétions.
- Soit avec des prélèvements biologiques dans un laboratoire, infectés par le nouveau virus circulant.

##### **IV.5.1.2. Cas probable**

- Cas possible avec test préliminaires positifs ou avec une détresse respiratoire
- Ou décès de diagnostic non établi
- Ou avec contexte épidémiologique en faveur d'une contamination par H5N1 évaluée par les experts

##### **IV.5.1.3. Cas confirmé**

Cas où la PCR est positive pour A/H5N1 ou isolement par culture cellulaire (lorsque le laboratoire P3 existe) ou augmentation de 4X le taux d'anticorps spécifiques anti H5N1 entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> prélèvement.

##### **IV.5.1.4. Cas contact**

Toute personne ayant eu un contact direct ou ayant une même pièce avec un cas possible ou confirmation de grippe pandémique la veille de l'apparition de ces symptômes et/ou pendant sa phase symptomatique.

#### IV.5.2. Conduite à tenir autour des cas détectés en algérien

 **Appliquer les mesures barrières** par le personnel de santé, l'entourage et les sujets contacts et d'assurer qu'il n'y a pas de cas secondaire dans l'entourage du patient et en demandant de signaler les cas qui surviendraient

 **Cas possible et cas confirmé**

Rechercher la source d'exposition

- Si la source d'exposition est identifiée, rechercher l'existence de cas contact ayant partagé cette exposition
- Si le dernier contact de ces personnes avec la source date de moins de 7 jours avec isolement respiratoire, un tableau clinique compatible avec le nouveau virus circulant en spécifiant cette exposition et l'existence d'un cas confirmé de grippe pandémique. Une chimioprophylaxie sera discutée en fonction de l'ancienneté du dernier contact avec la source, de la sensibilité du nouveau virus aux antiviraux et de leur disponibilité.

Rechercher les cas contacts des cas possibles ou confirmés

- Si la source d'exposition est identifiée, rechercher l'existence de personnes contacts ayant partagé cette exposition.
- Les cas contacts sont considérés comme cas possible et les hospitalisés et les prendre en charge selon les recommandations suivantes : isolement, traitement préventif éventuel.

Les équipes des SEMEP des secteurs sanitaires et des CHU supervisés par le DSP assureront quotidiennement le suivi des cas et de leur entourage systématiquement jusqu'à guérison ou décès au moins 7 jours après le début des signes. Une fiche avec un questionnaire sera remplie pour chaque cas.

#### IV.6. Matériels de protection

##### IV.5.1. tenue

Le Personnel doit être muni de, blouses à usage unique, masques de protection de type respiratoire, lunettes individuelles de protection, gants, sur blouses à usage unique, chaussons  
Les Patients doivent porter un masque et une sur blouses à usage unique

#### **IV.6.2. Equipements de protection**

- Couverture de survie : aluminium
- Draps et alèses à usage unique
- Sacs à déchets
- Détergents et désinfectants

#### **IV.7. Eléments du réseau thérapeutique**

- Un personnel médical représenté par les médecins généralistes exerçants dans tous les secteurs confondus avec une spécificité particulière pour les médecins spécialistes.
- Personnel paramédical
- Des lieux de prise en charge

#### **IV.8. Plan algérien à une préparation de pandémie de grippe aviaire**

##### **IV.8.1. Période inter pandémique : Phase 1 et 2**

##### **IV.8.1.1. l'Algérie n'est pas touchée**

###### Structures

- Identification d'un hôpital de référence avec le S.A.M.U, s'il en existe un
- Etablir dans chaque structure référencée une cellule de veille et de coordination hospitalière avec un numéro d'appel diffuse à l'ensemble des professionnels de la santé de la wilaya
- Identification des services d'accueil
- Identification d'un cas rapidement afin d'éviter toute propagation
- Identification d'une aile des urgences appelée à recevoir des cas suspects
- Identification des lits dans des chambres isolées dans un premier temps et dans des salles collectives si les capacités sont appelées à être dépassées
- Mise en œuvre des mesures d'isolement des chambres
- Identification de circuit du malade, du circuit du personnel de santé et de nettoyage
- Etablissements de mesures strictes d'accès des visiteurs aux patients

-  Préparation d'un plan de réquisition des personnels de santé (ressources humaines)

-  Organisation des transports sanitaires
-  Estimation des besoins et constitution de stocks
-  Identification d'un lieu de stockage
-  Identification d'un centre d'appel à numéro vert spécifique à la grippe aviaire
-  Les de la société civile, de la protection civile doivent contribuer come appoint en ressources humains
-  Logistique et moyens de communication

#### **IV.8.1.2. L'Algérie est touchée ou assure une liaison commerciale ou de transport importante avec un pays touché**

MESURES précitées.

**ADDITIONNELLEMENT** : les mesures de passage à l'étape d'alerte :

-  **Mise en alerte** des zones dédiées à l'accueil des patients dans les structures référencées
-  **Mise en alerte** des médecins du réseau sentinelle
-  **Compagne** de vaccination saisonnière
-  **Mise en alerte** des personnels soignants et les informés sur les mesures de dépistage
-  **Mise en service** du centre d'appel de la grippe
-  **Mise en alerte** de SAMU et des transporteurs privés dans le cadre des plans de réquisition
-  **Mobilisation** des personnes ressources hors santé
-  **Mise en alerte** des personnels de contrôle sanitaire aux frontières
-  **Distribution** des dépliants d'information et de conduites à tenir à tous les professionnels de santé



#### **IV.8.2. Période d'alerte pandémique : phase 03**

##### **IV.8.2.1. l'Algérie n'est pas touchée**

Mesures précitées idem phases I. et I.1.

**Additionnellement** :

-  Mesures de contrôle aux frontières
-  Mesures de surveillance épidémiologique
-  Mesures de surveillance virologique

#### **IV.8.2.2. l'Algérie est touchée ou assure une liaison commerciale ou de transport importante avec un pays touché**

Mesures précitées idem I.1,I.2 et II.2

##### **Additionnellement :**

 **Mise en alerte** des personnels soignants identifiées par dans le cadre des plans de réquisition.

Identification des intervenants

- Information de tous les professionnels de santé
- Mesures de suivi épidémiologique
- Distribution des stocks de médicaments : Anti-viraux
- Mise à contribution des associations et des membres de la société civile pour le renforcement des ressources humaines.

Avec une organisation parfaite de la prise en charge des patients, sans oublier les mesures d'hygiènes strictes.

#### **IV.8.3. Période d'alerte pandémique : phase 04**

##### **IV.8.3.1. L'Algérie n'est pas touchée**

Mesures précitées idem IV.7.1.2 et IV.7.2.2

##### **Additionnellement :**

 **Hospitalisation de cas symptomatiques** de retour de zones infectées à transmission inter-humaine et surveillance de leurs contacts

#### **IV.8.3.2. L'Algérie est touchée ou assure une liaison commerciale ou de transport importante avec un pays touché**

Mesures précitées IV.7.1.1, IV.7.1.2, IV.7.2.1, IV.7.2.2, IV.7.3.1 et IV.7.3.2

##### **Additionnellement :**

 **Mesures de veille sanitaire** reposant sur ;

- Une identification de la chaîne de transmission et des mesures de prévention et d'isolement (**enquêtes S.E.M.E.P**)
- **Alerte maximale des réseaux de surveillance de la grippe**

 **Prise en charge thérapeutique**

 **Mesure d'isolement** à domicile des cas contacts et chimioprophylaxie individuelle aux anti-viraux

 **Vaccination catégorielle** des personnels assurant la pérennité des services de base du pays

 **Renforcement et réquisition** de tous les personnels de santé y compris ceux du centre d'appel N° vert grippe par les différentes personnes ressources

 Renforcement de toute la **logistique**

 **Application** stricte des instructions sur les mesures d'hygiène

 **Limitation du déplacement** des personnes à partir des zones infectées

 **Etablissement** d'une pyramide de gestion de l'hospitalisation

#### **IV.8.4. Période d'alerte pandémique : phase 05**

##### **IV.8.4.1. L'Algérie n'est pas touchée**

Mesures de la phase IV.7.3.1

##### **IV.8.4.2. L'Algérie est touchée ou assure une liaison commerciale ou de transport importante avec un pays touché**

Mesures de la phase IV.7.3.2

##### **Additionnellement :**

 **Mise en quarantaine** de la zone infectée

 **Traitement chimioprophylactique** individuel et collectif des sujets contacts et des personnels de santé ainsi que les intervenants directs sur la zone infectée

 **Préparation** de nouveaux services et de nouvelles structures d'accueil.

 **Augmentation de la capacité** d'accueil des morgues

#### **IV.8.5. Période d'alerte pandémique : phase 06**

##### **IV.8.5.1 L'Algérie n'est pas touchée**

 **Mobilisation de toutes les cellules de crise**

 **Renforcement majeur de tous les dispositifs d'alerte**

- Mobilisation générale de tous les intervenants
- Mise en œuvre des systèmes de coordination avec les services de santé militaires régionaux
- Estimation des moyens d'hospitalisation non traditionnels et des moyens de santé proposés par la santé militaire
- Réévaluation de tous les dispositifs mis en place par la wilaya
- Information de tous les personnels de santé : distribution de tous les documents d'information sur les mesures d'hygiène, conduites à tenir et protocoles de traitement
- Evaluation des stocks et leurs espaces
- Prophylaxie catégorielle : vaccination et distribution d'anti-viraux
- Estimation des capacités des morgues et leur augmentation
- Mise en place des dispositifs d'enterrements d'urgence
- Mise en place des dispositifs de soutien psychologique
- Mise en place des dispositifs d'aide sociale

##### **IV.8.5.2. L'Algérie est touchée ou assure une liaison commerciale ou de transport importante avec un pays touchée**

 **Application totale et rapide des dispositifs d'alerte dans que l'alarme est donnée dans toutes les wilayas**

- Dispositifs de Tri des malades : urgence spécif
- Dispositifs d'isolement des patients
- Dispositifs d'hospitalisation par réquisition successives et par les moyens non traditionnels : hôpitaux de compagne ; moyens d'hébergement militaires
- Dispositifs de déploiement des stocks d'équipements et de médicaments
- Dispositifs de transport sécurisé des malades

- Dispositifs d'évacuation : morgues ou enterrements d'urgence
- Dispositifs de recrutement des bénévoles des milieux associatifs
- Dispositifs d'aide et de sociale et de soutien psychologique

 **Mesures de quarantaine des populations touchées**

 **Mesures de restriction des déplacements**

 **Mesures de protection des personnels de santé :** équipements de protection, vaccination, prophylaxie, anti-virale

#### **IV.8.6. Décrue de la pandémie**

- Maintien de tous les dispositifs d'alerte
- Mise en position de récupération des équipes et personnels de santé par brigades
- Réévaluation de tous les stocks
- Mise à profil de toutes les lacunes organisationnelles et interventionnelles et leur réajustement
- Rénovation et désinfection des services utilisés

#### **IV.8.7. Retour de la période inter-pandémique**

 Maintien de toutes les mesures d'alerte

#### **IV.8.8. Mesures de protection et d'hygiène hospitalière**

Premièrement ;

- Des mesures de barrières préventives pour la grippe aviaire humaine d'origine aviaire
- Eviter la transmission à l'homme (Distance de sécurité admise : **2mètres**)
- Eviter les facteurs de risque d'exposition majeure
- Respect des principes d'hygiène standard

Deuxièmement ;

- Utilisation des masques médicaux et des appareils de protection respiratoire jetables

Troisièmement ;

- Protocole d'entretien journalier de la chambre d'un patient atteint de grippe humaine d'origine aviaire
  - En arrivant dans la chambre, commencer par pulvériser la solution nettoyante/désinfectante diluée à 0.5% sur des lavabos et WC.
  - Une pré-désinfection des surfaces
  - Procédure au balayage humide
  - Lavage du sol

Cas de patients à risques : **Ne pas essuyer les surfaces**

**Laisser sécher toutes ces surfaces traitées**

En fin ;

- Malade isolé dans une pièce en limitant tout contact avec les visiteurs dès le début des symptômes
- Des mesures pratiques d'hygiène sont préconisées

(Pour source ; MSPRH, 2005)

## **V. Mesures prophylactiques pratiques au quotidien**

### **V.1. Volaille**

#### **V.1.1. Présence et survie du virus**

-  En raison des capacités de survie du virus, les procédés courants de conservation des aliments, tels que la congélation et la réfrigération, ne diminuent pas substantiellement la concentration ou la viabilité de ces virus dans la viande contaminée. Néanmoins, une cuisson normale (à des températures supérieures ou égales à 70°C dans toutes les parties du produit) inactive le virus.

#### **V.1.2. Manipulation des volailles avant cuisson**

##### **V.1.2.1. Zones subissant actuellement des flambées de grippe aviaire chez les volailles**

-  Dans le cas des volailles élevées à proximité des habitations, La réalisation sans risque à domicile des opérations d'abattage, de plumage et d'éviscération des volailles exige que la personne qui les exécute porte un équipement de protection complet et soit pleinement informée des mesures préventives nécessaires. C'est pourquoi, il faut

mettre fin à ces pratiques lorsqu'elles s'appliquent à des oiseaux à l'évidence malades ou morts, comme c'est le cas dans les contextes ruraux traditionnels d'Asie ou d'autres régions du monde.

 Les campagnes d'éducation à la santé publique concernant la maladie et les mesures de protection s'y rapportant ont atteint les populations rurales, pour lesquelles le risque d'être contaminé par contact avec des volailles élevées à proximité des habitations et infectées est le plus grand. Néanmoins, il est très difficile de changer les comportements et les pratiques consistant à conserver des volailles malades ou mortes et à les préparer en vue de leur consommation n'ont pas disparu, ce qui perpétue les risques de cas humains supplémentaires et d'émergence d'un virus pandémique. Compte tenu des flambées en cours chez les volailles ;

- Un renforcement des efforts pour modifier ces comportements est nécessaire.
- Amélioration rapide des conditions socio-économiques s'impose dans les zones où la valeur d'un poulet malade ou mort est telle qu'elle ne peut être gaspillée.

 Dans le cas des élevages industriels, soumis à un contrôle vétérinaire strict, les volailles malades ne devraient pas entrer dans la chaîne alimentaire, la probabilité qu'une volaille contaminée soit commercialisée et finalement manipulée par un consommateur ou un employé de restaurant étant donc considérée comme très faible. Cependant, ce risque pourrait augmenter compte tenu de la possibilité attestée que certaines volailles au moins soient porteuses du virus sans manifester de symptômes patents de la maladie.

#### **V.1.2.2. Zones exemptes de flambées épidémiques**

 Des restrictions à l'importation des produits de volaille crus en provenance de zones touchées sont souvent adoptées pour prévenir la propagation potentielle du virus aux troupeaux de volailles

#### **V.1.3. Consommation de produits de volaille**

 Le virus est inactivé aux températures atteintes dans le cadre des pratiques de cuisson classiques [70°C au moins au centre du produit (« température de la braise ») ou lorsque la viande ne présente aucune partie rose]. La consommation de volailles bien cuites est sans danger.

-  D'insister sur le fait que la consommation de tout ingrédient provenant de volailles crues est une pratique à haut risque et déconseillée

## **V.2. Œufs**

On peut trouver le virus de la grippe aviaire à virus H5N1 hautement pathogène à l'intérieur ou à la surface des oeufs pondus par des oiseaux contaminés. Bien que les oiseaux malades s'arrêtent normalement de pondre, les oeufs pondus pendant la phase précoce de la maladie pourraient renfermer des virus dans le jaune ou le blanc, ou encore à la surface de la coquille. De plus, certaines espèces aviaires, comme les canards domestiques, peuvent aussi être contaminées sans présenter de symptômes. Le potentiel de contamination de leurs œufs n'est pas connu. Le temps de survie des virus dans les fèces (se référer à la partie précédente de ce document pour les temps de survie à différentes températures), que l'on peut trouver sur des surfaces comme la coquille des oeufs, est suffisant pour permettre une large dissémination de ces virus lors de la vente et de la distribution des oeufs, pendant leur durée de conservation. Pour cela :

-  Une cuisson appropriée peut inactiver le virus présent à l'intérieur des oeufs
-  Les protocoles de pasteurisation appliqués par l'industrie pour les produits liquides à base d'oeufs produiront également une inactivation efficace du virus (par exemple, oeuf entier, 60°C: 210 s; blanc d'oeuf liquide, 55,6 °C: 372 s; jaune salé à 10 %, 63,3 °C: 210 s).

