

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

ECOLE NATIONALE SUPERIEUR VETERINAIRE -ALGER
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة - الجزائر

PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE

THEME

***INFLUENZA AVIAIRE :
EXPRESSION CLINIQUE ET PARTICULARITE VIRALE***

**Présenté par : Melle BENAMEUR AMINA
Melle DJENADI MERIEM**

Le jury :

Président	: Mr. GUEZLANE. L	Professeur. (ENSV)
Promoteur	: Melle. AIT OUDHIA. K	Maître assistante classe A
Examineur	: Mr. GOUCEM. R	Maître assistant classe A
Examinatrice:	Mme. AZZAG. N	Maître assistante classe A

Année universitaire : 2008/2009

REMERCIEMENT

- *Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et nos vives reconnaissances à Melle **AIT. OUDHIA** pour tout le soutien qu'elle nous a apporté tout au long de l'année pour la mise en œuvre de ce mémoire.*

Nos sincères remerciements vont à :

- *Monsieur **GUEZLANE** pour nous avoir fait honneur de présider le jury de notre soutenance.*
- *Monsieur **GOUSSEM** et Madame **AZZAG** pour nous avoir fait honneur d'examiner ce mémoire.*
- ***GHAOUI HICHEM** pour son aide*
- *A tout le personnel de l'ENSV*

DEDICACES

Je dédie ce travail :

- *A la mémoire de mon cher père qui s'est sacrifié pour ma réussite allah yarhmek ya papa*
- *A ma chère mère pour tous son soutien et son amour, que dieu la protège et la garde*
- *A mes frères et sœurs, Sabrina, Boulenouar, Amine et Sarah*
- *A mon beau-frère Merouane et ma chère petite nièce sirine*
- *A mes chères amies qui m'ont soutenu .Amel et Maya*
- *A mes adorables grands-parents*
- *A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines*

BENAMEUR AMINA

DEDICACES

Je dédie ce travail :

- *A mes très chers parents pour leur vaillante éducation et leur sacrifice, et à mes très chers beaux-parents pour leur soutien et leur amour.*
- *A mon cher fiancé, n'importe quel mot serai moindre par rapport à sa place dans mon cœur*
- *A mon petit frère que j'adore plus que tous*
- *A mes beaux-frères et mon adorable belle sœur que je considère comme ma propre sœur*
- *A mes grands-parents*
- *A toute ma grande famille; petits et grands*
- *Et tous ce qui m'ont soutenu de près ou de loin*

DJENADI MERIEM

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- **Afssa** : Agence française de sécurité sanitaire des aliments
- **ARN** : Acide ribonucléique.
- **ARNm** : Acide ribonucléique messenger.
- **CES SA** : Comité d'experts spécialisé Santé animale.
- **ELISA** : Epreuve sérologique d'immunoabsorption à enzyme conjuguée, par extension les anticorps révélés par ce test
- **GROG** : Groupe Régional d'Observation de la Grippe
- **HA ou H** : Protéine des influenza virus de type A (Hémagglutinine), par extension, le gène codant cette protéine.
- **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
- **LNR** : Laboratoire National de Référence
- **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.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

- **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.

LISTE DES FIGURES

- **Figure 01 :** Représentation schématique de la particule virale d'Influenzavirus A
- **Figure 02:** Représentation schématique du cycle viral de l'Influenzavirus A

SOMMAIRE

Page

Introduction.....01

Chapitre I : Le virus influenza de type A et sa particularité

I.1.	Morphologie et composition.....	04
I.2.	Virulence.....	06
I.3.	Pathogénie «la particularité des virus à influenza de type A).....	07
I.3.1.	Mécanisme d'action du virus dans la cellule.....	07
I.3.2.	Mécanisme de variation génétique.....	10
I.4.	Les hypothèses de transmission du virus.....	11
I.4.1.	Transmission de l'animal a l'animal	11
I.4.1.1	Transmission de l'oiseau a l'oiseau	11
I.4.1.2.	Transmission de l'oiseau a d'autres mammifères.....	12
I.4.2.	Transmission de l'animal a l'homme.....	13
I.4.2.1.	Les mécanismes de variations antigéniques.....	13

Chapitre II :La maladie animale et son impact sur l'homme

II.1.	Historique et répartition géographique.....	18
II.2.	La Maladie Animale.....	19
II.2.1.	Epidémiologie.....	19
II.2.2.	Expression Clinique	21
II.3.	La Maladie Humaine.....	23
II.3.1.	Epidémiologie.....	23
II.3.2.	Expression Clinique.....	25
II.4.	Les Méthodes de diagnostic.....	26
II.5.	Prophylaxie.....	28
II.6.	Traitement.....	29

Conclusion.....31

Référence.....32

Annexe.....38

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** ». Cette dernière ne concerne que les virus influenza de type A, comme c'est le cas pour l'influenza aviaire et peut être pour la grippe à virus influenza de type A (**H1N1**) communément appelée Grippe porcine ou mexicaine.

Ces deux mécanismes de variation constituent la particularité de ce virus de **type A**, car ils aboutissent à l'introduction dans un cycle épidémiologique monospécifique simple d'un virus antigéniquement nouveau permettant ainsi 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 la population est de nature à favoriser un impact redoutable de la circulation virale, ce qui rend les épidémies de grippe imprévisibles.

Même si les virus de grippe A sont avant tout des virus aviaires; ils infectent aussi plusieurs espèces de Mammifères, dont certaines sont terrestres (Cheval, porc, homme...) et d'autres marines (Dauphins, Baleines, Phoques...). Généralement toutes les espèces de volailles sont susceptibles d'être infectées par ces virus. L'infection de ces volailles peut être inapparente mais elle peut aussi provoquer un tableau clinique dont la gravité dépend : des caractéristiques de la souche virale, de l'espèce infectée, de l'âge, des facteurs d'environnement.

La transmission de la grippe est très facile, car elle se fait par voie respiratoire. Les particules virales se retrouvent en suspension dans l'air et constituent de véritables aérosols infectieux.

L'émergence de nouveaux virus humains est quasiment toujours en relation avec l'espèce porcine. Le porc est probablement le creuset, à savoir l'hôte intermédiaire, où s'opèrent les réassortiments entre virus d'origine humaine et animale. Cependant, contrairement au porc qui peut être infecté directement par des virus aviaires de façon

naturelle, la contamination de l'homme par des virus aviaire avec apparition d'un syndrome grippal n'a que très rarement été démontrée. Il semblerait que le passage du virus des oiseaux à l'homme constitue un phénomène exceptionnel et qu'il est favorisé par un contact étroit et/ou en atmosphère confinée avec les oiseaux infectés.

Cette maladie des volailles entraîne des pertes économiques importantes à l'échelle d'un pays. Les oiseaux sauvages constituent un réservoir de souches. L'acquisition du caractère hautement pathogène se fait principalement dans les élevages. A l'heure actuelle, il n'existe pas de mesures réglementaires de gestion du risque de la maladie au sein des populations d'animaux sauvages. Les connaissances sur cette maladie dans la faune sauvage sont souvent hypothétiques : la plus grande prudence doit être apportée dans la gestion de cette maladie.

jusqu'à maintenant, presque tous les 69 cas d'infection humaine par le virus de la grippe aviaire signalés depuis janvier 2004 mettaient en cause des personnes qui vivaient avec de la volaille ou travaillaient avec de la volaille, de la viande de volaille ou des oeufs en Asie du Sud-Est. Pourquoi ces cas relativement peu nombreux suscitent-ils autant de commentaires à l'échelle du globe et font-ils craindre une épidémie mondiale semblable aux pandémies de 1957, de 1968 et, bien entendu, de 1918?

Dans notre étude nous nous sommes intéressés à cette pathologie, l'influenza aviaire, plus particulièrement à son expression clinique aussi bien chez l'animal que chez l'homme, à l'étude des éléments épidémiologiques, et surtout à l'étude de cette particularité virale rencontrée uniquement chez les virus influenza de type A.

Les Orthomyxoviridae forment une famille de virus responsables de maladies respiratoires comme la grippe. Cette famille de virus a une importance et une influence majeure dans la société contemporaine, du fait de leur mode de propagation par aérosols. Ils sont capables de produire des épidémies et parfois même des pandémies qui peuvent bouleverser tous les niveaux de notre société. De ce fait, de nombreuses études ont été réalisées afin de mieux comprendre les mécanismes de réplication et de transmission du virus.

Les Orthomyxoviridae partagent des caractéristiques communes. Ils sont capables d'infecter les vertébrés, plus particulièrement au niveau du tractus respiratoire. La famille virale des Orthomyxoviridae est composée de 5 genres :

- ◆ *Influenzavirus A* (sous-types HxNy définis par les variations antigéniques de l'hémagglutinine (de H1 à H16) et de la Neuraminidase (de N1 à N9))
- ◆ *Influenzavirus B* (variabilité antigénique mais pas de sous-types définis)
- ◆ *Influenzavirus C* (pathogénicité très faible, infectent surtout les enfants)
- ◆ *Thogotovirus* (Thogotovirus (THOV) et Dhori virus (DHOV))
- ◆ *Isavirus* (virus de l'anémie du saumon)

II. 1. Morphologie et composition

Les virus influenza appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* qui inclut 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 virus influenza, les virus de type A revêtent une importance particulière, car ce sont les seuls inféodés à diverses espèces animales chez lesquelles ils circulent de façon globalement permanente. Ce sont également les seuls à causer des pandémies chez l'homme.

Le système officiel de nomenclature des souches de virus influenza mentionne, sous la forme d'informations séparées par des traits de fraction :

- ◆ le type
- ◆ une abréviation indiquant l'espèce hôte d'origine,

- ◆ l'origine géographique de la souche,
- ◆ le numéro de référence la souche,
- ◆ l'année d'isolement.
- ◆ Ces informations sont suivies entre parenthèses par la mention du sous type viral,

La nucléocapside est surenroulée et étroitement insérée dans un nucléoïde entouré d'une enveloppe contenant des glucides et des lipides, ces derniers proviennent de la membrane cytoplasmique de la cellule dans laquelle le virion s'est répliqué.

L'enveloppe est hérissée de spicules glycoprotéiques, qui forment des projections longues de 10 nm de long. 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. Sous cette enveloppe se trouve des protéines internes et matricielles, et au centre, une structure moléculaire hélicoïdale associant l'ARN à des complexes de nucléoprotéines et de polymérase.

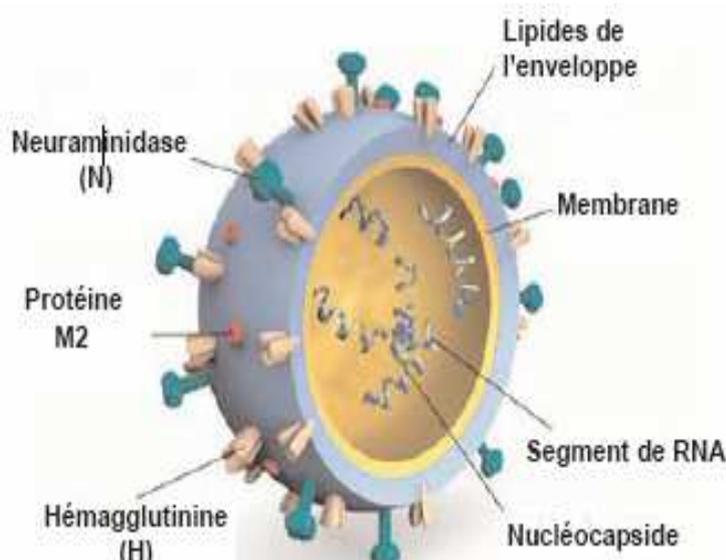


Figure 1 : Représentation schématique de la particule virale d'Influenzavirus A

La particule virale est sphérique ou bien pléiomorphe, mesurant 80 à 120 nm. Il existe aussi des formes filamenteuses qui peuvent atteindre jusqu'à 200 nm de long. Les Orthomyxoviridae sont des virus enveloppés d'une bicouche phospholipidique, la paroi interne de cette bicouche est tapissée par des protéines de matrice qui contiennent la nucléocapside associée aux brins d'ARNs liés au complexe polymérase.