## **V.3. Volailles vaccinées**

Certaines parties du monde ont adopté des réglementations concernant la lutte contre la grippe aviaire chez les volailles. Dans le cas de l'Union européenne, par exemple, ces réglementations sont spécifiées dans la

Directive 92/40/CE. Cette directive autorise la vaccination des oiseaux, mais seulement au titre de mesure de lutte complémentaire en cas de survenue d'une flambée. Il est interdit de faire entrer dans la chaîne alimentaire ou de commercialiser les oiseaux vaccinés contre la grippe aviaire à virus hautement pathogène.

La vaccination des volailles a été recommandée en tant que mesure complémentaire, susceptible de contribuer à la lutte contre la grippe aviaire à virus H5N1 hautement pathogène chez les volailles en Asie.

Certains pays d'Asie touchés par des flambées de grande ampleur et récurrentes de grippe aviaire à virus H5N1 hautement pathogène mettent en place des programmes de vaccination à

grande échelle, en tant que mesure participant à l'endiguement des flambées chez les volailles. De tels programmes doivent prévoir des dispositifs de suivi et de surveillance visant à garantir que des oiseaux contaminés, mais asymptomatiques, ne pénètrent pas dans la chaîne alimentaire.

Le vaccin habituellement utilisé pour vacciner les volailles est constitué de virus inactivés, qui par eux-mêmes ne comportent pas de risques pour la sécurité sanitaire des aliments. Selon le degré de correspondance du vaccin avec la souche circulante du virus, la volaille, quoique vaccinée, peut néanmoins être contaminée et porteuse du virus. C'est pourquoi la viande de volaille et les oeufs doivent être manipulés avec les précautions requises par la sécurité sanitaire des aliments dans la mesure où ils peuvent être contaminés, à moins qu'un programme de suivi et de surveillance en place n'ait garanti leur salubrité.

La vaccination des volailles élevées à l'extérieur des habitations peut procurer une sensation de sécurité trompeuse chez leurs propriétaires, qui peuvent, sans le savoir, abattre et manipuler des oiseaux contaminés, ce qui risque de les exposer eux-mêmes à la contamination.

## **VI. Bonnes pratiques d'hygiène recommandées pour réduire l'exposition au virus et limiter la propagation par l'intermédiaire de l'alimentation (adapté d'après "Les cinq règles de l'OMS pour une alimentation saine")**

-  **Séparer la viande crue des aliments cuits ou prêts à consommer pour éviter la consommation.**
-  **Éviter de se salir les mains et se les laver.**
-  **Procéder à une cuisson complète.**
-  **S'abstenir de consommer des morceaux de volaille ou des oeufs crus.**

## **CONCLUSION :**

Dans le cadre de ce travail et pour l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire, nous avons tenté d'améliorer nos connaissances en matière d'étude pathologique, plus particulièrement sur la pathologie génétique des virus influenza, des oiseaux migrateurs et notamment leur rôle dans la transmission des virus influenza. Nous nous sommes intéressés au diagnostic pour maîtriser en exergue des tableaux cliniques précis, pour pouvoir identifier et aborder par la suite les mesures de traitement et de vaccination adéquates.

Nos recommandations ont ciblé trois niveaux, le continent Africain, l'Algérie et les mesures de prophylaxie au quotidien.

Nous avons tenté dans le cadre de ce travail d'aborder quelques pistes par rapport à une problématique mondiale qui n'a pas encore livré tous ses secrets à l'homme.

A l'évidence notre contribution ne peut être que modeste. Ce travail est perfectible et peut susciter que des remarques et des orientations pour son amélioration.

# **REFERENCES**

- Manuguerra, J.-C. (2001). Ecologie, biodiversité et évolution des virus grippaux. Virologie , 195-205.....5
- Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Van Amerongen G and Osterhaus AD (2003). "Pathology of human influenza A (H5N1) virus infection in cynomolgus macaques (Macaca fascicularis)." Vet Pathol : 10-11.....5
- A. Decoster, (1995) Orthomyxovirus, FLM,p. 1 LES MYXOVIRUS .....7,27-30
- Brugere Picoux et Arner. Avril, (1992). Manuel de pathologie aviaire. ENV d'Alfort. Faculté de MV. U de Montréal, 107-109.....7, 13,14
- (Maurin ; 1985).....8, 11, 12,14
- Chen W., Calvo P. A., Malide D., Gibbs J., Schubert U., Bacik I., Basta S., O'Neill R., Schickli J., Palese P., Henklein P., Bennink J. R., and Yewdell J. W. (2001) A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. Nature Medicine.:1306-12.....9
- Horimoto, T., and Kawaoka, Y. (2001) Pandemic threat posed by avian influenza A viruses; Clinical Microbiology Reviews, 129-149.....8,9,24
- Ardrouin. P. (1983). Technique de base (virus et diagnostic virologique) ; Maloine S.A. Paris. 353-356-359.....11
- (Devallée.T, 2006).....11, 14, 15
- (InVS, 2005) .....11
- Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, Rimmelzwaan GF, Olsen B and Osterhaus AD (2005). "Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls." J Virol : 2814-22. ....13
- Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S and Agius G (2003). "La grippe humaine : aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. (Influenza : virological aspects, epidemiology and virological diagnosis)." Médecine et maladies infectieuses : 134-142.....13

- Van DWS and Manuguerra JC (2000). "Bases moléculaires de la variabilité et diffusion des virus grippaux. (Molecular basis of influenza virus variability and diffusion)." L'Eurobiologiste : (Paris) : 38-41. ....15
- Suzuki Y, Ito T, Suzuki T, Holland RE, Jr., Chambers TM, Kiso M, Ishida H and Kawaoka Y (2000). "Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses." J Virol : 25-31.....15,16
- Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA and Klenk HD (2004). "Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium." Proc Natl Acad Sci U S A: 00-04. ....16
- Baigent SJ and McCauley JW (2003). "Influenza type A in humans, mammals and birds : determinants of virus virulence, host-range and interspecies transmission" Bioessays: 57-71.....16
- Suzuki Y (2005). "Sialobiology of influenza : molecular mechanism of host range variation of influenza viruses." Biol Pharm Bull : 399-408. ....16
- 106. Kobasa D, Kodihalli S, Luo M, Castrucci MR, Donatelli I, Suzuki Y, Suzuki T and Kawaoka Y (1999). "Amino acid residues contributing to the substrate specificity of the influenza A virus neuraminidase." J Virol : 43-51.....17
- Parrish CR and Kawaoka Y (2005). "The origins of new pandemic viruses : the acquisition of new host ranges by canine parvovirus and influenza A viruses." Annu Rev Microbiol : 553-86. ....15
- Suzuki Y (2005). "Sialobiology of influenza : molecular mechanism of host range variation of influenza viruses." Biol Pharm Bull 399-408. ....17
- Baigent SJ and McCauley JW (2003). "Influenza type A in humans, mammals and birds : determinants of virus virulence, host-range and interspecies transmission." Bioessays 25(7) : 657-71. ....16,17, 18, 23
- Parrish CR and Kawaoka Y (2005). "The origins of new pandemic viruses : the acquisition of new host ranges by canine parvovirus and influenza A viruses." Annu Rev Microbiol 59 : 553-86. ....18
- 
- Gambaryan A, Tuzikov A, Pazynina G, Bovin N, Balish A and Klimov A (2005). "Evolution of the receptor binding phenotype of influenza A (H5) viruses." Virology. ....16
- Puthavathana P, Auewarakul P, Charoenying PC, Sangsiriwut K, Pooruk P, Boonnak K, Khanyok R, Thawachsupa P, Kijphati R and Sawanpanyalert P (2005). "Molecular characterization of the complete genome of human influenza H5N1 virus isolates from Thailand." J Gen Virol 86(Pt 2) : 423-33.....19

- Perdue ML, Suarez DL, Van RK and Pensaert M (2000). "Structural features of the avian influenza virus hemagglutinin that influence virulence." Veterinary microbiology : (Amsterdam) 74(1-2) : 77-86. ....19
- Horimoto T and Kawaoka Y (1994). "Reverse genetics provides direct evidence for a correlation of hemagglutinin cleavability and virulence of an avian influenza A virus." Journal of virology 68(5) : 3120-3128. ....19
- Hatta M, Peng GAO, Halfmann P and Kawaoka Y (2001). "Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses." Science : (Washington, D.C.) 293(5536) : 1840-1842. ....19, 22
- Walker JA and Kawaoka Y (1993). "Importance of conserved amino acids at the cleavage site of the haemagglutinin of a virulent avian influenza A virus." Journal of general virology 74(p.2) : 311-314. ....19
- Hulse DJ, Webster RG, Russell RJ and Perez DR (2004). "Molecular determinants within the surface proteins involved in the pathogenicity of H5N1 influenza viruses in chickens." J Virol 78(18) : 9954-64.....20, 21
- Kobasa D, Takada A, Shinya K, Hatta M, Halfmann P, Theriault S, Suzuki H, Nishimura H, Mitamura K, Sugaya N, Usui T, Murata T, Maeda Y, Watanabe S, Suresh M, Suzuki T, Suzuki Y, Feldmann H and Kawaoka Y (2004). "Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus." Nature 431(7009) : 703-7.....20, 21
- Zambon MC (2001). "The pathogenesis of influenza in humans." Reviews in medical virology 11(4) : 227-241. ....20, 21
- Banks J, Speidel ES, Moore E, Plowright L, Piccirillo A, Capua I, Cordioli P, Fioretti A and Alexander DJ (2001). "Changes in the haemagglutinin and the neuraminidase genes prior to the emergence of highly pathogenic H7N1 avian influenza viruses in Italy." Archives of virology 146(5) : 963-973. ....20, 21, 23
- Deshpande KL, Naeve CW and Webster RG (1985). "The neuraminidases of the virulent and avirulent A/chicken/Pennsylvania/83 (H5N2) influenza A viruses : sequence and." Virology 147(1) : 49-60. ....20, 21
- Baigent SJ and McCauley JW (2001). "Glycosylation of haemagglutinin and stalk-length of neuraminidase combine to regulate the growth of avian influenza viruses in tissue culture." Virus Res 79(1-2) : 177-85. ....20, 21

- Shinya K, Hamm S, Hatta M, Ito H, Ito T and Kawaoka Y (2004). "PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency, but not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice." Virology 320(2) : 258-66. ....20, 22
- Govorkova EA, Rehg JE, Krauss S, Yen HL, Guan Y, Peiris M, Nguyen TD, Hanh TH, Puthavathana P, Long HT, Buranathai C, Lim W, Webster RG and Hoffmann E (2005). "Lethality to ferrets of H5N1 influenza viruses isolated from humans and poultry in 2004." J Virol 79(4) : 2191-8. ....19, 20, 22
- Noah DL and Krug RM (2005). "Influenza virus virulence and its molecular determinants." Adv Virus Res 65 : 121-45. ....21,22 ,23
- Li Z, Chen H, Jiao P, Deng G, Tian G, Li Y, Hoffmann E, Webster RG, Matsuoka Y and Yu K (2005). "Molecular basis of replication of duck H5N1 influenza viruses in a mammalian mouse model." J Virol 79(18) : 12058-64.....22
- Seo SH, Hoffmann E and Webster RG (2004). "The NS1 gene of H5N1 influenza viruses circumvents the host anti-viral cytokine responses." Virus Res 103(1-2) : 107-13. ....22
- Seo SH, Hoffmann E and Webster RG (2002). "Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses." Nat Med 8(9) : 950-4. ....22
- Lipatov AS, Andreansky S, Webby RJ, Hulse DJ, Rehg JE, Krauss S, Perez DR, Doherty PC, Webster RG and Sangster MY (2005). "Pathogenesis of Hong Kong H5N1 influenza virus NS gene reassortants in mice : the role of cytokines and B- and T-cell responses." J Gen Virol 86(Pt 4) : 1121-30. ....22
- Cheung CY, Poon LL, Lau AS, Luk W, Lau YL, Shortridge KF, Gordon S, Guan Y and Peiris JS (2002). "Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses : a mechanism for the unusual severity of human disease?" Lancet 360(9348) : 1831-7.....23
- Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Taubenberger JK, Palese P and Garcia-Sastre A (2005). "Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus." Science 310(5745) : 77-80.....23
- Maines TR, Lu XH, Erb SM, Edwards L, Guarner J, Greer PW, Nguyen DC, Szretter KJ, Chen LM, Thawatsupha P, Chittaganpitch M, Waicharoen S, Nguyen DT, Nguyen T, Nguyen HH, Kim JH, Hoang LT, Kang C, Phuong LS, Lim W, Zaki S, Donis RO, Cox NJ, Katz JM and Tumpey TM (2005). "Avian influenza (H5N1) viruses isolated from

- humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals." *J Virol* 79(18) : 11788-800. ....23
- Kida, H., Ito, T., Yasuda, J., Shimizu, Y., Itakura, C., Shortridge, K. F., Kawaoka, Y., and Webster, R. G. (1994). Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *Journal of General Virology* 75(Pt 9), 2183-8.....24
  - Gourreau, J. M., Hannoun, C., Kaiser, C., and Jestin, A. (1980). [Excretion of human influenza virus by experimentally infected pigs (author's transl)]. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 3(1-2), 137-46.....24
  - Scholtissek, C., Burger, H., Bachmann, P. A., and Hannoun, C. (1983). Genetic relatedness of hemagglutinins of the H1 subtype of influenza A viruses isolated from swine and birds. *Virology* 129(2), 521-3.....24
  - Karasin, A. I., Brown, I. H., Carman, S., and Olsen, C. W. (2000). Isolation and characterization of H4N6 avian influenza viruses from pigs with pneumonia in Canada. *Journal of Virology* 74(19), 9322-7.....24
  - Alexander, D.J. (2000). A review of avian influenza in different bird species. *Veterinary Microbiology*, 74, 3-13.....25
  - 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
  - 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.....26
  - 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.....27
  - R. Cohen, service de microbiologie, CHI Créteil Médecine & enfance Nouveautés sur la grippe.....29
  - Rapport du groupe de travail sur Le risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaires Adopté par le Comité d'experts spécialisé  
« Santé animale » le 10 juillet 2002 afssa.....31, 32, 35
  - Perdue, M.L., Latimer, J.W., Crawford, J.M. (1995). A novel carbohydrate addition site on the hemagglutinin protein of a highly pathogenic H7 subtype avian influenza virus. *Virology* 213, 276-281.....31

- Khatchakian, D., Orlich, M., and Rott, R. (1989). Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. *Nature* 340, 156-157.....31
- Orlich, M., Khatchikian, D., Teigler, A. and Rott R. (1990). Structural variation occurring in the hemagglutinin of influenza virus A/Turkey/Oregon/71 during adaptation to different cell types. *Virology* 176, 531-539.....31
- Fitch, W. M., Bush, R. M., Bender, C. A., and Cox, N. J. (1997). Long term trends in the evolution of H(3) HA1 human influenza type A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94(15), 7712-8.....31
- Buonagurio, D. A., Nakada, S., Desselberger, U., Krystal, M., and Palese, P. (1985). Noncumulative sequence changes in the hemagglutinin genes of influenza C virus isolates. *Virology* 146(2), 221-32.....32
- Kurtz, J., Manvell, R. J., and Banks, J. (1996). Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 348(9031), 901-2.....34
- Subbarao, K., Klimov, A., Katz, J., Regnery, H., Lim, W., Hall, H., Perdue, M., Swayne, D., Bender, C., Huang, J., Hemphill, M., Rowe, T., Shaw, M., Xu, X., Fukuda, K., and Cox, N. (1998). Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 279(5349), 393-6.....34
- (InVS, 2005) .....36
- <http://www.efsa.eu>(Richard FEGUE EKANI, Journaliste Principal, Source : Internet) LUMIERES SUR LA GRIPPE AVIAIRE (OU GRIPPE DU POULET OU INFLUENZA AVIAIRE) [.int/science/afc/afc\\_opinions/1127\\_fr.html](http://www.efsa.eu.int/science/afc/afc_opinions/1127_fr.html).....37
- Etude de Guillemain et al, 2005 chez la Sarcelle d'Hiver (Anas crecca) à partir de l'analyse de 9279 reprises d'oiseaux bagués entre Janvier 1952 et Février 1978 (59187 oiseaux bagués données : station biologique de la Tour du Valat).....39
- Cramp et Simmons, 1977. Les limites des populations sont établies d'après Scott et Rose (1996).....42
- Dubois et al( 2000).....41
- Dosseh, A., and Rogier, C. (1996). Influenza survey in Senegal. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene* 90(4), 377.....44
- Manuguerra, J.-C., Mosnier, A., and EISS, o. b. o. t. m. o. (2000). Surveillance de la grippe en Europe d'octobre 1999 à février 2000, , 5(6), 63-8, 2000. *Eurosurveillance* 5(6), 63-8.....44