II. 2. Virulence

La pathogénicité se définit comme la capacité d'un micro-organisme à pénétrer dans un organisme hôte, s'y multiplier et induire une maladie. La virulence caractérise l'intensité de l'expression de cette maladie. Elle est liée à des facteurs tenant à l'hôte (capacités immunitaires, maladies préexistantes...), mais aussi aux capacités intrinsèques du virus.

Chez les espèces aviaires, plusieurs hypothèses concernant les modalités d'acquisition de la virulence ont été avancées. Néanmoins, seul un mécanisme faisant intervenir l'hémagglutinine a également pour rôle de commander la fusion membranaire lors de l'endocytose, ainsi que la pénétration du virus dans la cellule cible. Or, les nouveaux virus ne sont pas capables d'infecter seuls une cellule. L'hémagglutinine présente à leur surface doit être préalablement clivée par des protéases cellulaires en deux sous-unités afin de permettre l'infection. La coupure s'effectue au niveau d'un domaine particulier appelé «**site de clivage**».

Selon le nombre et le type d'acides aminés présents au niveau de ce site de clivage, des souches de virus influenza aviaire faiblement pathogènes (IAFP) et des souches hautement pathogènes (IAHP), notamment les souches H5 et H7, peuvent être distinguées.

L'hémagglutinine des souches faiblement pathogènes ne contient qu'un seul résidu arginine au niveau de son site de clivage. Ainsi, elle n'est clivée que par des enzymes cellulaires de type trypsine, les quelles ne sont présentes qu'au niveau des tractus respiratoire et digestif des espèces aviaires. Ceci explique pourquoi l'infection des oiseaux par des souches virales IAFP ne concerne que le tractus respiratoire et digestif.

En revanche, l'hémagglutinine des souches virales hautement pathogènes présente, au niveau de son site de clivage, des acides aminés basiques, extrêmement fragiles et reconnus par des protéases de type furine. Ces protéases étant présentes chez les espèces aviaires dans un grand nombre de cellules, une infection par une souche virale IAHP se dissémine dans tous leurs organes et tissus.

II. 3. Pathogénie «la particularité des virus à influenza de type A»

II. 3. 1. Mécanisme d'action du virus dans la cellule

Le cycle viral des Influenzavirus A représente le modèle type du cycle viral des Orthomyxoviridae. Il est en général composé en 5 étapes :

- I. Adsorption & endocytose
- II. Déshabillage & libération des segments ribonucléoprotéiques (uncoating)
- III. Migration nucléaire
- IV. Transcription, traduction & réplication
- V. Encapsidation & bourgeonnement

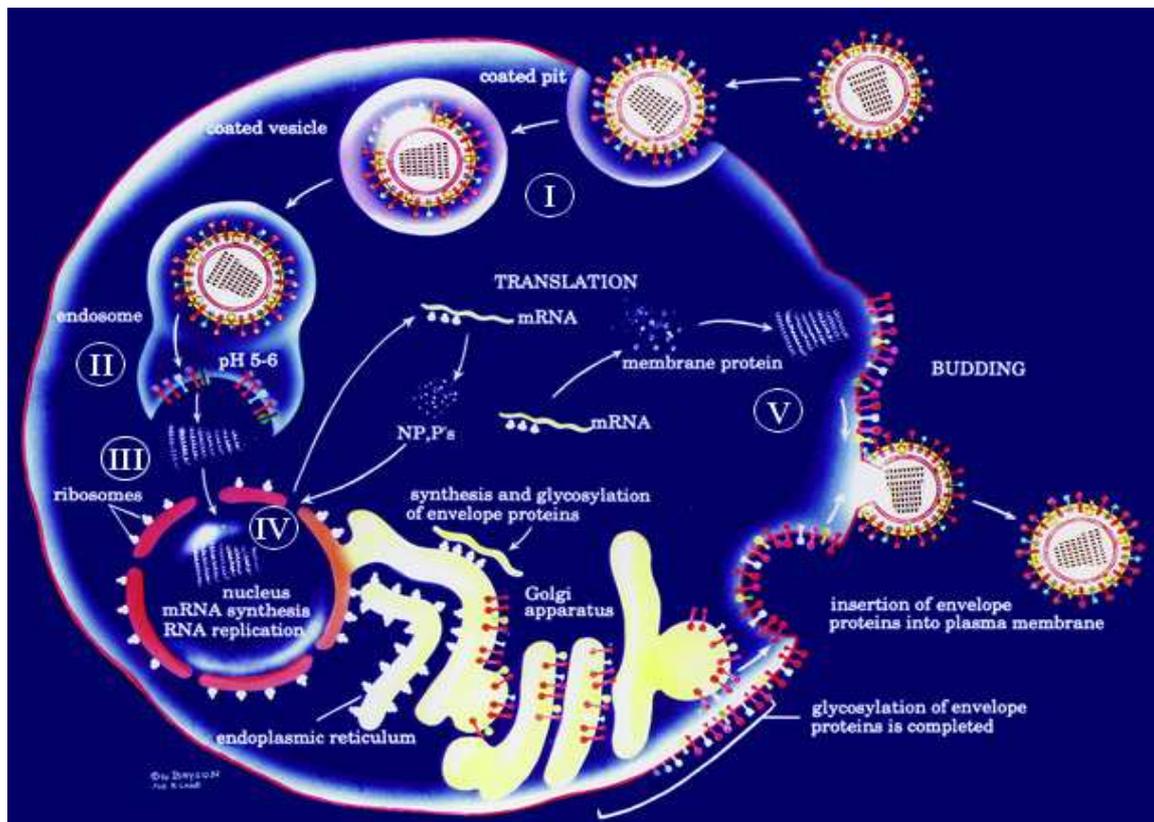


Figure 2. Représentation schématique du cycle viral de l'Influenzavirus A

Première étape I : Adsorption et Endocytose

Lors de sa dissémination dans les aérosols, le virus présente une hémagglutinine immature et n'est pas infectieux. Pour le devenir, il doit être mis en présence d'une protéase spécifique du tractus respiratoire (tryptase), qui clive l'homotrimère d'hémagglutinine (HA₀)₃ en (HA₁ ; HA₂)₃, permettant son activation (Whittaker, 2001).