- (Mandell. Al, 2005).....45
- Ashley, J., Smith, T., and K., D. (1991). Deaths in Great Britain associated with the influenza epidemic of 1989/90. Population trends Office of Population Censuses and Surveys. London 65, 16-20.....45
- GROG- OPEN ROME, Impact médicoéconomique de la grippe, Résultats préliminaires, JM Cohen, A Livartowsky, A Mosnier & GROG I.).....46
- Ilaria Capua and Fronco Mutinelli. (1999-2000). CD A colour atlas and text on avian influenza. National reference laboratory for newcastle disease and avian influenza. Istituto zooprofilattico sperimentale delle Venezie.....48-51
- (Fegue Ekan.R, 2004).....52
- Easterday, B.C., Hinshaw, V.S., and Halvorson, D.A. (1996). Influenza. In Diseases of Poultry, 10th edition, edited by B.W. Calnek, Iowa state University press, Ames, Iowa, USA, pp. 583-605.....52
- Stallknecht, D.E., and Shane, S.M. (1988). Host range of avian influenza virus in free-living birds. Veterinary Research Communications, 12, 125-141.....52
- Slemons, R.D., Shieldcastle, M.C., Heyman, L.D., Bednarik, K.E., and Senne, D.A. (1991). Type A Influenza viruses in waterfowl in Ohio and implications for domestic turkeys. Avian Diseases 35, 165-173.....53
- 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.....53
- Hinshaw, V.S., Webster, R.G., and Turner, B. (1980). The perpetuation of orthomyxoviruses and paramyxoviruses in Canadian waterfowl. Canadian Journal of Microbiology 26, 622-629.....53.
- Webster, R. G., Hinshaw V.S., Bean W.J. Jr, Turner B. and Shortridge K.F. (1977). Influenza viruses from avian and porcine sources and their possible role in the origin of human pandemic strains. Developments in Biological Standardization 39(1-3), 461-468.....53
- Hinshaw, V. S., Webster, R. G., and Turner B. (1978). Novel influenza A viruses isolated Canadian feral ducks: including strains antigenically related to swine influenza (Hsw1N1) viruses. Journal of virology 41(Pt 1), 115-127.....53

- Hannoun, C., et Devaux, M. (1980). Circulation enzootique permanente de virus grippaux dans la baie de la Somme. *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases*. 3, 177-183.....53
- Kawaoka, Y., Nestorowicz, A., Alexander, D.J., and Webster, R.G. (1987). Molecular analysis of the haemagglutinin genes of H5 influenza viruses : origin of a virulent turkey strain. *Virology*, 158, 218-227 ; Erratum in *Virology*, 159, 196.....53,65
- Süss, J., Schafer, J., Sinnecker, H., and Webster, R.G. (1994). Influenza virus subtypes in aquatic birds of eastern Germany. *Archives of Virology* 135, 101-114.....53
- 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.....53
- Alexander, D.J. (2000). A review of avian influenza in different bird species. *Veterinary Microbiology*, 74, 3-13.....53
- 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.....53
- Capua, I., Grossele, B., Bertoli, E., and Cordioli, P. (2000a). Monitoring for highly pathogenic avian influenza in wild birds in Italy. *Veterinary Record*, 147, 640.....53
- Capua, I., Mutinelli, F., Moreno-Martin, A., Marangon, S., and Frison, S. (2000b). The 1999-2000 avian influenza (H7N1) epidemic in Italy. In *Proceedings of the 3rd international symposium on turkey diseases*, Edited by Hafez H.M., Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft, Berlin, pp 139-146.....54
- 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.....54
- Halvorson, D.A. (2000). The control of avian influenza. In *Proceedings of the 3rd international symposium on turkey diseases*, Edited by Hafez H.M., Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft, Berlin, pp.131-138.....55
- 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.....55

- Alexander, D.J., Parsons G., and Manvell, R.J. (1986). Experimental assesment of the pathogenicity of eight avian influenza A viruses of H5 subtype for chickens, turkeys, ducks and quail. *Avian Pathology* 15, 647-662.....56
- Manvell, R.J., Jorgensen, P.H., Nielsen, O.L., and Alexander, D.J. (1998). Experimental assesment of the pathogenicity of two avian influenza A H5 viruses in ostrich chicks (*Struthio camelus*) and chickens. *Avian Pathology* 27, 400-404.....56
- Hayden, F. G. (1996). Amantadine and rimantadine-clinical aspects. In “Antiviral drug resistance” (D. G. Richman, Ed.), pp. 59-77. John Wiley & Sons Ltd.....56
- Scholtissek, C. (1994). Source for influenza pandemics. *European Journal of Epidemiology* 10(4), 455-8.....57
- Webster, R. G., Sharp, G. B., and Claas, E. C. (1995). Interspecies transmission of influenza viruses. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 152(4 Pt 2), S25-30.....58
- Reid, A. H., Fanning, T. G., Hultin, J. V., and Taubenberger, J. K. (1999). Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(4), 1651-6.....58
- Schultz, U., Fitch, W. M., Ludwig, S., Mandler, J., and Scholtissek, C. (1991). Evolution of pig influenza viruses. *Virology* 183(1), 61-73.....58
- Chambers, T. M., Hinshaw, V. S., Kawaoka, Y., Easterday, B. C., and Webster, R. G. (1991). Influenza viral infection of swine in the United States 1988-1989. *Archives of Virology* 116(1-4), 261-5.....58
- Taubenberger, J. K., Reid, A. H., Krafft, A. E., Bijwaard, K. E., and Fanning, T. G. (1997). Initial Genetic Characterization of the 1918 Spanish Influenza Virus. *Science* 275(5307), 1793-1796.....58
- Hinshaw, V. S., Bean, W. J., Jr., Webster, R. G., and Easterday, B. C. (1978). The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic and genetic relatedness of influenza viruses from man and swine. *Virology* 84(1), 51-62.....58
- Brown, I. H., Chakraverty, P., Harris, P. A., and Alexander, D. J. (1995). Disease outbreaks in pigs in Great Britain due to an influenza A virus of H1N2 subtype. *Veterinary Record* 136(13), 328-9.....58
- Brown, I. H., Harris, P. A., McCauley, J. W., and Alexander, D. J. (1998). Multiple genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in European pigs, resulting

- in the emergence of an H1N2 virus of novel genotype. *Journal of General Virology* 79(Pt 12), 2947-55.....58
- Zhou, N. N., Senne, D. A., Landgraf, J. S., Swenson, S. L., Erickson, G., Rossow, K., Liu, L., Yoon, K., Krauss, S., and Webster, R. G. (1999). Genetic reassortment of avian, swine, and human influenza A viruses in American pigs. *Journal of Virology* 73(10), 8851-6.....59
  - Yasuda, J., Shortridge, K. F., Shimizu, Y., and Kida, H. (1991). Molecular evidence for a role of domestic ducks in the introduction of avian H3 influenza viruses to pigs in southern China, where the A/Hong Kong/68 (H3N2) strain emerged. *Journal of General Virology* 72(Pt 8), 2007-10.....59
  - Guo, Y., Wang, M., Kawaoka, Y., Gorman, O., Ito, T., Saito, T., and Webster, R. G. (1992). Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology* 188(1), 245-55.....59
  - Scholtissek, C., Burger, H., Bachmann, P. A., and Hannoun, C. (1983). Genetic relatedness of hemagglutinins of the H1 subtype of influenza A viruses isolated from swine and birds. *Virology* 129(2), 521-3.....61
  - Claas, E. C., Kawaoka, Y., de Jong, J. C., Masurel, N., and Webster, R. G. (1994). Infection of children with avian-human reassortant influenza virus from pigs in Europe. *Virology* 204(1), 453-7.....61
  - Banks, J., Speidel, E., and Alexander, D. J. (1998). Characterisation of an avian influenza A virus isolated from a human--is an intermediate host necessary for the emergence of pandemic influenza viruses? *Archives of Virology* 143(4), 781-7.....61
  - Webster, R. G., and Berton, M. T. (1981). Analysis of antigenic drift in the haemagglutinin molecule of influenza B virus with monoclonal antibodies. *Journal of General Virology* 54(Pt 2), 243-51.....61
  - Mounts, A. W., Kwong, H., Izurieta, H. S., Ho, Y., Au, T., Lee, M., Buxton Bridges, C., Williams, S. W., Mak, K. H., Katz, J. M., Thompson, W. W., Cox, N. J., and Fukuda, K. (1999). Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *Journal of Infectious Diseases* 180(2), 505-8.....61
  - Subbarao, K., Klimov, A., Katz, J., Regnery, H., Lim, W., Hall, H., Perdue, M., Swayne, D., Bender, C., Huang, J., Hemphill, M., Rowe, T., Shaw, M., Xu, X., Fukuda, K., and Cox, N. (1998). Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 279(5349), 393-6.....62

- Lin, Y. P., Shaw, M., Gregory, V., Cameron, K., Lim, W., Klimov, A., Subbarao, K., Guan, Y., Krauss,.....63
- S., Shortridge, K., Webster, R., Cox, N., and Hay, A. (2000). Avian-to-human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: relationship between H9N2 and H5N1 human isolates. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 97(17), 9654-8.....63
- Shu, L. L., Zhou, N. N., Sharp, G. B., He, S. Q., Zhang, T. J., Zou, W. W., and Webster, R. G. (1996). An Epidemiological Study of Influenza Viruses Among Chinese Farm Families With Household Ducks and Pigs. *Epidemiology & Infection* 117(1), 179-188.....63
- Rowe, T., Abernathy, R. A., Hu-Primmer, J., Thompson, W. W., Lu, X., Lim, W., Fukuda, K., Cox, N. J., and Katz, J. M. (1999). Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. *Journal of Clinical Microbiology* 37(4), 937-43.....63
- Hayden, F. G., Treanor, J. J., Betts, R. F., Lobo, M., Esinhart, J. D., and Hussey, E. K. (1996). Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza. *Journal of the American Medical Association* 275(4), 295-9.....64
- Mo, I.P., Brugh, M., Fletcher, O.J., Rowland, G.N., and Swayne, D.E. (1997). Comparative pathology of chickens experimentally inoculated with avian influenza viruses of low and high pathogenicity. *Avian Diseases*, 41, 125-136.....65
- Kurtz, J., Manvell, R. J., and Banks, J. (1996). Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 348(9031), 901-2.....67
- Jong MD and Hien TT (2006). "Avian influenza A (H5N1)." *J Clin Virol* 35(1) : 2-13. ....68
- Yuen KY and Wong SS (2005). "Human infection by avian influenza A H5N1." *Hong Kong Med J* 11(3) : 189-99. ....68
- Chan PK (2002). "Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997." *Clin Infect Dis* 34 Suppl 2 : S58-64. ....69
- Grose C and Chokephaibulkit K (2004). "Avian influenza virus infection of children in Vietnam and Thailand." *Pediatr Infect Dis J* 23(8) : 793-4. ....68
- Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC, Pham TS, Vo CD, Le TQ, Ngo TT, Dao BK, Le PP, Nguyen TT, Hoang TL, Cao VT, Le TG, Nguyen DT,

- Le HN, Nguyen KT, Le HS, Le VT, Christiane D, Tran TT, Menno de J, Schultsz C, Cheng P, Lim W, Horby P and Farrar J (2004). "Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam." N Engl J Med 350(12) : 1179-88. ....69
- Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Chunsuthiwat S, Sawanpanyalert P, Kijphati R, Lochindarat S, Srisan P, Suwan P, Osotthanakorn Y, Anantasetagoon T, Kanjanawasri S, Tanupattarachai S, Weerakul J, Chaiwirattana R, Maneerattanaporn M, Poolsavathitikool R, Chokeyhaibulkit K, Apisarnthanarak A and Dowell SF (2005). "Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004." Emerg Infect Dis 11(2) : 201-9. ....69, 72
  - Chokeyhaibulkit K, Uiprasertkul M, Puthavathana P, Chearskul P, Auewarakul P, Dowell SF and Vanprapar N (2005). "A child with avian influenza A (H5N1) infection." Pediatr Infect Dis J 24(2) : 162-6. ....69
  - Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, Lochindarat S, Nguyen TK, Nguyen TH, Tran TH, Nicoll A, Touch S and Yuen KY (2005). "Avian influenza A (H5N1) infection in humans." N Engl J Med 353(13) : 1374-85.....69,72 , 75
  - Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, Patoomanunt P, Anthanont P, Auwanit W, Thawatsupha P, Chittaganpitch M, Saeng-Aroon S, Waicharoen S, Apisarnthanarak P, Storch GA, Mundy LM and Fraser VJ (2004). "Atypical avian influenza (H5N1)." Emerg Infect Dis 10(7) : 1321-4.....69
  - Wiwanitkit V (2005). "Diarrhoea as a presentation of bird flu infection : a summary on its correlation to outcome in Thai cases." Gut 54(10) : 1506.....62
  - Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S, Noppornpanth S, Wattanodorn S, Theambooniers A, Tantilertcharoen R, Pattanarangsarn R, Arya N, Ratanakorn P, Osterhaus DM and Poovorawan Y (2004). "Avian influenza H5N1 in tigers and leopards." Emerg Infect Dis 10(12) : 2189-91. ....69
  - Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, Beld M, Le TP, Truong HK, Nguyen VV, Tran TH, Do QH and Farrar J (2005). "Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma." N Engl J Med 352(7) : 686-91.....69
  - Tanaka H, Park C-H, Ninomiya A, Ozaki H, Takada A, Umemura T and Kida H (2003). "Neurotropism of the 1997 Hong Kong H5N1 influenza virus in mice." Veterinary microbiology : (Amsterdam) 95(1-2) : 1-13. ....69

- Iwasaki T, Itamura S, Nishimura H, Sato Y, Tashiro M, Hashikawa T and Kurata T (2004). "Productive infection in the murine central nervous system with avian influenza virus A (H5N1) after intranasal inoculation." Acta Neuropathol (Berl) 108(6) : 485-92.....69
- Katz JM, Lim W, Bridges CB, Rowe T, Hu-Primmer J, Lu X, Abernathy RA, Clarke M, Conn L, Kwong H, Lee M, Au G, Ho YY, Mak KH, Cox NJ and Fukuda K (1999). "Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts." J Infect Dis 180(6) : 1763-70. ....70,71
- Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, Sims L, Fukuda K, Mak KH, Rowe T, Thompson WW, Conn L, Lu X, Cox NJ and Katz JM (2002). "Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998." J Infect Dis 185(8) : 1005-10.....70,71
- Bridges CB, Katz JM, Seto WH, Chan PKS, Tsang D, Ho W, Mak KH, Lim W, Tam JS, Clarke M, Williams SG, Mounts AW, Bresee JS, Conn LA, Rowe T, Hu-Primmer J, Abernathy RA, Xiuhua LU, Cox NJ and Fukuda K (2000). "Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong." The Journal of infectious diseases 181(1) : 344-348. ....70, 71
- Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, Campitelli L, De Marco MA, Capua I, Aguilera JF, Zambon M and Donatelli I (2005). "Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003." J Infect Dis 192(8) : 1318-22. ....70,71
- Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M and Osterhaus AD (2004). "Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome." Proc Natl Acad Sci U S A 101(5) : 1356-61.....70, 71
- Meijer A, Valette M, Manuguerra JC, Perez-Brena P, Paget J, Brown C and van der Velden K (2005). "Implementation of the community network of reference laboratories for human influenza in Europe." J Clin Virol 34(2) : 87-96. ....70, 71
- Butt KM, Smith GJ, Chen H, Zhang LJ, Leung YH, Xu KM, Lim W, Webster RG, Yuen KY, Peiris JS and Guan Y (2005). "Human Infection with an Avian H9N2 Influenza A Virus in Hong Kong in 2003." J Clin Microbiol 43(11) : 5760-7. ....71, 72