Le tropisme du virus pour les cellules du tractus respiratoire pourrait donc s'expliquer par la présence de cette protéase extracellulaire spécifique. L'hémagglutinine reconnaît les acides sialiques présents à la surface des cellules de l'hôte, ce qui entraîne l'adsorption du virus à la surface cellulaire (Skehel and Wiley, 2006). Une fois ce mécanisme réalisé la particule virale doit être déshabillée.

Seconde étape II : Déshabillage et libération des segments ribonucléoprotéiques

Le déshabillage de la particule virale est pH-dépendant. Dans l'endosome, le pH chute à 5 et permet un changement de conformation de l'hémagglutinine (HA₁ ; HA₂)₃. Cette dernière forme alors une structure amphiphile dans la membrane de l'endosome (Skehel and Wiley, 2006), ce qui a pour effet de déclencher la fusion des membranes cellulaires et virales, et donc de libérer dans le cytoplasme le contenu de la particule virale.

Par ailleurs, lors de la chute de pH, les canaux ioniques formés par M2 induisent la dissociation des segments ribonucléoprotéiques de M1 par l'entrée de protons dans la particule virale (Whittaker, 2001). Il y a alors libération des segments ribonucléoprotéiques dans le cytosol.

Troisième étape III : Migration des particules ribonucléoprotéiques vers le noyau

La migration vers le noyau des complexes ribonucléoprotéiques est réalisée grâce à la protéine NP qui recouvre totalement les segments d'ARNs viraux. Les segments d'ARNs interagissent via une séquence NLS (nuclear localisation signal) avec la karyopherine- α et recrutent ensuite la karyopherine- β . Cette dernière permet la translocation nucléaire (Whittaker, 2001).

Quatrième étape : Transcription, Traduction & Réplication

Lors de cette étape, trois types d'ARNs sont synthétisés : les ARNm viraux (vmRNAs), les ARNs viraux génomiques de polarité négative (vRNA (-)) et les ARNs viraux génomiques de polarité positive (vRNA (+)). Lors de leur arrivée dans le noyau, les vRNA (-) contenus dans les segments ribonucléoprotéiques sont transcrits en ARNm positifs associé aux vARN (-) qui joue le rôle d'ARN polymérase.

De plus, cette polymérase est capable de capter les coiffes 5' des ARNs cellulaires, afin de les lier aux vARNs viraux, et d'ajouter à ceux-ci une queue poly-A. Les ARNs viraux ainsi maturés (vmRNAs) sont exportés par les mécanismes cellulaires dans le cytoplasme pour être traduit. Les ARNs positifs non coiffés, non polyadénylés (vRNA (+)) ne sont pas exportés du noyau, mais servent de matrice pour la synthèse de nouveaux brins de vARN (-) génomiques. (Cros and Palese, 2003)

Cinquième étape : Encapsidation & Bourgeonnement

Pour que le virus s'assemble correctement, il faut que tous les composants soient présents à la membrane (HA, NA, M2, M1 et les segments ribonucléoprotéiques). M1 est la protéine la plus abondante de la particule virale. Elle joue un rôle critique dans les processus d'assemblage et de bourgeonnement du virus. M1 lie les segments ribonucléoprotéiques, et forme une coque autour de ceux-ci. M1 interagit aussi avec les protéines d'enveloppe et permet la formation proprement dite de la particule virale (Nayak et al, 2004).

Après formation de la particule virale, le rôle de la neuraminidase est fondamental. La libération des virions nécessite le clivage des acides sialiques par NA : en son absence, les virions restent adsorbés à la cellule qui les produit, du fait de l'interaction entre l'hémagglutinine et les acides sialiques cellulaires. Enfin, rappelons que les virus produits ne sont pas infectieux. Ce n'est que la rencontre avec une exoprotéase au niveau de l'épithélium respiratoire de l'individu nouvellement infecté qui permettra le clivage de l'hémagglutinine, seule la forme clivée étant capable d'induire les phénomènes de fusion membranaire nécessaire à l'infection d'une nouvelle cellule et à l'initiation d'un nouveau cycle. (Skehel and Wiley, 2006).

II. 3. 2. Mécanisme de variation génétique

Les virus grippaux varient selon deux mécanismes : les glissements antigéniques « **antigenic drift** » ou les cassures antigéniques « **antigenic shift** ». Les glissements sont des variations antigéniques discrètes et continues qui ne modifient pas la structure antigénique globale du virus et permettent donc de conserver une immunité partielle à court terme.

- **Les glissements antigéniques**

Sont dus aux mutations qui se produisent au moment de la synthèse des ARN viraux en raison du taux élevé d'erreurs de l'ARN polymérase virale. Pour tenir compte des glissements antigéniques, les vaccins grippaux sont préparés chaque année à partir des souches virales ayant circulé l'année précédente. En février de chaque nouvelle année, pour l'hémisphère nord l'OMS fixe les souches virales qui composeront le vaccin antigrippal de la saison suivante, en fonction des données épidémiologiques résultant de la surveillance des virus influenza circulants.

- **Les cassures antigéniques**

Correspondent à des changements radicaux de la structure de l'hémagglutinine ou de la neuraminidase. Elles résultent soit de réassortiments génétiques survenant entre des virus de sous-types différents, soit du passage direct d'un virus aviaire à l'homme. Les réassortiments génétiques concernent les glycoprotéines de surface, aboutissant au remplacement de l'hémagglutinine ou de la neuraminidase alors que l'antigène ribonucléique de surface, lui, est conservé. Il s'agit donc toujours d'un virus de type A, puisque l'antigène de sous-type est porté par la protéine NP. L'immunité préexistante aux cassures antigéniques est sans effet sur le nouveau virus si bien que les grandes pandémies surviennent suite à ce type d'événement.

En conclusion, l'introduction du virus chez l'homme pourrait se faire selon deux mécanismes : la recombinaison entre le virus A/H5N1 aviaire et un virus grippal humain circulant habituellement (A/H3N2 par exemple) donnant naissance à un nouveau virus ou l'introduction directe (l'humanisation) du virus aviaire A/H5N1. En 1918, l'épidémie de grippe dite « espagnole » était liée à l'humanisation d'un virus aviaire A/H1N1. Des études récentes menées sur des cadavres d'inuits et de norvégiens

conservés dans les sols glacés ont permis de séquencer une partie du génome viral [13]. Ces études montrent que le virus A/H1N1 présentait 10 mutations d'acides aminés qui ne sont pas retrouvées chez les virus aviaires qui circulent habituellement. Il aurait donc suffi de 10 mutations pour que le virus A/H1N1 s'humanise... Certaines de ces mutations ont été retrouvées dans les séquences d'isolats de virus A/H5N1 qui circulent actuellement : 7 mutations sur les 10 rapportées pour le virus A/H1N1.

II. 4. Les hypothèses de transmission du virus

II. 4. 1. Transmission de l'animal a l'animal

II. 4. 1. 1. Transmission de l'oiseau a l'oiseau

Les différentes populations d'oiseaux sauvages, en particulier les espèces aquatiques constituent le réservoir des virus influenza A. Les volailles de basse-cour cour et des élevages de plein air .libres de se déplacer, se retrouvent alors facilement en contact avec des oiseaux sauvages qui viennent partager avec eux l'eau et la nourriture qui leur sont distribuées. La contamination virale se fait alors de ces contacts rapprochés, plutôt par voie aérienne pour les virus influenza aviaire faiblement pathogènes (atteintes des voies respiratoires) et plutôt par voie digestive pour les virus influenza aviaire hautement pathogènes suite à l'ingestion d'eau ou d'aliment par les fientes des oiseaux porteurs asymptomatiques ou malades.

En élevage industriel, les volailles sont plus à l'abri du risque de contamination sauf importation d'œufs ou de poussins contaminés, ou introduction du virus du fait du non respect des consignes de biosécurité .Certains épisodes d'influenza aviaire ont en effet montré que le virus se transmet facilement d'un élevage à un autre non seulement par les transports d'oiseaux mais aussi à travers les activités humaines ;déplacement des personnes avec des chaussures ou des vêtements contaminés, des véhicules, des équipements (cages et matériels) non désinfectés.

La mutation d'une souche d'influenza aviaire faiblement pathogène en souche hautement pathogène et souvent mise en cause, l'apparition d'une souche hautement pathogène faisant suite quelques semaines à quelques mois plus tard à la circulation d'une souche faiblement pathogène.

Par ailleurs, des études montrent que des virus hautement pathogènes peuvent survivent longtemps dans l'environnement; notamment dans l'eau à base température bien que non démontré, se pose la question d'un lien entre cette persistance et une contamination des oiseaux venant fréquenter le point d'eau longtemps après la passage des premiers oiseaux porteurs symptomatiques ou non du virus.

II. 4. 1. 1. Transmission de l'oiseau a d'autres mammifères

Habituellement, les virus grippaux aviaires n'infectent pas l'homme. Cependant, le 20e siècle a connu trois pandémies de grippe, toutes dues à des virus grippaux émergents d'origine aviaire. Les souches virales responsables des pandémies de 1957 et 1968 sont apparues en Asie du sud-est, à l'occasion d'un réassortiment entre des gènes d'origine aviaire et ceux de la souche humaine circulante, responsable des épidémies saisonnières. Il en serait différent pour la souche responsable de la grippe espagnole de 1918 : des études ont suggéré la transmission directe à l'homme d'un virus aviaire avec adaptation chez l'homme ou d'autres mammifères (le porc par exemple qui peut héberger des virus humains et des virus aviaires et servir d'hôte intermédiaire (Taubenberger, Reid et al. 2005).

Depuis 1997, on a régulièrement mis en évidence des cas de contamination humaine directe et indirecte (Capua and Alexander 2002) (Banks, Speidel et al. 1998). Les premières études virologiques menées dans le cadre de l'épidémie de grippe du poulet de Hong Kong, en 1997 (Claas, De et al. 1998), ont clairement établi le passage direct à l'homme du virus A (H5N1), totalement d'origine aviaire.

Chez d'autres mammifères, l'infection naturelle par les virus influenza aviaires est peu connue. Des études antérieures datant des années 70-80 chez le chat, le furet et le porc, ont démontré la capacité des virus d'origine aviaire à se répliquer dans les tissus pulmonaires, sans manifestation de virulence: l'administration intranasale de virus influenza de type A et B est responsable d'une infection asymptomatique, avec sécrétion d'anticorps et présence de virus grippal au niveau des voies respiratoires (Hinshaw et al. 1981).