- Uyeki TM, Chong YH, Katz JM, Lim W, Ho YY, Wang SS, Tsang TH, Au WW, Chan SC, Rowe T, Hu-Primmer J, Bell JC, Thompson WW, Bridges CB, Cox NJ, Mak KH and Fukuda K (2002). "Lack of evidence for human-to-human transmission of avian influenza A (H9N2) viruses in Hong Kong, China 1999." Emerg Infect Dis 8(2) : 154-9. ....71, 72
- Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, Meijer A, van Steenbergen J, Fouchier R, Osterhaus A and Bosman A (2004). "Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands." Lancet 363(9409) : 587-93.....71
- Cheng X, Liu J, He J and Shan F (2002). "Virological and serological surveys for H9N2 subtype of influenza A virus in chickens and men in Shenzhen city." Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi 16(4) : 319-21. ....72
- Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, Orr WK and Shortridge KF (1999). "Human infection with influenza H9N2." Lancet 354(9182) : 916-7. ....72
- Nicholson, K. G. (1998). Human influenza. In "Textbook of Influenza" (K. G. Nicholson, R. G. Webster, and A. J. Hay, Eds.), Blackwell Science Ltd, Oxford, pp. 219-264.....73
- Mandell (1985). Complications de la grippe citée par P Deutsch.....73
- Dolin R. (2000). Grippe. in "Médecine interne, 14ème édition", édité par Faucy, A., Braunwald E., Isselbacher K.J., Martin, J.B., Kasper, D.L., House, L., Longo, D.L. et Harrisson, Mac Graw-Hill International, UK, pp 1288-1294.....74
- OMS (2006). "Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO." Organisation Mondiale de la Santé.....74
- OMS (2004). "Exposures that may have put a person at risk of becoming infected with influenza A(H5N1)." Organisation Mondiale de la Santé. ....75
- Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S and Agius G (2003). "La grippe humaine : aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. (Influenza : virological aspects, epidemiology and virological diagnosis)." Médecine et maladies infectieuses 33(3) : 134-142. ....75
- OMS (2005). "Recommended laboratory tests to identify avian influenza A virus in specimens from humans." Organisation Mondiale de la Santé. ....75
- Coiras MT, Aguilar JC, Galiano M, Carlos S, Gregory V, Lin YP, Hay A and Perez-Brena P (2001). "Rapid molecular analysis of the haemagglutinin gene of human influenza A

- H3N2 viruses isolated in Spain from 1996 to 2000." Archives of virology 146(11) : 2133-2147. ....76
- Ellis JS and Zambon MC (2001). "Combined PCR-heteroduplex mobility assay for detection and differentiation of influenza A viruses from different animal species." Journal of clinical microbiology 39(11) : 4097-4102. ....76
  - Payungporn S, Chutinimitkul S, Chaisingh A, Damrongwantanapokin S, Buranathai C, Amonsin A, Theamboonlers A and Poovorawan Y (2006). "Single step multiplex real-time RT-PCR for H5N1 influenza A virus detection." J Virol Methods 131(2) : 143-147. ....76
  - Ng EK, Cheng PK, Ng AY, Hoang TL and Lim WW (2005). "Influenza A H5N1 detection." Emerg Infect Dis 11(8) : 1303-5. ....77
  - Amonsin A, Payungporn S, Theamboonlers A, Thanawongnuwech R, Suradhat S, Pariyothorn N, Tantilertcharoen R, Damrongwantanapokin S, Buranathai C, Chaisingh A, Songserm T and Poovorawan Y (2005). "Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand." Virology 344(2) : 480-491.....77
  - Collins RA, Ko L-S, So K-L, Ellis T, Lau L-T and Cheung HOIYUA (2002). "Detection of highly pathogenic and low pathogenic avian influenza subtype H5 (Eurasian lineage) using NASBA." Journal of virological methods 103(2) : 213-225. ....78
  - Stephenson I, Wood JM, Nicholson KG and Zambon MC (2003). "Sialic acid receptor specificity on erythrocytes affects detection of antibody to avian influenza haemagglutinin." J Med Virol 70(3) : 391-8. ....78
  - Banks J, Speidel E and Alexander DJ (1998). "Characterisation of an avian influenza A virus isolated from a human : is an intermediate host necessary for the emergence of pandemic influenza viruses?" Archives of virology 143(4) : 781-787.....79
  - Gordon Douglas, R. Jr. and Betts, R.F. (1985). Influenza virus. in "Principles and practice of infectious diseases, 2nd edition" Edited by Mandell, G., Gordon Douglas, R. Jr and Bennet, J.E., John Wiley and Sons, pp 846-866.....73
  - Dolin R. (2000). Grippe. in "Médecine interne, 14ème édition", édité par Faucy, A., Braunwald E., Isselbacher K.J., Martin, J.B., Kasper, D.L., Hausse, L., Longo, D.L. et Harrisson, Mac Graw-Hill International, UK, pp 1288-1294.....73
  - Nicholson, K. G. (1998). Human influenza. In "Textbook of Influenza" (K. G. Nicholson, R. G. Webster, and A. J. Hay, Eds.), Blackwell Science Ltd, Oxford, pp. 219-264.....73

- Manuguerra, J.-C., et van der Werf, S. (1999). Les antiviraux contre la grippe. *Virologie* , 439-452.
- Wainright, P. O., Perdue, M. L., Brugh, M., and Beard, C. W. (1991). Amantadine resistance among hemagglutinin subtype 5 strains of avian influenza virus. *Avian Diseases* , 31-9.....81
- Aoki, F. Y., and Hayden, F. G. (1999). Zanamivir - A potent and selective inhibitor of influenza A and B viruses. *Clinical Pharmacokinetics* 36 (Suppl 1), pp. v-ix.....81
- Hayden, F. G. (1996). Amantadine and rimantadine-clinical aspects. In “Antiviral drug resistance” (D. G. Richman, Ed.), pp. 59-77. John Wiley & Sons Ltd.....81
- Hayden, F. G., Osterhaus, A. D., Treanor, J. J., Fleming, D. M., Aoki, F. Y., Nicholson, K. G., Bohnen, A. M., Hirst, H. M., Keene, O., and Wightman, K. (1997). Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG167 Influenza Study Group. *New England Journal of Medicine* , 874-80.....81
- Whitley, R. J., Hayden, F. G., Reisinger, K. S., Young, N., Dutkowski, R., Ipe, D., Mills, R. G., and Ward, P. (2001). Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* , 127-133.....81
- Leneva, I. A., Roberts, N., Govorkova, E. A., Goloubeva, O. G., and Webster, R. G. (2000). The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Research* , 101-115.....81
- Gubareva, L. V., Robinson, M. J., Bethell, R. C., and Webster, R. G. (1997). Catalytic and Framework Mutations in the Neuraminidase Active Site of Influenza Viruses That Are Resistant to 4-Guanidino- Neu5ac2en. *Journal of Virology* , 3385-3390.....81
- Appleyard, G. (1977). Amantadine-resistance as a genetic marker for influenza viruses. *Journal of General Virology* , 249-55.....81
- Hay, A. J. (1996). Amantadine and rimantadine-mechanisms. In “Antiviral drug resistance” (D. G. Richman, Ed.), John Wiley & Sons Ltd., pp. 44-58.....81
- Bean, W. J., Threlkeld, S. C., and Webster, R. G. (1989). Biologic potential of amantadine-resistant influenza A virus in an avian model. *Journal of Infectious Diseases* , 1050-6.....81

- Tominack, R. L., and Hayden, F. G. (1987). Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. *Infectious Disease Clinics of North America* 1(2), 459-78.....83
- Wintermeyer, S. M., and Nahata, M. C. (1995). Rimantadine: a clinical perspective. *Annals of Pharmacotherapy* , 299-310.....83
- Manuguerra, J.-C., et van der Werf, S. (1999). Les antiviraux contre la grippe. *Virologie* 3, 439-452.....83
- Nicholson, K. G. (1996). Use of Antivirals in Influenza in the Elderly - Prophylaxis and Therapy. *Gerontology* , 280-289.....83
- Patriarca, P. A., Kater, N. A., Kendal, A. P., Bregman, D. J., Smith, J. D., and Sikes, R. K. (1984). Safety of prolonged administration of rimantadine hydrochloride in the prophylaxis of influenza A virus infections in nursing homes. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 26(1), 101-3.....83
- Monto, A. S., Robinson, D. P., Herlocher, M. L., Hinson, J. M., Elliott, M. J., and Crisp, A. (1999). Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults - a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 282(1), 31-35.....83
- OMS. (2005). ÉVALUATION DU RISQUE DE PANDÉMIE DE GRIPPE ET ÉTAT DE PRÉPARATION EN AFRIQUE .Bureau régional de l'Afrique (OMS), .....83-90
- MSPRH. (Février, 2005). Plan National de Préparation à une Pandémie de Grippe Humaine d'Origine Aviaire. Ministère de la Santé Publique et des Ressources Hospitalières. ....89
- Stroud et al., 2004.....91-101
- Pr El Hadj BELABBES National Influenza Center Institut Pasteur d'Algérie. (2004)  
VIRUS DE LA GRIPPE ET RISQUE DE PANDEMIE .....87



## LES ANNEXES

### Annexe 01 :

**Encadré 1: Infections humaines connues par les virus grippaux aviaires (Grippe aviaire : évaluation du risque de pandémie, OMS)**

| Date           | Pays/<br>Région                  | Souche            | Cas                                 | Décès                      | Symptômes                                                                           | Source                                                                          |
|----------------|----------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 1959           | Etats-Unis<br>d'Amérique         | H7N7 <sup>a</sup> | 1 (homme,<br>46 ans)                | 0                          | respiratoires                                                                       | voyages à<br>l'étranger                                                         |
| 1995           | Royaume-<br>Uni                  | H7N7              | 1 (femme,<br>43 ans)                | 0                          | conjonctivite                                                                       | canards domestiques<br>(lac utilisé aussi<br>par des oiseaux<br>migrateurs)     |
| 1997           | RAS de Hong<br>Kong              | H5N1 <sup>a</sup> | 18                                  | 6                          | respiratoires,<br>pneumonie                                                         | volailles                                                                       |
| 1998           | Chine<br>(Guangdong)             | H9N2              | 5                                   | 0                          | inconnus                                                                            | inconnue                                                                        |
| 1999           | RAS de Hong<br>Kong              | H9N2              | 2 filles<br>(4 ans,<br>13 mois)     | 0                          | respiratoires                                                                       | volailles pour la<br>fillette de 4 ans,<br>inconnue pour<br>l'enfant de 13 mois |
| 2003<br>(Fév.) | RAS de Hong<br>Kong <sup>b</sup> | H5N1 <sup>a</sup> | 2 (garçon<br>9 ans, père<br>33 ans) | 1                          | respiratoires                                                                       | inconnue                                                                        |
| 2003<br>(Mar.) | Pays-Bas                         | H7N7 <sup>a</sup> | 89                                  | 1 (vétérinaire,<br>57 ans) | conjonctivite<br>(pneumonie,<br>insuffisance<br>respiratoire chez<br>le cas mortel) | volailles                                                                       |
| 2003<br>(Déc.) | RAS de Hong<br>Kong              | H9N2              | 1 garçon<br>5 ans)                  | 0                          | respiratoires                                                                       | inconnue                                                                        |
| 2004           | Viet Nam                         | H5N1 <sup>a</sup> | 33                                  | 25                         | respiratoires                                                                       | volailles                                                                       |
| 2004           | Thaïlande                        | H5N1 <sup>a</sup> | 17                                  | 12                         | respiratoires                                                                       | volailles                                                                       |
| 2004           | Canada                           | H7N3 <sup>a</sup> | 2                                   | 0                          | conjonctivite                                                                       | volailles                                                                       |

<sup>a</sup> Hautement pathogène pour les volailles.

<sup>b</sup> Pourrait avoir été contracté en Chine.

## **Annexe 02 :**

**Tableau 03: Episodes d'influenza aviaire hautement pathogène recensés dans le monde depuis 1959 (Alexander, 2000).**

| Année | Souche responsable                    |
|-------|---------------------------------------|
| 1959  | A/Chicken/Scotland/59 (H5N1)          |
| 1963  | A/Turkey/England/83 (H7N3)            |
| 1966  | A/Turkey/Ontario/7732/66 (H5N9)       |
| 1976  | A/Chicken/Victoria/76 (H7N7)          |
| 1979  | A/Chicken/Germany/79 (H7N7)           |
| 1979  | A/Turkey/England/199/79 (H7N7)        |
| 1983  | A/Chicken/Pennsylvania/1370/83 (H5N2) |
| 1983  | A/Turkey/Ireland/1378/83 (H5N8)       |
| 1985  | A/Chicken/Victoria/85 (H7N7)          |
| 1991  | A/Turkey/England/50-92/91 (H5N1)      |
| 1992  | A/Chicken/Victoria/1/92 (H7N3)        |
| 1994  | A/Chicken/Queensland/667-8/94 (H7N3)  |
| 1994  | A/Chicken/Mexico/8623-807/94 (H5N2)   |
| 1994  | A/Chicken/Pakistan/447/94 (H7N3)      |
| 1997  | A/Chicken/NSW/97 (H7N4)               |
| 1997  | A/Chicken/Hong Kong/97 (H5N1)         |
| 1997  | A/Chicken/Italy/330/97 (H5N2)         |
| 1999  | A/Turkey/Italy/4580/99/ (H7N1)        |

### **ANNEXE 03 :**

#### **Facteurs écologiques**

Il semble que tous les virus portant les 16 types d'hémagglutinine circulent potentiellement au sein des populations d'oiseaux aquatiques sauvages. Mais le rythme et le mécanisme de maintien de ces virus dans les populations aviaires n'est pas clairement compris.

Des virus grippaux ont été isolés chez des oiseaux tant en Asie, en Amérique, en Océanie qu'en Europe chez des d'ordres très divers. Certains pouvant migrer chaque année sur de très grandes distances allant d'un hémisphère à l'autre.

Après la nidification dans une région du monde, les migrateurs voyagent vers leur zone d'hivernage, mais avec généralement un certain nombre de haltes. Ces pauses entraînent la rencontre de nombreuses autres espèces migratrices. Et au sein d'une espèce, le passage par ces haltes migratoires favorise la concentration au même endroit d'oiseaux venant de lieux de nidification parfois très variés.

Chaque année, une proportion importante des migrateurs est constituée de jeunes oiseaux qui migrent pour leur 1ère fois. Ils sont a priori immunologiquement plus naïfs que leurs parents et représentent donc une population particulièrement a priori sensible à l'infection grippale. La transmission virale entre individus d'une même espèce venant de zones différentes ou entre différentes espèces est donc supposée facilitée.

De plus, depuis 400 ans 1000 ans un drainage très important des zones humides a fortement réduit le nombre, la surface et le volume hydrique disponible dans les points d'étapes des migrateurs (et nombre d'entre eux n'existent simplement plus), au moins pour les eaux douces et saumâtres qui constituent l'essentiel des haltes migratoires et des zones de nourrissage et de reproduction pour les oiseaux d'eau.

Ceci exacerbe peut-être la co-existence dans ces eaux de virus de sous-types différents apportés par des oiseaux infectés venant d'un plus grand nombre d'endroits.

Pour certaines espèces, l'arrêt temporaire d'individus migrateurs, sur une halte migratoire (ex : Corse, Camargue, Dombes, baies de Somme ou de Seine, lac du Der en France..), permet aussi la rencontre entre des migrateurs et des colonies sédentaires de la même espèce.

Le phénomène de migration est largement répandus à la surface du globe. Il concerne la plupart des espèces et ne se limite pas aux migrations depuis de pays froid vers des pays plus chauds : (de pays nordiques vers ceux du sud, et inversement pour l'hémisphère austral).

Il existe de nombreuses migrations intertropicales même si elles sont d'ampleurs beaucoup moins grandes et des flux est-ouest, entre l'Europe de l'ouest et l'Asie, qu'on commence seulement à mieux appréhender.

Malgré la grande variété d'itinéraires, il existe des routes majeures de migrations des oiseaux et des goulots d'étranglement qui correspondent aux cols de montagne et aux détroits.

### **Facteurs agro-pastoraux, agro-industriels et zootechniques**

Les migrations provoquent des rassemblements cosmopolites et naturels d'espèces aviaires très variées. Elles mettent localement et chaque année en contact les migrateurs avec des oiseaux sauvages sédentaires et des oiseaux domestiques. Inversement, il est évident, et de plus en plus vrai que la volaille peut aussi infecter la faune sauvage, via les excréments, les flux d'aération, les plumes issus des élevages industriels. Les études [phylogénétiques](#) du H5N1 faites en 2005 ont montré que c'est très probablement dans un élevage industriel en Asie que le premier H5N1 HP (Hautement Pathogène) a émergé.

Les oiseaux migrateurs et la volaille peuvent aussi infecter d'autres espèces qu'aviaires (mammifères notamment / voir § consacré à ce sujet).

L'intensification et l'industrialisation de l'élevage avicole ont été accompagnés depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle d'une forte homogénéisation génétique des poules, dindes, canards etc. et de la pratique maintenant très généralisée de l'achat de poussin, dindonneau ou caneton d'un jour. Ces oisillons sont maintenant produits par dizaines de millions dans des couvoirs industriels et diffusés par avion par quelques multinationales industrielles spécialisées dans la sélection et la couvaie. Plusieurs de leurs anciennes unités de production ont été délocalisées ou étendues [Chine](#) et en Asie du Sud-est, justement dans des zones touchées par le H5N1. Et il semble qu'en dépit des interdictions d'importations de Chine, des poussins de 1 jour ou des produits venant de ces régions ont continué à circuler, jusqu'au Nigeria avant l'apparition du H5N1 dans ce pays.

Ainsi, l'hypothèse répandue qui fait des oiseaux migrateurs la source initiale du risque pandémique par le H5N1 manque encore de preuves scientifiques. Les oiseaux domestiques de basse-cour, notamment des canards, les principaux intermédiaires vecteurs de la grippe aviaire entre les oiseaux aquatiques migrateurs sauvages et les autres animaux domestiques dont les porcs. Mais, de nombreux indices, dont une partie ont été listés et analysés par un rapport du [GRAIN](#) en février 2006, laissent maintenant penser que les unités industrielles et les flux internationaux qu'elles génèrent pourraient être des facteurs bien plus importants de diffusion de la zoonose que les petites basses-cours traditionnelles dispersées et abritant une diversité génétique plus importante. Ce rapport estime que face au risque écoépidémiologique,

les petites basses-cours, si elles respectent quelques règles basiques et utilisent des volailles génétiquement diversifiées ne sont pas le problème mais la solution. Ce sont les élevages industriels qui présenteraient du point de vue, argumenté des auteurs les plus grands risques.

Du point de vue zootechnique, l'agriculture biologique est dans une situation intermédiaire : les élevages "bio" produisent des volailles disposant de plus d'espace et élevées en extérieur, mais une partie croissante de la filière est également dépendante de la fourniture de poussins d'un jour, provenant de souches drastiquement sélectionnées et génétiquement très homogène, au détriment d'une diversité génétique qui pourrait être importante pour limiter le risque de zoonose.

Les sélectionneurs avicoles font de réels efforts pour sélectionner des souches plus résistantes à l'influenza aviaire ou à d'autres zoonoses, mais en s'enfermant ainsi dans une course avec les mutations adaptatives virales qu'ils ne sont pas certain de gagner dans le cas des virus à ARN dont les capacités évolutives sont extraordinaires.

Certains craignent une fuite en avant qui pourrait justifier comme dernière solution le poulet GM (Génétiquement modifié), qui ne réglerait probablement pas la question étant donné les capacités d'adaptation du virus et le fait que la seule standardisation génétique qu'impose l'élevage industriel est en elle-même une source permanente de risque épidémique.

Malgré la signature et la ratification du traité de Rio sur la biodiversité, les pays n'ont pas fait une priorité de la conservation de la diversité génétique chez les animaux de rente agricole, et les millions d'oiseaux tués pour limiter l'extension du H5N1 depuis 2003, sans la création en parallèle d'un conservatoire génétique mondial contribue à encore appauvrir ce patrimoine peu ou très lentement renouvelable.

S'il a été démontré que le porc peut être infecté directement par des virus aviaires de façon naturelle ou de façon expérimentale, la contamination directe de l'homme par des virus aviaires avec apparition d'un syndrome grippal semble être peu fréquente et n'a que très rarement pu être démontrée, l'exemple le plus éclatant étant l'épisode dit de la « grippe du poulet » qui s'est déroulé à Hong Kong en 1997 et qui n'a heureusement pas été le prélude à une pandémie.

L'hypothèse la plus couramment admise jusque fin 2005, malgré l'épisode de HongKong puis quelques autres de 2003 à 2006 au cours desquels l'homme semble bien avoir été directement infecté par des volailles malades, place l'espèce porcine au coeur des événements qui conduisent à l'émergence de nouveaux virus humains. Ce rôle de creuset majeur permettant une recombinaison de virus aviaire et humain ou humain et porcin chez le porc résulte d'un faisceau d'arguments mais manque aussi de preuve concrètes.

C'est ainsi à cause du porc que serait apparu le sous-type A(H3N2) vers 1968 en Asie par remplacement notamment de la molécule H2 d'un virus humain A(H2N2) par une molécule de type H3 qui provient, selon une étude phylogénétique, d'un virus de canards sauvages.

Un virus aviaire peut aussi infecter d'autres espèces que le porc : l'épizootie de grippe équine (chez le cheval) en 1989 en Chine a été provoqué par le passage d'un virus du même sous-type que les virus en circulation chez les équidés à cette époque mais phylogénétiquement et antigéniquement distinct. Ces virus équins dont la souche prototype était A/eq/Jilin/89(H3N8) semblent être passés directement et sans réassortiments (et pour les huit gènes) de l'oiseau au cheval.

Un deuxième exemple de passage de virus d'oiseaux aquatiques sauvages à des oiseaux domestiques est l'apparition chez les poulets au Mexique de virus A(H5N2) d'abord non pathogènes puis devenus hautement pathogènes.

Voici un 3<sup>e</sup> exemple de passage de la barrière des espèces : de 1985 à 1989, en Italie, des porcs étaient infectés par des virus hybrides dont les antigènes de surface H1 et N1 étaient issus d'un virus aviaires A(H1N1) et dont les autres protéines provenaient de virus humains A(H3N2). Cette observation a mis en évidence, en dehors des transmissions de virus entre différentes espèces, l'existence de réassortiments génétiques entre virus humains et virus aviaires chez le porc en Europe.

### **Facteurs démographiques**

Un virus émergent, d'un sous-type nouveau chez l'homme, a statistiquement peu de chance de l'infecter facilement, et s'il l'infecte accidentellement, il doit s'adapter à son nouvel hôte pour bénéficier d'une large diffusion par le phénomène de contagion interhumaine.

Beaucoup d'experts pensent que l'adaptation d'un hybride viral nouveau (et peut être d'un variant mutant) nécessite un nombre important de cycles viraux et donc de passages d'individus à individus, ce qui laisse quelques mois à quelques années pour se préparer à une éventuelle pandémie.

Dans cette hypothèse, le virus doit pour compenser un mauvais taux de transmission, bénéficier d'un taux de contact élevé entre individus sensibles et individus infectés.

Les individus sensibles peuvent être des enfants (immunité naïve) ou des personnes très âgées (plus fragiles face au virus, et de plus en plus regroupées dans les maisons de retraites) ou des prédisposées à l'infection pour différentes raisons. Ces conditions sont rencontrées en maints endroits ; en Inde, en Chine, en Indonésie et notamment dans le sud-est de ce pays, mais aussi en Europe de l'Ouest et il existe bien des régions du monde où la densité de population est

localement très forte, les conurbations de plusieurs millions d'habitants sont de plus en plus nombreuses.

Une fois qu'un nouveau virus s'est « humanisé » dans une région donnée, il peut diffuser de proche en proche localement ou via les transports internationaux. Il peut voyager très vite avec les déplacements de leurs hôtes humains, plus vite encore que ne le font les virus saisonniers. Les individus infectés par un nouvel agent grippal peuvent le transmettre à des individus sains sur un autre continent en seulement quelques heures.

Lors de la pandémie de 1968, il a quand même fallu près de 7 mois entre le pic de l'épidémie due au nouveau virus à Hong Kong et le pic de l'épidémie en France, mais les transports rapides se sont beaucoup développés depuis, et la population a encore augmenté.

Question : Compte tenu de l'évolution des échanges depuis lors, combien de temps aurions-nous pour réagir dans une situation comparable ? Peut-être beaucoup moins qu'autrefois, alors que beaucoup de gens pensent que grâce aux progrès des sciences et de la médecine nous serions mieux parés.

### **Impasses**

Un virus nouveau peut échouer à une implantation durable et ne pas produire une forte épidémie ni initier une pandémie.

Exemple :

Une étude de 1994, relate l'infection de 2 enfants aux Pays-Bas par des virus porcins. Ces derniers qui ont été analysés sur le plan antigénique résultaient du réassortiment entre des virus humains dont ils portaient les antigènes de surface H3 et N2 et des virus aviaires dont ils contenaient toutes les autres protéines. La transmission à ces 2 enfants des virus hybrides n'a pas été suivie d'épidémie sans doute pour deux raisons liées à la combinaison et à la nature des différents gènes qui constituaient ces virus: les antigènes de surface appartenaient à des types moléculaires qui avaient déjà circulé chez l'homme, les gènes qui portent d'important déterminants d'adaptation à l'espèce hôte étaient d'origine aviaire et entraînaient une moins bonne compatibilité chez l'homme.

La grippe dite « du poulet » à Hong Kong en 1997 a échoué à provoquer la pandémie redoutée car : les virus aviaires A(H5N1) passés directement des poulets vivants à l'homme étaient purement aviaires et peu adaptés à l'homme.

Seule la proximité avec des sources très contaminantes (volailles vivantes infectées) semblaient capables d'infecter des hommes. Les hommes étant incapables de se contaminer entre-eux.

Les virus A(H5N1) n'ont ainsi pas encore réussi leur implantation massive chez l'homme et en 1997 la suppression de la source principale de virus (la volaille) a permis de faire disparaître le danger. Ce sont les marchés de volailles vivantes qui étaient la source essentielle du risque, en tant que premier maillon de transmission interspécifique.

Cet exemple montre l'importance des comportements non pharmaceutiques, socioculturels, dans la transmission d'un virus alors inconnu à partir d'une espèce animale.

### **Résurgence de virus anciens**

Depuis leur apparition, des virus humains de sous-type A(H3N2) ont pu être isolés chez le porc (qui possède à la fois les récepteurs du virus aviaire et ceux du virus humain).

La transmission aux porcs de virus humains et la circulation au sein de cette espèce de virus humains A(H1N1) et A(H3N2) est un phénomène permanent et établi. En plus du rôle de creuset de recombinaison, du rôle de maillon de transmission interspécifique, l'espèce porcine est peut-être aussi un réservoir ou “ conservatoire ” de virus humains (Des expériences ont même suggéré une transmission verticale, c'est à dire de l'adulte à sa progéniture, chez le porc)

La réémergence éventuelle de virus humains disparus depuis longtemps, à partir d'un tel « réservoir » pourrait faciliter la diffusion de virus contre lesquels tout ou partie de l'humanité serait dépourvue d'immunité humorale.

Ex : Les antigènes de surface (H et N) des virus hybrides humains-aviaires isolés en 1993 chez deux enfants néerlandais étaient antigéniquement proches du variant humain A/Victoria/3/75(H3N2) qui n'avait plus circulé dans les populations humaines depuis 18 ans. Aujourd'hui, si ce virus réapparaissait, le système immunitaire des jeunes de moins de 25 ans ne le reconnaîtrait pas et les gens plus âgées qui auraient été infectés par ce variant il y a 25 ans n'auraient qu'une immunité résiduelle faible contre lui.

### **Délais de détection d'un nouveau sous-type de virus de grippe A**

Le bon sens, comme les modèles mathématiques font comprendre que pour ce type de virus, dès lors que son pouvoir de contagion augmente, il importe de le détecter au plus vite, ce qui implique de pouvoir détecter tous les nouveaux variants potentiellement hautement pathogènes.

Les réseaux locaux, nationaux et de l'OMS sont aujourd'hui mieux équipés pour ce faire qu'il y a 50 ans, mais les transports ont subis une telle accélération que la détection reste toujours aussi difficile.

Il faut aussi comprendre vite quelle est la cause de la contagion, quand le virus vient de l'animal. Par exemple, en 1997, les Centers for Diseases Control après le 1er cas d'infection

humaine par le virus aviaire A(H5N1) ont rapidement suggéré que la source majeure sinon exclusive de l'infection de l'homme était constituée par des volailles vivantes infectées, ce qui a permis de bloquer l'épidémie (L'analyse génétique des virus isolés des 6 premiers cas humains avait montré que tous ces virus étaient exclusivement d'origine aviaire et qu'ils n'avaient subi aucun réassortiment avec un virus humain ou d'autre mammifère, ce qui a justifié que les autorités sanitaires imposent l'abattage total de toutes les volailles du territoire de la zone administrative spéciale de HongKong, ce qui a permis de limiter le bilan de la grippe dite « du poulet » de 1997 à 18 cas humains confirmés dont 6 sont morts.

Ceci a empêché la co-circulation de virus A(H5N1) et de virus A(H1N1) ou A(H3N2) qui auraient pu permettre un réassortiment puisque la grippe saisonnière sévissait alors dans tout l'hémisphère nord et dans le pays.

Voir en complément le chapitre « facteurs de risques » qui envisage d'autres hypothèses non prises en compte par le Haut Comité de la santé publique français en 2001, tels que l'immunité humaine affaiblie par la pollution, la malnutrition, l'impact éventuel non étudié d'agents mutagènes sur le virus, la mondialisation et l'accélération des flux de biens et de personnes, et bien d'autres hypothèses...

Ce paragraphe a notamment comme source un avis intitulé «Infections virales aiguës, importées, hautement contagieuses, et leur prise en charge», du Haut Comité de la santé publique, 2001.

### **Qualité et pertinence du suivi épidémiologique**

La stratégie mondiale de lutte contre les zoonoses, cadrée par la [FAO](#) et l'[OIE](#), sous l'égide de l'[ONU](#) s'appuie notamment sur une veille mondiale basée sur la déclaration obligatoire de certaines maladies et le contrôle des zoonoses lorsqu'elles émergent. Mais dans le cas de la grippe ; tous les pays ne déclarent pas leurs cas, et notamment dans l'Union Européenne, la déclaration et le contrôle ne sont obligatoire que pour les sous-types Hautement pathogènes avérés, ce qui ne permet pas le suivi de variations éventuellement préoccupantes au sein de la population réelle de virus ni donc d'analyse prospective du risque écoépidémiologique. Ne faudrait-il pas également suivre et déclarer les virus IAHP2 ?.. pour éviter tout risque de mutation vers un virus IAHP 3.

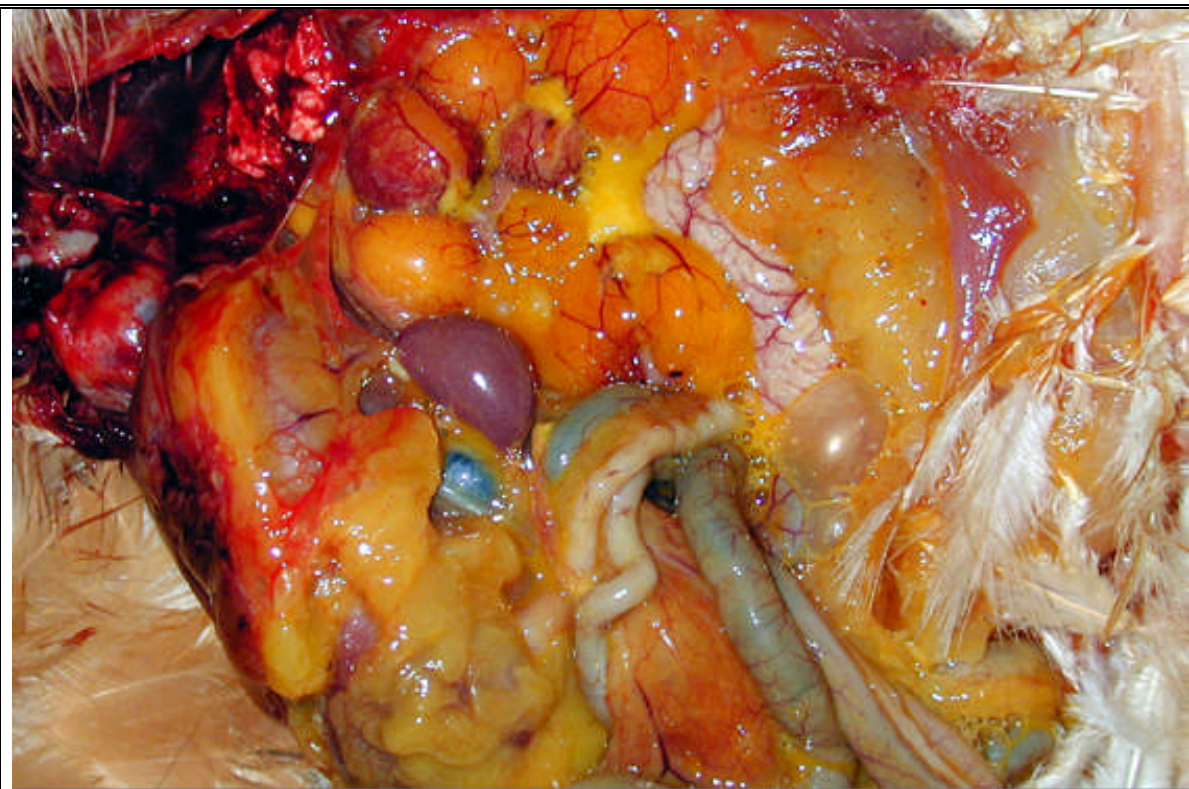
L'OIE le recommande depuis 2005 au moins pour les types type H7Nx et H5Nx. Une étude récente qui a duré quatre ans dans le nord de l'Europe a montré que les souches de virus IAHP hébergées par de nombreux canards colvert (*Anas platyrhynchos*) étaient génétiquement très proches des souches IAHP ayant sévi en Italie en 1999 et aux Pays-Bas en 2003.