Par contre, le pouvoir pathogène du virus influenza A (H5N1) est documenté chez le singe (Kuiken et al. 2003), la souris (Bright, Cho et al. 2003), le porc (Choi, Nguyen et

al. 2005), le furet (Govorkova, Rehg et al. 2005) ; ils sont utilisés comme modèles expérimentaux dans l'étude de la pathogénie chez l'homme (Rimmelzwaan, Kuiken et al. 2003). Les félinés étaient jusqu'ici considérés comme résistants aux virus influenza A (Keawcharoen et al. 2004). Les premiers cas connus d'infection naturelle chez le tigre et le léopard datent du début 2004. Ils concernent quatre animaux d'un zoo de Thaïlande chez lesquels le virus influenza A (H5N1) a pu être isolé des tissus pulmonaires. Les séquences génétiques des isolats, ne sont pas significativement différentes de la souche responsable des épizooties concomitantes dans les élevages de volaille (Keawcharoen, Oraveerakul et al. 2004).

En octobre 2004, une seconde flambée de pneumopathies sévères causa la mort de 45 tigres (sur 102 cas officiellement répertoriés (Quirk, 2004) dans un autre zoo de Thaïlande. L'analyse du génome viral de deux isolats révèle une proximité génétique (99,9 à 100%) avec les virus isolés en Asie du sud-est, chez des mammifères (tigres, léopards et hommes) et les volailles infectées. (Thornley, 2004).

De même, des cas mortels d'infection naturelle par le virus A (H5N1) ont été reportés à plusieurs reprises chez des chats domestiques, pendant les épizooties de grippe aviaire dans le sud-est asiatique, et plus récemment en février 2006 en Allemagne et mars 2006 en Autriche, enfin, chez la fouine en mars 2006, en Allemagne, pays indemne d'épizootie aviaire. L'infection expérimentale par inoculation intratrachéale d'une souche virale prélevée chez un patient décédé de grippe aviaire au Vietnam (A/Vietnam/1194/04) ou par ingestion de viande de poulet infectée par ce même virus, provoque une pneumopathie sévère voire mortelle, une excrétion du virus au niveau des voies respiratoires, la contamination des chats sentinelles qui présentent le même tableau clinique (Kuiken, Rimmelzwaan et al. 2004) (Enserink and Kaiser 2004).

II. 4. 2. Transmission de l'animal à l'homme

II. 4. 2. 1. Les mécanismes de variations antigéniques

L'épidémiologie du virus de la grippe s'explique par ces grandes capacités de variations génétiques, communes à de nombreux virus à ARN. Ces variations peuvent toucher plus particulièrement l'hémagglutinine mais également la neuraminidase, protéines porteuses des propriétés antigéniques virales, et sont alors responsables du

déclenchement d'une épidémie. Deux grands mécanismes sont à l'origine de ces modifications génétiques (Anonymous, 2001)

Glissement antigénique

La dérive génétique est la conséquence du caractère peu fidèle de l'enzyme ARN polymérase, ARN dépendante dont les erreurs de lecture commises au cours de la réplication virale ne sont pas réparées ; elle résulte également de la pression de sélection exercée par les anticorps neutralisants sur les sites antigéniques de l'HA (Al Faress, Cartet et al. 2005). Ces erreurs aboutissent à des mutations ponctuelles au niveau des bases nucléotidiques des gènes viraux et par conséquent à des modifications au niveau des protéines pour lesquelles ils codent.

Ces variations antigéniques sont mineures, surviennent environ tous les deux à trois ans et apparaissent essentiellement pour l'hémagglutinine et à moindre titre pour la neuraminidase. Tous les gènes codant pour les autres protéines virales peuvent à priori subir des mutations, dans la limite où les protéines codées par ces gènes conservent des fonctions compatibles avec la réplication virales

Le glissement antigénique concerne un sous-type, pour lequel apparaissent des variants successifs qui diffèrent progressivement de la souche d'origine. Il concourt à l'apparition d'épidémies annuelles limitées en raison de l'échappement partiel du virus à la réponse immunitaire de l'hôte. Il apparaît que chaque nouveau variant de virus grippal A, capable de réinfecter un individu préalablement exposé, présente au moins quatre substitutions d'acides aminés au niveau d'au moins deux sites antigéniques de l'hémagglutinine.

L'étude de l'évolution génétique de l'hémagglutinine des virus grippaux humains A (H1N1) et A (H1N2), isolés dans le sud de la France au cours des hivers 2001 à 2004, met en évidence 28 substitutions d'acides aminés au niveau de la région HA1 des virus A (H1N1) ou A (H1N2) exclusivement, voire des deux. Par ailleurs, neuf isolats A (H1N2) présentent une substitution de l'acide aminé en position 90 ; il en résulte l'introduction d'un nouveau site de glycosylation adjacent au site antigénique E de HA, et la possibilité d'une modification de l'antigénicité du virus A (H1N2) (Al Faress, Cartet et al. 2005).

Le taux d'évolution des virus influenza aviaires est beaucoup plus important chez les volailles que chez l'hôte naturel, représenté par les oiseaux sauvages (Suarez, Van et al. 2000). Les erreurs dans les gènes codant la neuraminidase et l'hémagglutinine sont les plus fréquentes.

La cassure antigénique

Elle est rendue possible par le caractère segmenté du génome des virus grippaux et constitue le second mécanisme de variation antigénique. Elle correspond au remplacement complet d'un ou plusieurs gènes d'une souche virale par un gène équivalent d'une autre souche virale. Ce réassortiment génétique peut conduire à l'apparition de nouveaux sous-types de virus et être à l'origine de pandémies de grippe : la grippe asiatique en 1957 et la grippe de Hong Kong en 1968 (Laver and Garman 2002).

Le virus de la grippe asiatique est issu du réassortiment entre les gènes PB1, HA et NA de la souche aviaire A (H2N2) et des cinq autres gènes du virus grippal humain saisonnier A (H1N1) ; le virus de la grippe de Hong Kong possède les gènes HA et PB1 de virus aviaire A (H3) et les six autres gènes du virus grippal humain circulant A (H2N2) ; ces réassortiments génétiques ont permis l'émergence des sous-types H2N2 et H3N2 respectivement (Russell and Webster 2005) (Kawaoka, Krauss et al. 1989).