Le groupe scientifique [AHAW](#) de l'[EFSA](#) a recommandé dans un avis de septembre 2005 que les souches faiblement pathogènes (LPAI) des sous-types H5 et H7 qui ont montré leur capacité à muter pour produire des souches hautement pathogènes soient maintenant intégrées dans la législation européenne, afin que soient prises des mesures de contrôle appropriées. Il faut développer "des systèmes de prévention précoces pour une détection précoce du LPAI (virus faiblement pathogène); texte complet de l'avis de l'EFSA : (FEGUE EKANI.R, 2004)

**Annexe 04 : Photo sur les signes cliniques sur ses deux formes cliniques et des lésions anatomopathologiques**

Les classements des figures (symptômes, lésion anatomopathologiques) suivantes sont adaptés par rapport à deux formes cliniques du virus influenza aviaire :

- **LPAI : Low Pathogenic Influenza Virus** (Virus Influenza Peu Pathogène)
- **HPAI : High Pathogenic Influenza Virus** (Virus Influenza Très Pathogène)



**Figure 16 :** Poulette, péritonite due à l'extérioration du jaune d'œuf dans la cavité abdominale (LPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



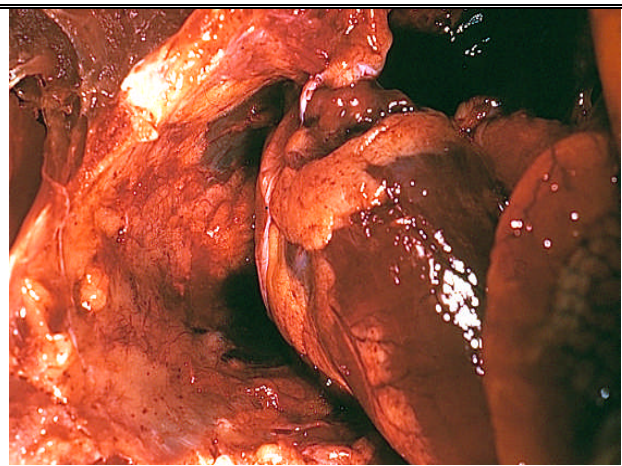
**Figure 19 : Poulet de chair, oedème  
périorbitaire (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)**



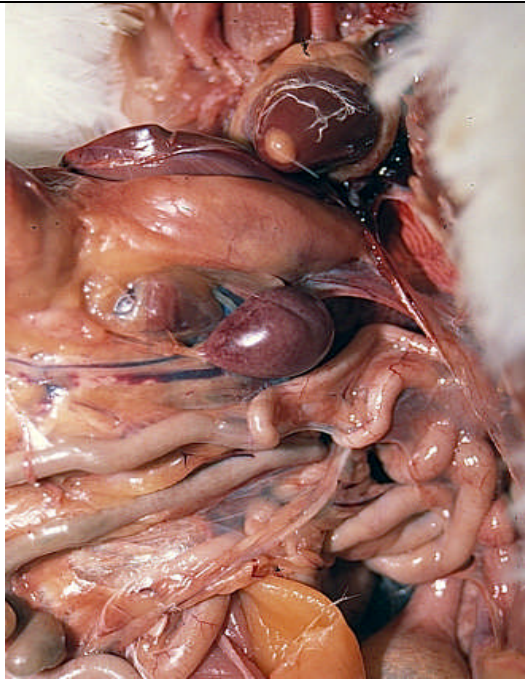
**Figure 20 : Poulette, début des signes  
cliniques : Dépression associée à une  
cyanose de la crête et du barbillon (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)**



**Figure 21 : Poulette, Pancréatite (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)**



**Figure 22 : Poulette, hémorragie sur le  
péricarde (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)**



**Figure 23 :** Poulette, petits Foyers  
nécrosés bien délimités sur la rate  
(HPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



**Figure 24 :** Poulette, petits foyers nécrosés  
bien délimités sur la rate (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



**Figure 27 :** Poulette, hémorragie  
ganglionnaire du caecum (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



**Figure 28 :** Poulette, (Caua. I et Mutinelli,  
1999-2000)pancréatite (HPAI)



**Figure 29 :** Poule pondeuse, prostration et démarche impossible (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



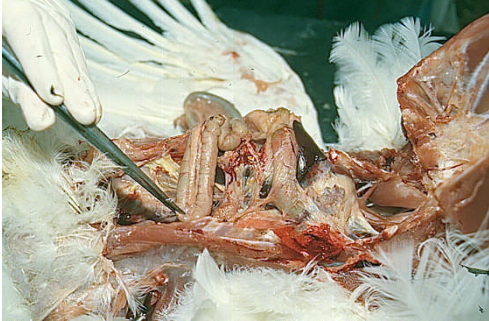
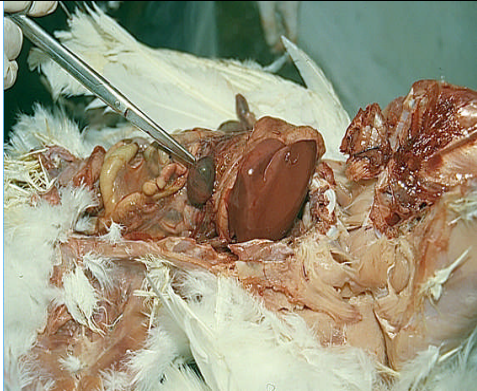
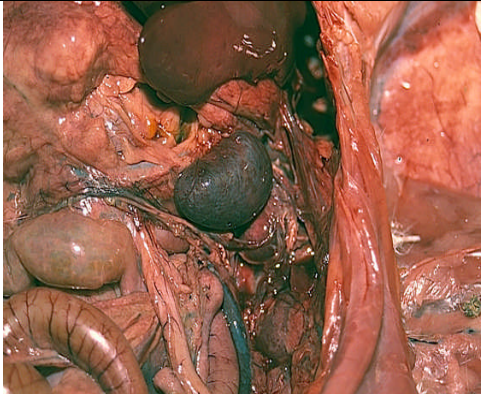
**Figure 30 :** Poule pondeuse, prostration et démarche impossible (HPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)

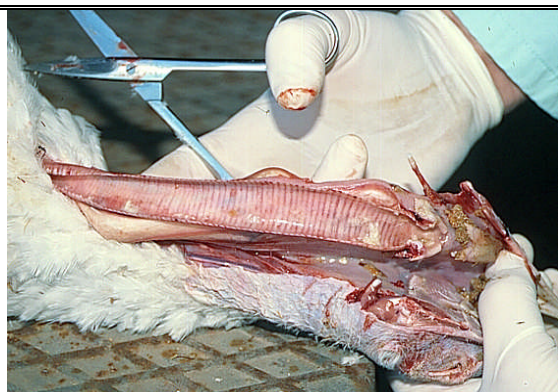


**Figure 35 :** Formation d'une poche d'eau dans le sinus infra orbital (LPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



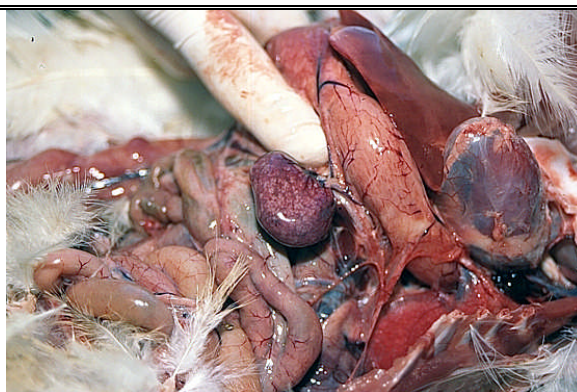
**Figure 36 :** 28 jours, conjonctivite sévère et formation d'une poche d'eau une du sinus infra orbitaire. On note une dépression générale (LPAI)  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)

|                                                                                                                                     |                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |                                                        |
| <p><b><u>Figure 37 :</u></b> 28 jours, dépôt de caséum dans les sinus infra orbitaires (LPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)</p> | <p><b><u>Figure 38 :</u></b> Mortalité élevée 72 heures après les premiers signes cliniques (HPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)</p> |
|                                                   |                                                       |
| <p><b><u>Figure 39 :</u></b> Pancréatite et duodénite (HPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)</p>                                  | <p><b><u>Figure 40 :</u></b> 28 jours, duodénite et pancréatite (LPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)</p>                             |
|                                                  |                                                      |
| <p><b><u>Figure 41 :</u></b> Congestion des organes interne (HPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)</p>                            | <p><b><u>Figure 42 :</u></b> Splénomégalie (LPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)</p>                                                  |



**E**

**Figure 43 :** Trachéite hémorragique et dépôt de fibrine (HPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



**Figure 44 :** Congestion et nécrose de la rate (HPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



**Figure 45 :** Péritonite due à l'extériorisation du jaune d'œuf (LPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



**Figure 46 :** Pancréatite et duodénite (HPAI) (Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)



**Figure 47 :** Canard domestique, pancréatite et duodénite  
(Caua. I et Mutinelli, 1999-2000)

## Annexe 05 :

**Tableau 04 : Espèces aviaires ayant permis l'isolement de virus influenza A (Stallknecht et Shane, 1988 ; et Stallknecht *et al.*, 1997)**

| Ordre                    | Types d'espèces               | Espèces concernées                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Gaviiformes</i>       | Plongeurs                     | <i>Gavia stellata</i><br><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><br><i>Ardea cinerea</i><br><i>Ardeola ralloides</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Ansériformes</i>      | Canards, cygnes, oies         | <i>Cygnus olor</i><br><i>C. colombianus</i><br><i>Anser anser</i><br><i>A. albifrons</i><br><i>Branta canadensis</i><br><i>Tadorna tadorna</i><br><i>T. tadornoides</i><br><i>Aix sponsa</i><br><i>Anas penelope</i><br><i>A. americana</i><br><i>A. falcata</i><br><i>A. strepera</i><br><i>A. crecca</i><br><i>A. gibberifrons</i><br><i>A. platyrhynchos</i><br><i>A. rubripes</i><br><i>A. poecilorhyncha</i><br><i>A. acuta</i><br><i>A. querquedula</i><br><i>A. discors</i><br><i>A. cyanoptera</i><br><i>A. clypeata</i><br><i>Aythya valisineria</i><br><i>A. americana</i><br><i>A. fuligula</i><br><i>A. collaris</i><br><i>Melanitta fusca</i><br><i>Clangula hyemalis</i><br><i>Bucephala albeola</i><br><i>Oxyura jamaicensis</i> |
| <i>Galliformes</i>       | Perdrix, Faisan               | <i>Alectoris graeca</i><br><i>Phasianus colchicus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Gruiformes</i>        | Foulques, poules d'eau, râles | <i>Gallinula chloropus</i><br><i>Fulica atra</i><br><i>F. americana</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Colombiformes</i>     | Pigeons, tourterelles         | <i>Streptopelia decaocto</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

(Suite Tableau 05)

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

## **Annexe 06 :**

**Tableau 06 : Distribution des antigènes de différentes souches de virus influenza dans différents organes de poulet.** Détection par immuno histochimie 2 à 10 jours après inoculation expérimentale par voie intra-trachéale d'environ 104 doses létales pour l'embryon 50 % (DLE50) de virus responsable d'HPAI, et d'environ 105 DLE50 de virus responsables de LPAI à des poulets EOPS âgés de 4 semaines (d'après Mo *et al.*, 1997).

| Organe <sup>a</sup> | Souche de virus influenza inoculée                                          |                                                                   |                                                                      |                                                                              |                                                                   |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                     | A/Chicken/Pennsyl-<br>vania/1370/83<br>H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> (HPAI) | A/Chicken/Victoria/<br>85<br>H <sub>7</sub> N <sub>7</sub> (HPAI) | A/turkey/Ontario/77<br>32/86<br>H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> (HPAI) | A/Chicken/Pennsyl-<br>vania/21525/83<br>H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> (LPAI) | A/Chicken/Alaba-<br>ma/75<br>H <sub>4</sub> N <sub>8</sub> (LPAI) |
| Cerveau             | 12/15 <sup>b</sup>                                                          | 9/15                                                              | 2/15                                                                 | 0/14                                                                         | 0/15                                                              |
| Cœur                | 12/15                                                                       | 13/15                                                             | 3/15                                                                 | 0/14                                                                         | 0/15                                                              |
| Rate                | 4/15                                                                        | 5/15                                                              | 2/15                                                                 | 0/14                                                                         | 0/15                                                              |
| Pancréas            | 8/15                                                                        | 5/14                                                              | 2/14                                                                 | 0/13                                                                         | 0/15                                                              |
| Muscle squelettique | 7/15                                                                        | 4/15                                                              | 1/15                                                                 | 0/14                                                                         | 0/15                                                              |
| Rein                | 13/15                                                                       | 7/14                                                              | 2/14                                                                 | 0/14                                                                         | 0/15                                                              |
| Poumon              | 8/15                                                                        | 10/14                                                             | 5/15                                                                 | 1/14                                                                         | 0/15                                                              |
| Trachée             | 4/15                                                                        | 1/15                                                              | 0/15                                                                 | 2/13                                                                         | 0/15                                                              |
| Total               | 65/120                                                                      | 54/117                                                            | 17/119                                                               | 3/110                                                                        | 0/120                                                             |

**a :** Absence de virus dans la bourse de Fabricius, le thymus, l'intestin, la moëlle osseuse, le foie et les amygdales caecales. Le proventricule et le gésier n'ont pas été testés.

**b :** Nombre de sujets positifs en immunohistochimie / nombre de sujets testés

## **ANNEXE 07 :**

### **Tableau 07 : Importance de l'émission de matières virulentes et intensité de l'exposition des professionnels avicoles (volailles de rente) à ces matières, suivant les différentes situations épidémiologiques et l'activité professionnelle.**

La note 0 à 3 indique une émission croissante de matières potentiellement virulentes ou une exposition croissante à celles-ci, d'où l'on peut inférer un risque croissant d'infection par les virus influenza aviaires parmi les populations de travailleurs avicoles. **0** = Absence d'exposition, **1** = Exposition potentielle faible, **2** = Exposition potentielle moyenne, **3** = Exposition potentielle forte. La prévalence des infections à virus influenza aviaires étant inconnue chez les professionnels avicoles, il n'est pas possible de préciser quelle fréquence d'infection humaine est entraînée par une exposition notée 3.

|                                                                                                                           | Epizooties                           |                                            |                                      | Cas ponctuels <sup>a</sup> |        | Portage <sup>b</sup>         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------|------------------------------|
|                                                                                                                           | HPAI                                 | LPAI                                       |                                      | H5 ou H7 <sup>c</sup>      | Autres |                              |
|                                                                                                                           |                                      | H5 ou H7                                   | Autres                               |                            |        |                              |
| <b>Emission de matières virulentes</b>                                                                                    | 3                                    | 3                                          | 3                                    | 3                          | 3      | 1 à 3 selon la prévalence    |
| Eleveurs et leur famille                                                                                                  | 3                                    | 3                                          | 3                                    | 3                          | 3      | 1 à 3                        |
| Techniciens et Vétérinaires Avicoles                                                                                      | 2                                    | 2                                          | 2                                    | 2                          | 2      | 1                            |
| Equipes d'Intervention et de ramassage                                                                                    | 0                                    | 0 <sup>c</sup>                             | 1 à 3                                | 0                          | 2      | 1 à 2                        |
| Equarisseurs                                                                                                              | 0 – 1<br>si réglementation appliquée | 0 – 1                                      | 1                                    | 0                          | 1      | 0                            |
| Personnel abattoir (début de chaîne)                                                                                      | 0                                    | 0 <sup>c</sup>                             | 0 à 2<br>suivant mesures de contrôle | 0                          | 0 à 1  | ?                            |
| Personnel réalisant l'abattage d'urgence                                                                                  | 2                                    | 2                                          | 0                                    | 2                          | 0      | 0                            |
| Personnel de livraison et de transport des volailles                                                                      | 0                                    | 0 <sup>c</sup>                             | 0 à 2<br>Suivant mesures de contrôle | 0                          | 0 à 1  | 1 à 2<br>selon la prévalence |
| Personnel technique des laboratoires de diagnostic et de recherche vétérinaires (autopsie, prélèvements, expérimentation) | 3                                    | 2<br>Car non présent dans tous les organes | 2                                    | 2                          | 2      | 1 à 2                        |
| Commerçants en volailles vivantes et de rente                                                                             | 0                                    | 0 <sup>c</sup>                             | 2                                    | 0 – 3 <sup>d</sup>         | 0 à 1  | 1 selon la prévalence        |

**a** : Unité considérée = l'élevage, **b** : circulation virale en l'absence de clinique, **c** : en supposant la mise en place de mesures de contrôle destinées à prévenir la diffusion du virus, en l'absence de telles mesures, se reporter à la colonne « Autres », **d** : 0 car en cas de signes cliniques le commerçant ne doit pas pouvoir s'approvisionner dans l'élevage infecté, à 3 au cas où il s'approvisionnerait au cours de l'incubation ou en infraction avec la réglementation.