L'analyse phylogénétique des huit segments du génome des virus humains A (H2N2), isolés entre 1957 et 1968 et des virus humains A (H3N2) isolés entre 1968 et 1972 montre que le sous-type A (H2N2) continue de circuler après 1968 et l'émergence des virus A (H3N2) chez l'homme est associée à de multiples réassortiments qui contribuent à leur diversité génétique (Lindstrom, Cox et al. 2004).

Depuis 1977, les souches circulant dans la population humaine mondiale sont de sous-types A (H1N1) essentiellement, virus réapparu à l'occasion de la « grippe russe », et de type A (H3N2). Cette situation est propice aux réassortiments génétiques en cas d'infection concomitante par les deux virus. En 1983, un premier et unique cas d'infection par un virus réassorti A (H1N2) est diagnostiqué sur un prélèvement pharyngé chez un patient coinfected par les virus A (H1N1) et A (H3N2).

Durant la saison grippale 2000-2001, des virus réassortis A (H1N2) ont été isolés sur tous les continents, le virus s'étant propagé d'Asie du sud vers l'Afrique, l'Europe et l'Amérique du nord. Les études virologiques ont démontré la proximité antigénique et génétique d'une part, de l'hémagglutinine du virus réassorti A (H1N2) avec celle de la souche vaccinale actuelle A (H1N1), et de la neuraminidase de A (H1N2) avec celle de la souche prototype A (H3N2) d'autre part. Les six autres gènes internes sont issus d'un virus A (H3N2) (Lindstrom et al. 2004)

En conclusion, l'introduction du virus chez l'homme pourrait se faire selon deux mécanismes : la recombinaison entre le virus A/H5N1 aviaire et un virus grippal humain circulant habituellement (A/H3N2 par exemple) donnant naissance à un nouveau virus ou l'introduction directe (l'humanisation) du virus aviaire A/H5N1. En 1918, l'épidémie de grippe dite « espagnole » était liée à l'humanisation d'un virus aviaire A/H1N1. Des études récentes menées sur des cadavres de norvégiens conservés dans les sols glacés ont permis de séquencer une partie du génome viral. Ces études montrent que le virus A/H1N1 présentait 10 mutations d'acides aminés qui ne sont pas retrouvées chez les virus aviaires qui circulent habituellement. Il aurait donc suffi de 10 mutations pour que le virus A/H1N1 s'humanise... Certaines de ces mutations ont été retrouvées dans les séquences d'isolats de virus A/H5N1 qui circulent actuellement : 7 mutations sur les 10 rapportées pour le virus A/H1N1.

La menace d'une pandémie grippale humaine existe. Pour l'instant, le virus H5N1 ne semble pas avoir de « potentiel pandémique » chez l'homme...Mais des modifications génétiques peuvent changer l'épidémiologie de ce virus. D'autres virus du groupe A inattendus peuvent émerger exemples des cas des virus H1N1 observés au Mexique, aux Etats-Unis et en Europe.

I. 1. Historique et répartition géographique

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. Depuis lors, trois pandémies en moyenne se sont produites tous les siècles à intervalles de 10 à 50 ans.

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.

La grippe de 1918 appelée grippe « espagnole », a 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.

1957–1958

La pandémie qui a débuté en 1957 était due à un virus moins virulent que celui de 1918. La virologie moderne était née et les connaissances sur les virus grippaux progressaient rapidement. Des vaccins mis sur le marché 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.

1968–1969

La pandémie qui a démarré en 1968 a été moins prononcée encore que celle de 1957. Il a rapidement été établi qu'il s'agissait d'un nouveau sous-type du virus. Ce dernier s'était dispersé à partir d'un foyer situé dans la Chine continentale.

L'hégémonie des autres souches de grippe aviaire coïncide avec celle du virus H5N1 (ANNEXE I). Les spécialistes en ont déduit que c'est l'évolution de la science qui a conduit à ces découvertes et non la montée subite de ces virus hautement pathogènes existant, depuis bien plus longtemps.

Le virus réapparaît en 1997 en Chine. Dès lors, les épizooties de grippe à virus H5N1 se sont réellement multipliées. Une nouvelle souche est apparue, notamment dans toute l'Asie entre 2002 et 2005, mais aussi partout dans le monde, des oiseaux morts contaminés par H5N1 ont été retrouvés dans toute l'Asie (Inde, Chine, Cambodge, Indonésie, etc...), en Europe (Turquie, Roumanie, Géorgie, mais aussi, France, Suisse Espagne, Ecosse,...) et en Afrique (Egypte, Nigeria, Côte d'Ivoire,...) (OMS, 2007).

Fin 2006, les épizooties semblent prendre fin mais le manque d'informations dans certains pays pauvres d'Orient et de Moyen-Orient ne permet pas d'affirmer cette hypothèse.

I. 2. La Maladie Animale

I. 2. 1. Epidémiologie

Toutes les espèces aviaires domestiques ou sauvages (en particulier les oiseaux migrateurs de la famille des Anatidés) peuvent être infectées par les virus influenza. Il s'agit le plus souvent d'infections inapparentes, néanmoins des formes cliniques peuvent être observées, en particulier chez les espèces domestiques comme la dinde et la poule, qui sont les plus fréquemment affectées, plus rarement le faisan, la caille ou la pintade. Le canard domestique semble très résistant à la maladie.

Certains des virus isolés chez les oiseaux sont susceptibles d'infecter le porc, le cheval ou l'homme.

Sont également sensibles aux virus grippaux d'autres mammifères tels les mustélidés (furet, vison), les ruminants, les carnivores domestiques (notamment chiens et chats) mais à moindre degré, les pinnipèdes, les cétacés, les primates non humains, et les chiroptères.

Les populations des espèces de l'avifaune sauvage (notamment les anatidés sauvages) constituent avec le porc, le principal réservoir des virus grippaux. Mais toutes les espèces sensibles peuvent éventuellement jouer le rôle de réservoir et donc entretenir des souches non pathogènes qui, à la suite d'une mutation ou d'une recombinaison (infection mixte) peuvent devenir pathogènes pour les volailles domestiques.