**ANNEXE 08 : Plan National de Préparation à une Pandémie de Grippe Humaine d'Origine Aviaire**

**Période Inter pandémique**

| Phases             | Phase 1 et 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Définition         | <p>Phase 1</p> <p>*Aucun nouveau sous type de virus grippal n'est déposé chez l'homme. Un sous type de virus grippal probablement présent a provoqué une infection chez l'homme</p> <p>Phase 2</p> <p>*Aucun nouveau sous type de virus grippal déposé chez l'homme</p> <p>*Présence d'un sous type chez l'animal</p> <p>*Risque important de maladie chez l'homme</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Objectif           | <p>*Renforcer la préparation à la pandémie de grippe à l'échelon national et local</p> <p>*Réduire au minimum le risque de transmission à l'homme</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Cas de figure N°1  | Epizootie hors du territoire national                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Objectif           | *Eviter son introduction en Algérie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Mesures sanitaires | <p>*Mise en place au sein du Ministère de la Santé d'un Comité de lutte contre la grippe qui a un rôle :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-d'expertise et de conseil en matière d'évaluation de la situation épidémiologique sur le plan international (OMS) et national</li> <li>-d'organisation des services de santé, de stratégies relatives à la constitution d'antiviraux et de vaccins (grippe saisonnière) et aux critères de leur utilisation</li> </ul> <p>*Estimation des besoins et mise en place du stock de sécurité en médicaments antiviraux et autres, en dispositifs de protection et en équipements afin de permettre une intervention rapide dès l'alerte.</p> <p>*Evaluation des ressources nécessaires pour la phase de pandémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Identification des structures de soins de référence avec le SAMU et des personnels (secteur public et privé) susceptibles d'intervenir en vue de la constitution d'un réseau de prise en charge thérapeutique.</li> <li>-Estimation des besoins logistiques et opérationnels de la mise en œuvre de la stratégie vaccinale : moyens de stockage et de distribution, disponibilité de la chaîne du froid centres de vaccination, nécessaires pour administration du vaccin.</li> </ul> <p>*Mise en place d'un réseau national de surveillance de la grippe doté des moyens nécessaires avec pour objectif la détection précoce de la circulation</p> |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p>sporadique ou épidémique ou l'émergence d'un nouveau virus grippal . Ce dispositif est basé sur la constitution d'un réseau de médecins sentinelles en liaison avec celui des laboratoires hospitaliers et le Centre National de Référence de la grippe.</p> <p>*Elaboration de fiches techniques relatives à la conduite à tenir devant un cas suspect, à la prise en charge d'un cas malade, aux modalités de prélèvements et aux mesures de prévention et aux recommandations relatives à la prophylaxie et au traitement par les antiviraux.</p> <p>*Elaboration d'un plan d'acquisition et de distribution de vaccin contre la grippe saisonnière en vue de son renforcement conformément aux recommandations de L'OMS.</p> <p>*Initiations des actions de formation, d'information et de sensibilisation des professionnels de la santé sur les mesures relatives au dépistage, au diagnostic clinique et virologique (techniques sèro-épidémiologique), au traitement et à la prévention.</p> <p>*Elaboration d'une stratégie nationale de communication par étapes.</p> |
| Mesures sectorielles |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Cas de Figure N°2    | Epizootie en Algérie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Objectifs            | <p>*Contenir l'épizootie dans un premier temps puis l'éradiquer.</p> <p>*Prévenir toute transmission à l'homme.</p> <p>*Etre en mesure de détecter le plus précocement possible les premiers cas humains.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

### Période Inter pandémique

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Phases             | Phase 1 et 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Définition         | <p>Phase 1</p> <p>*Aucun nouveau sous type de virus grippal n'est dépisté chez l'homme. Un sous type de virus grippal probablement présent a provoqué une infection chez l'homme.</p> <p>*Risque faible de maladie chez l'homme.</p> <p>Phase 2</p> <p>*Aucun nouveau sous type de virus grippal n'est dépisté chez l'homme.</p> <p>*Présence d'un sous type chez l'animal</p> <p>*Risque important de maladie chez l'homme.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Objectif           | <p>*Renforcer la préparation à la pandémie de grippe à l'échelon national et local</p> <p>*Réduire au minimum le risque de transmission à l'homme.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Cas de figure N°1  | Epizootie du territoire national                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Objectif           | *Eviter son introduction en Algérie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Mesures Sanitaires | <p>*Mise en place au sein du Ministère de la Santé d'un Comité de lutte contre la grippe qui a un rôle</p> <p>-d'expertise et de conseil en matière d'évaluation de la situation épidémiologique sur le plan international (OMS) et national,</p> <p>-d'organisation des services de santé, de stratégies relatives à la constitution d'antiviraux et de vaccins (grippe saisonnière) et aux critères de leur utilisation</p> <p>*Estimation des besoins et mise en place du stock de sécurité en médicaments antiviraux et autres, en dispositifs de protection et en équipements afin de permettre une intervention rapide des l'alerte.</p> <p>*Evaluation des ressources nécessaires pour la phase de pandémie :</p> <p>-Identification des structures de soins de référence avec le SAMU et des personnels (secteur public et privé) susceptibles d'intervenir en vue de la constitution d'un réseau de prise en charge thérapeutique.</p> <p>-Estimation des besoins de l'offre de soins, des moyens logistiques et de communication</p> <p>-Estimation des besoins logistiques et opérationnels de la mise en œuvre de la stratégie vaccinale : moyens de stockage et de distribution, disponibilité de la chaîne du froid centres de vaccination, nécessaires pour</p> |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p>administration du vaccin.</p> <p>*Mise en place d'un réseau national de surveillance de la grippe doté des moyens nécessaires avec pour objectif la détection précoce de la circulation sporadique ou épidémique ou l'émergence d'un nouveau virus grippal. Ce dispositif est basé sur la constitution d'un réseau de médecins sentinelles en liaison avec celui des laboratoires hospitalières et le Centre nationale de Référence de la grippe</p> <p>*Elaboration de fiches techniques relatives à la conduite à tenir devant un cas suspect, à la prise en charge d'un cas malade, aux modalités de prélèvements aux mesures de prévention et aux recommandations relatives à la prophylaxie et au traitement par les antiviraux</p> <p>*Elaboration d'un plan d'acquisition et de distribution de vaccin contre la grippe saisonnière en vue de son renforcement conformément aux recommandations de l'OMS.</p> <p>*Initiation des actions de formation, d'information et de sensibilisation des professionnels de la santé sur les mesures relatives au dépistage, au diagnostic clinique et virologique (techniques séro-épidémiologiques), au traitement et à la prévention.</p> <p>*Elaboration d'une stratégie nationale de communication par étapes.</p> |
| Mesures sectorielles |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Cas de figure N°2    | Epizootie en Algérie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Objectifs            | <p>*Contenir l'épizootie dans un premier temps puis l'éradiquer</p> <p>*Prévenir toute transmission à l'homme</p> <p>*Etre en mesure de détecter le plus précocement possible les premiers cas humains.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Phase                | Phase 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Définition           | <p>*Transmission interhumaine limitée au sein d'un petit groupe de cas</p> <p>*Propagation très localisée d'un virus non encore adapté à l'homme</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Objectif             | <p>*Confiner le nouveau virus dans des foyers limités ou retarder sa propagation afin de mettre en œuvre les mesures de préparation. Ce niveau sera déclaré par l'OMS, lorsqu'une transmission interhumaine d'un nouveau sous-type aura été confirmée à partir de la mise en évidence d'une diffusion de personne à personne en population générale, telle que l'existence d'un cas secondaire résultant d'un contact avec un cas index, et avec au moins une épidémie ayant durée au moins 2 semaines dans un pays.</p> <p>L'identification du nouveau sous-type de virus dans plusieurs pays sans explication autre que le contact avec des personnes infectées, peut aussi être utilisée comme une mise en évidence d'une transmission interhumaine.</p> |
| Cas de figure N°1    | Transmission interhumain limitée et ne concerne que des cas hors de l'Algérie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Objectifs            | <p>*Limiter le risque d'importation</p> <p>*Détecter le plus précocement possible l'arrivée sur le territoire des premiers cas d'infection humaine</p> <p>*Ralentir la transmission locale.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mesures sanitaires   | <p>*Renforcement du dispositif de surveillance au niveau du contrôle sanitaire aux frontières</p> <p>*Mise en alerte des professionnels de la santé notamment au sujet de :</p> <p>Mesures particulières de prise en charge des personnes présentant une symptomatologie grippale de retour d'une zone de transmission interhumaine : isolement, quarantaine prélèvement, traitement.</p> <p>Mesures particulières de restriction des voyages à destination des zones de transmission interhumaine</p> <p>Renforcement de la communication envers les voyageurs, le grand public sur la situation internationale et nationale et sur les caractéristiques connues de la maladie.</p>                                                                        |
| Mesures sectorielles |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Cas de figure N°2    | Présence d'infection humaine en Algérie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Objectif             | *Détecter précocement d'autres cas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | *Eviter la transmission du virus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Mesures Sanitaires   | <p>*Renforcement des mesures de surveillance épidémiologique et d'investigation autour du cas ; sujets contacts et personnes exposées dans les mêmes conditions</p> <p>*Renforcement des mesures virologiques concernant la mise en alerte du réseau :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Caractérisation de la souche et son envoi au centre mondial de référence pour confirmation et candidature à la vaccination</li> <li>-envoi de la souche au National Institut for Biological Standards and Control (NIBCS) pour développement de nouveaux réactifs pour la nouvelle souche.</li> <li>-Déclenchement d'une enquête épidémiologique.</li> </ul> <p>*Prise en charge immédiate du patient selon les protocoles définis au niveau des structures préalablement identifiées et dotées de tous les moyens nécessaires pour la prise en charge du cas et la protection des personnels intervenants dans la prise en charge.</p> |
| Mesures sectorielles |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cas de figure N°2  | Transmission interhumaine limitée avec quelques cas en Algérie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Objectifs          | <p>*Détecter le plus précocement possible de nouveau cas d'infection</p> <p>*Ralentir la transmission locale</p> <p>*contenir la progression du virus au niveau du ou des foyers détectés</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mesures Sanitaires | <p>A ce niveau d'alerte, toutes les mesures précédemment évoquées s'appliquent et s'y ajoutent les mesures suivantes qui doivent être menées à l'échelon local en étroite coordination avec la commission nationale.</p> <p>Renforcement des mesures de surveillance avec mise en œuvre notamment d'enquêtes épidémiologiques par les services concernés du Ministère de la Santé afin d'identifier la chaîne de transmission et de prendre les mesures de contrôle les plus adaptées : mesures de prophylaxie et d'isolement</p> <p>Prise en charge médicale de chaque cas au niveau de la structure de santé de référence de proximité sur la base des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pratique systématique des prélèvements virologiques nécessaires et suivi par l'équipe médicale d'intervention préalablement identifiée et dotée de tous les moyens de</li> </ul> |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p>protection nécessaires.</p> <p>-En cas d'hospitalisation, recours à un transport sécurisé par ambulance équipée au niveau de la structure de santé de référence</p> <p>-Mise en œuvre précoce du traitement antiviral et des soins nécessaires selon les protocoles arrêtés</p> <p>-Mise en œuvre des mesures de chimio-prophylaxie</p> <p>Individuelles sur la base des directives du Ministère de la Santé.</p> <p>-Mise en œuvre des mesures de prophylaxie collective : sur la base de directives du Ministère de la santé</p> |
| Mesures sectorielles |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Phase                | Phase 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Définition           | <p>*Transmission interhumaine dans un grand groupe de cas</p> <p>*Propagation virale élargie d'un virus qui s'adapterait de mieux en mieux à l'homme mais dont la transmissibilité ne serait pas complète.</p> <p>*Risque pandémique important.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Objectif             | Porter au maximum les efforts pour endiguer ou retarder la propagation de la maladie et peut être éviter la pandémie, et gagner du temps pour mettre en œuvre les mesures permettant de faire face à la pandémie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Cas de figure N°1    | Foyers des cas humains hors de l'Algérie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Objectif             | <p>Limiter les risques d'importation du nouveau virus en Algérie</p> <p>Détecter le plus précocement possible l'arrivée sur le territoire des premiers cas d'infection humaine pour mettre en place les premières mesures et stopper ou ralentir la transmission locale.</p>                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Mesures sanitaires   | Les mêmes mesures citées en phase 4 seront appliquées.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Mesures sectorielles |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                    |                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cas de figure N°2  | Foyers de cas humains identifiés en Algérie                                                                                                                                                         |
| Objectifs          | <p>*Détecter le plus précocement possible de nouveau cas d'infection</p> <p>*Ralentir la transmission locale</p> <p>*Contenir la progression du virus au niveau du ou des foyer (s) détecté (s)</p> |
| Mesures Sanitaires | <p>En plus des mesures précédentes, il y a lieu d'entreprendre les actions suivantes :</p> <p>*Déclenchement de l'alerte par le Ministère de la Santé selon les données de la</p>                   |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p>surveillance épidémiologique et l'analyse de la situation.</p> <p>*Mise en quarantaine de la localité, de la commune ou de la zone concernée.</p> <p>*Mise en œuvre de la stratégie de prévention retenue concernant la chimioprophylaxie, les mesures de protection et la vaccination.</p> <p>*Prise en charge des malades selon le dispositif organisationnel préalablement arrêté qui repose en particulier sur le degré de gravité du cas avec pour cela soit une prise en charge en milieu hospitalier dans un hôpital de référence, soit une prise en charge à domicile</p> <p>*Renforcement des mesures de communication visant à préparer les partenaires et le grand public à une évolution probablement rapide des événements, à des mesures d'urgences supplémentaires et à des bouleversements de la vie normale.</p> |
| Mesures sectorielles |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| <b>Période Pandémique</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Phase                     | Phase 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Définition                | Transmission accrue et durable dans la population générale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Objectif                  | <p>*Réduire au minimum les effets de la pandémie</p> <p>Selon les modèles élaborés par certains pays, l'épidémie progresserait fort probablement dans un pays sous forme de vagues successives séparées de quelques mois, d'une durée de 8 à 12 Semaines chacune, toutes les régions du territoire ne seraient pas atteintes simultanément.</p>                                                                                                                                                                                   |
| Cas de figure N°1         | L'Algérie n'est pas touchée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Objectif                  | Retarder l'introduction du nouveau virus<br>Freiner sa diffusion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Mesures sanitaires        | <p>*Mobiliser la Commission Nationale et les Commissions de wilaya. Ces dernières devront recevoir toutes les directives et conseils sur la mise en œuvre des mesures recommandées</p> <p>*Renforcer toutes les mesures de surveillance sur le plan épidémio-virologique.</p> <p>*Actualiser, au besoin, les protocoles relatifs au dépistage, à la prise en charge et au traitement des cas</p> <p>*Préparer un plan opérationnel d'organisation de la vaccination contre la grippe pandémique si le vaccin est disponible :</p> |

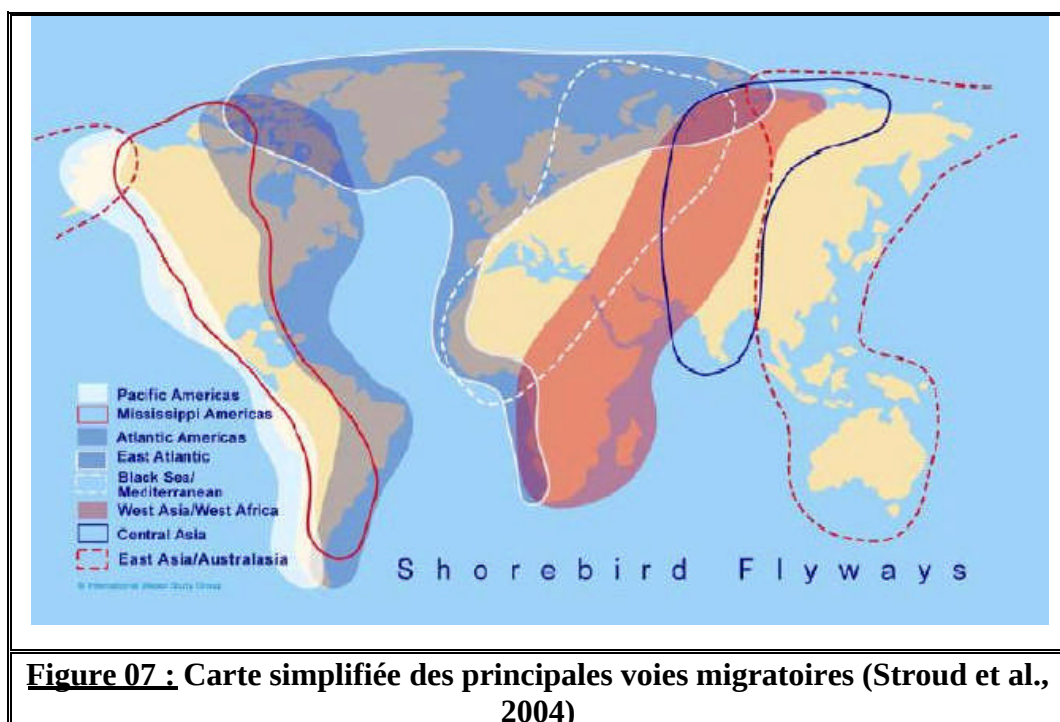
|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Identification des personnels de tous les secteurs intervenants à vacciner en priorité</li> <li>-Identification des groupes prioritaires à vacciner selon les quantités disponibles en vaccin</li> <li>-Engagement, dès la mise au point de la souche adaptée à la pandémie, des actions visant à assurer l'acquisition le stockage et la mise à disposition des vaccins en respectant la chaîne de froid.</li> <li>-Développer la communication vers les partenaires et le grand public sur les aspects liés à l'évolution de la pandémie dans les pays touchés et les préparer à l'apparition imminente de l'activité pandémique</li> </ul> |
| Mesures Sectorielles |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cas de figure N°2  | L'Algérie est touchée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Objectifs          | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Freiner la diffusion du nouveau virus</li> <li>*Assurer une prise en charge adéquate des patients</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Mesures sanitaires | <p>En plus des mesures précédentes, les mesures sanitaires, lors de cette phase consistent à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Mettre en alerte maximum l'ensemble des intervenants au niveau des instances de coordination et de suivi, de la surveillance viro-épidémiologique, et de la prise en charge et recours le cas échéant à une mobilisation supplémentaire en moyens humains (bénévoles)</li> <li>*Renforcer les mesures en matière d'hygiène et de protection individuelle indispensables qui reposent notamment sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>-le respect des principes d'hygiène standard (lavage des mains, etc....)</li> <li>-La protection respiratoire pour les patients, les soignants et les autres personnes exposées et la population générale</li> </ul> </li> <li>*Appliquer une stratégie unique de prise en charge sur l'ensemble du territoire national en vue d'éviter l'engorgement du dispositif hospitalier dès lors que l'isolement des patients en milieu hospitalier ne permettra plus de limiter la propagation de la maladie. Ainsi, selon le degré de gravité du cas, la prise en charge se fera soit en milieu hospitalier soit à domicile. Intensifier les mesures en matière d'Information Education Communication de manière à informer dans la transparence, la population sur la situation épidémiologique,</li> </ul> |

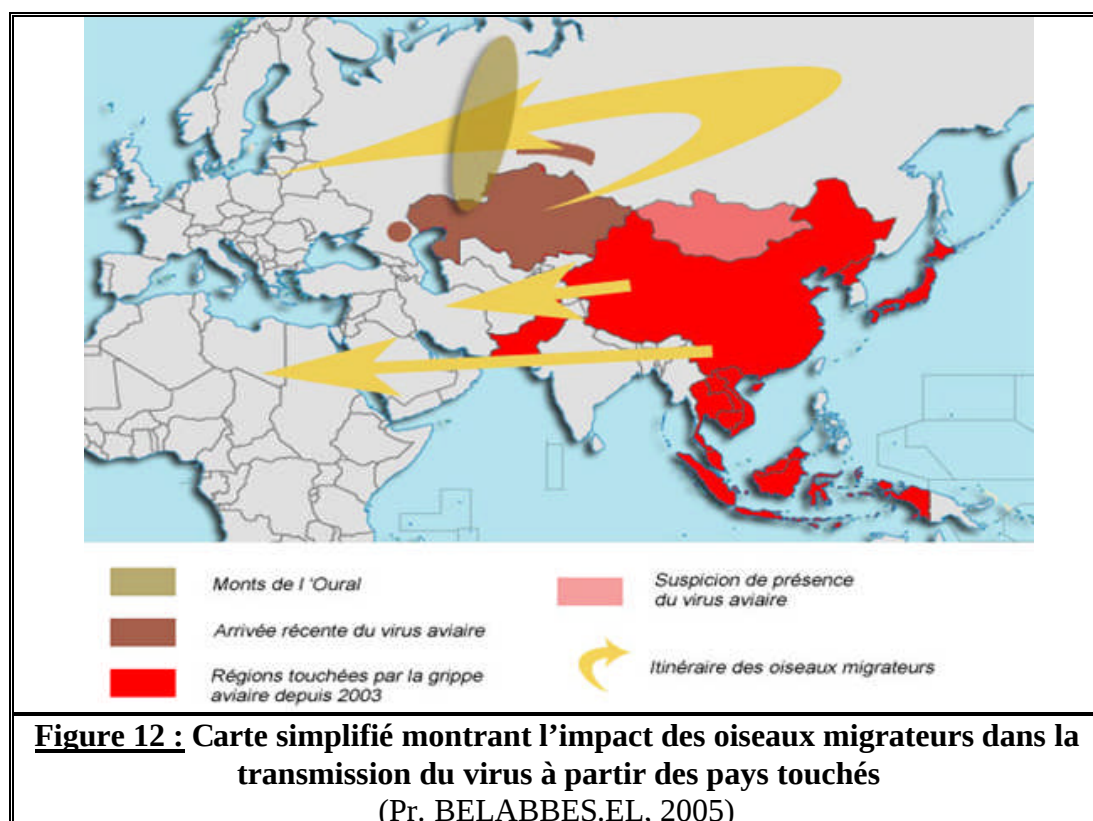
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>les mesures prises et les recommandations sanitaires. La politique de communication sera arrêtée au niveau central et concernera notamment la veille médiatique, la communication externe, la coordination des actions d'informations assurées par les autres ministères et la coordination des informations diffusées à l'échelon local par l'intermédiaire de la wilaya.</p> <p>*Appliquer selon les contextes et dans le cadre de l'action multisectorielle, les mesures de restriction des activités qui outre, le contrôle voire la fermeture des frontières, visant notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-la restriction des déplacements (déplacements individuels, isolement, cordons sanitaires.....)</li> <li>-La suspension des rassemblements de population et de toutes les manifestations culturelles, sportives, économiques.</li> <li>-La fermeture des crèches, des établissements scolaires et autres collectivités.</li> </ul> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Phase O<br>Niveau de préparation<br>3 : Propagation dans la population générale | Phase 5<br>Transmission interhumaine dans grand groupe de cas.<br>Propagation virale élargie d'un virus qui s'adapterait de mieux en mieux à l'homme mais dont la transmissibilité ne serait pas complète. | Pays touchés ou assurant des liaisons commerciales/ de transport importantes avec un pays touché |
| Période de pandémie<br>Phase 1 : Nombreux pays touchés                          | Période de Pandémie :<br>Phase 6 Phase de pandémie : transmission accrue et durable dans la population générale.                                                                                           | Pays pas encore touché                                                                           |
| Phase 2 : Nombreuses régions touchées                                           | Période post pandémie<br>Retour à la période inter pandémie                                                                                                                                                | Pays touchés ou assurant des liaisons commerciales/de transport importantes avec un pays touchés |
| Phase 3 : Décrue dans les premiers pays mais pas dans les autres                |                                                                                                                                                                                                            | Décrue de la pandémie                                                                            |
| Phase 4 : Vague suivante                                                        |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                  |
| Période post pandémie<br>Phase 5 : retour à la phase O                          |                                                                                                                                                                                                            | Retour à la Période Inter pandémie                                                               |

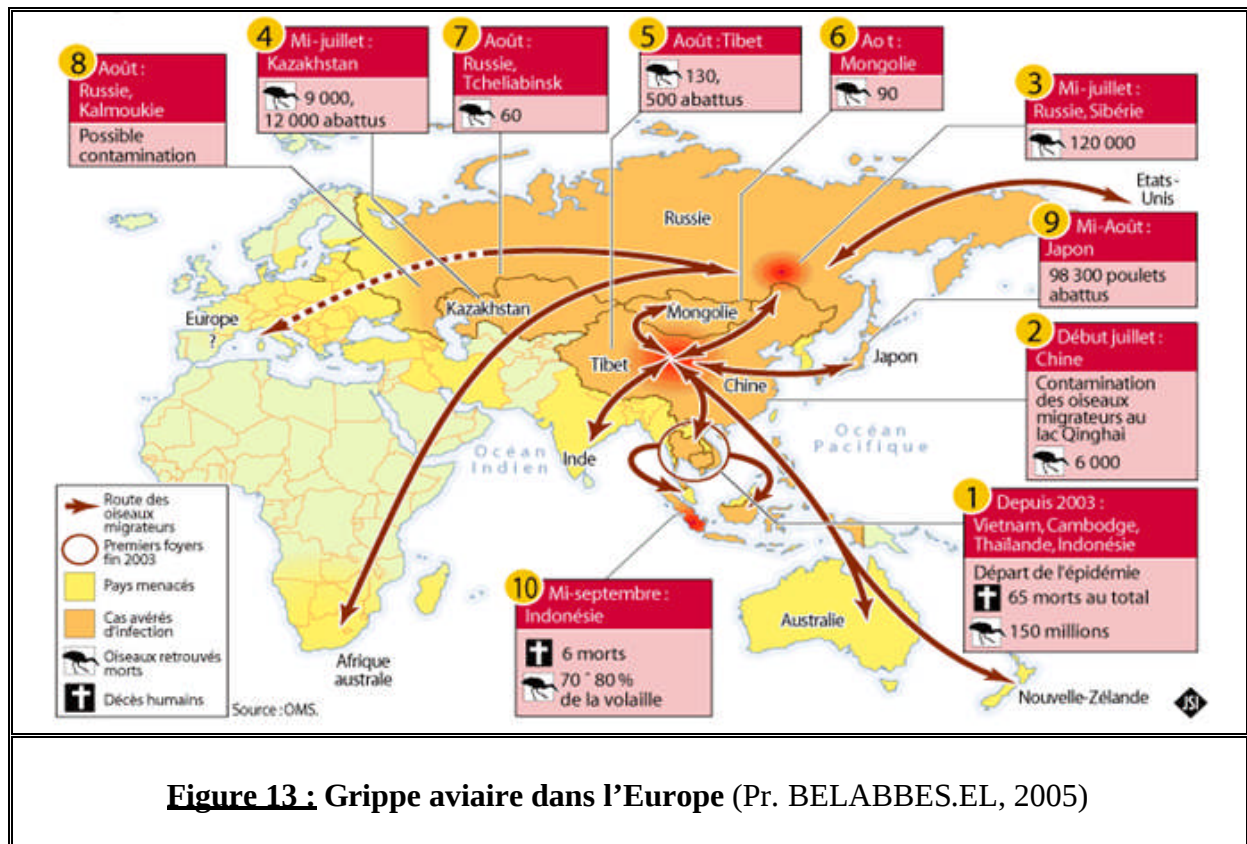
**Annexe 09 : Carte simplifiée des principales voies migratoires (Stroud et al., 2004)**



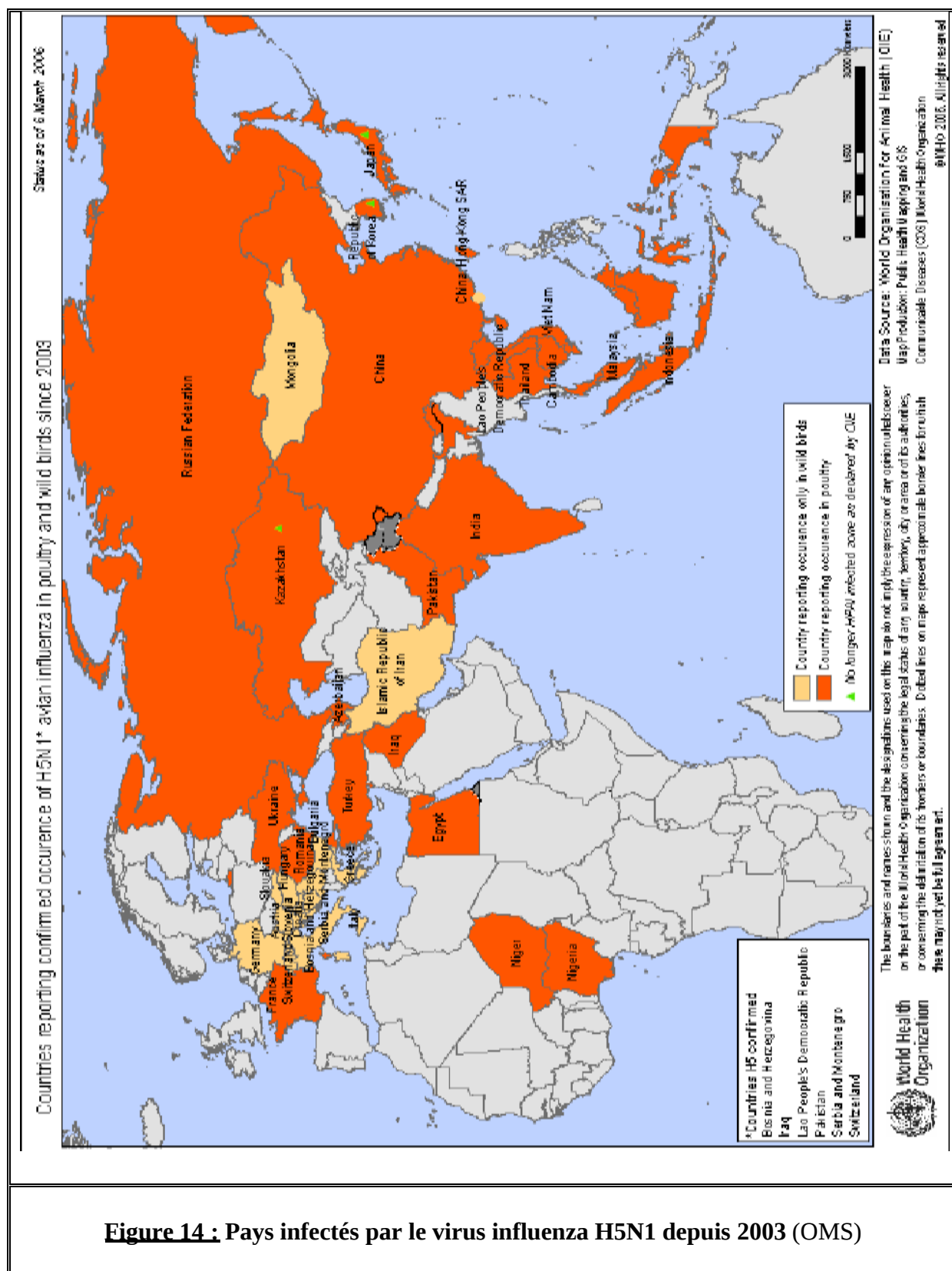
**Annexe 10 : Carte simplifiée montrant l'impact des oiseaux migrateurs dans la transmission du virus à partir des pays touchés (Pr. BELABBES.EL, 2005)**



**Annexe 11 : Grippe aviaire dans l'Europe** (Pr. BELABBES.EL, 2005)



## Annexe 12 : Pays infectés par le virus influenza H5N1 depuis 2003 (OMS)



**Figure 14 :** Pays infectés par le virus influenza H5N1 depuis 2003 (OMS)



-