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 (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).

Jusqu'à présent, il n'y a aucun 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.

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

I. 2. 2. Expression Clinique

Lors de l'infection naturelle chez les poules et les dindes, la maladie observée varie considérablement mais trois formes cliniques prédominent:

- ◆ **Influenza très pathogène:** mortalité très élevée (jusqu'à 100%) associée aux signes cliniques décrits pour la "peste aviaire": détresse respiratoire, larmoiement, sinusite, œdème de la tête, cyanose de la crête et des barbillons, diarrhée. Chez certains oiseaux, principalement les plus jeunes, mort soudaine sans signes cliniques prémonitoires.
- ◆ **Influenza modérément pathogène:** morbidité élevée, troubles respiratoires, chute brutale ou arrêt de la ponte, dépression, aérosacculite, et mortalité exagérée pouvant atteindre 50 à 70%.
- ◆ **Influenza peu pathogène:** infections inapparentes, légers troubles respiratoires, diminution de la ponte

Lors de l'infection expérimentale pratiquée au laboratoire, les virus influenza ont été aisément classés en deux groupes. Les virus isolés de volailles atteintes de formes cliniques d'influenza très pathogène (groupe **a**) sont tous très virulents tandis que ceux isolés de formes cliniques moins graves (groupes **b** et **c**) ne sont pas pathogènes dans les conditions du laboratoire.

Cette observation permet de poser l'hypothèse que les cas cliniques d'influenza modérément pathogène proviennent de l'infection des volailles par des souches peu virulentes d'influenza, la maladie résultant alors d'une infection concomitante par d'autres agents pathogènes ou de conditions d'élevage défavorables. Parmi ces différents facteurs aggravants:

- ◆ **Les infections concomitantes** par des virus tels que celui de la maladie de Newcastle, des bactéries (*E.coli*, *Pasteurella*, *Staphylocoques*) ou des mycoplasmes.
- ◆ **L'utilisation de vaccins à virus vivants** atténués administrés pour prévenir d'autres maladies virales. Ces vaccins peuvent induire un stress et augmenter ainsi la sensibilité des volailles à l'infection par des virus influenza.
- ◆ **La mise en place de troupeaux particulièrement importants** de volailles et une densité d'élevage trop élevée peuvent engendrer une contamination continue par des virus influenza.
- ◆ **Les stress** dus à l'environnement et notamment les changements brutaux de température et d'humidité.
- ◆ **Une déficience du système immunitaire** de l'hôte, notamment suite à une infection par le virus de la maladie de Gumboro, de l'anémie infectieuse ou de la réticulo-endothéliose.

L'aspect lésionnel de cette pathologie est variable et dépend de la virulence de la souche virale infectante. Les lésions suivantes sont observées pour les trois formes cliniques précédemment décrites:

- ◆ **Influenza très pathogène:** cyanose et œdème de la tête, présence de vésicules et d'ulcérations sur la crête, œdème des pattes, pétéchies sur la graisse abdominale, les surfaces muqueuses et sereuses.
- ◆ **Influenza modérément pathogène:** lésions congestives, hémorragiques, transsudatives et nécrotiques d'importance variable et résultant de la destruction de vaisseaux sanguins sont observées dans divers organes. Des exsudats fibrineux sont observés dans les sacs aériens, dans le péricarde, la cavité péritonéale et l'oviducte. Chez les canards et la dinde, on remarque souvent de la sinusite. Des petits foyers de nécrose sont couramment observés au niveau de la peau, de la crête et des barbillons ou du foie, des reins, de la rate et des poumons.
- ◆ **Influenza peu pathogène:** on remarque une inflammation légère à modérée des voies respiratoires (sinus, trachée, sacs aériens) et de la conjonctivite. Chez les poules pondeuses, l'ovaire et l'oviducte sont souvent impliqués.

I. 3. La Maladie Humaine

I. 3. 1. Epidémiologie

L'infection humaine causée par les virus H5N1 demeure un événement plutôt rare. Un contact direct avec la volaille infectée ou des surfaces/objets contaminés par les excréments est considéré comme la principale voie de transmission de l'infection humaine. L'exposition est la plus probable lors de l'abattage, le déplumage, le dépeçage et la préparation de la volaille pour la consommation.

Il n'existe aucune évidence suggérant que le virus de l'influenza aviaire puisse être transmis par la consommation de volaille et des produits de volaille lorsqu'on respecte les précautions normales reliées à la conservation, la manipulation et la préparation des aliments. Les températures à l'intérieur des poulets entiers devraient atteindre 85°C et pour les morceaux de poulet, une température de 74°C; les œufs devraient être cuits jusqu'à ce que le jaune ne coule plus.

La présence de la souche asiatique du virus de l'influenza aviaire H5N1 chez les oiseaux sauvages et chez la volaille a été confirmée dans plusieurs pays des régions suivantes: de l'Asie, de l'Europe, de l'Afrique et du Moyen Orient (ANNEXE II). Même si ceci démontre la propagation géographique rapide et continue du virus, l'information reçue à ce jour nous montre que le plus grand risque chez les humains survient lorsque le virus s'installe dans les petites basses-cours familiales favorisant ainsi le contact aux humains, le risque d'exposition et la manifestation de l'infection. A ce jour, presque tous les cas humains ont été liés à un contact étroit avec des volailles domestiques infectées.

Selon l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), le risque de contamination de l'homme par ingestion de viandes infectées est considéré comme faible voire négligeable. A l'heure actuelle, le contact avec des volatiles infectés et avec leurs fientes (ou la poussière et le sol contaminés par les déjections) constitue les principales possibilités d'infection.(AFSSA, 2002)

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dans la plupart des cas humains décrits en Asie, la contamination a pour origine des contacts avec des animaux malades ou morts, ou avec leurs déjections. En outre, il n'est pas inutile de préciser qu'aucun cas

de contamination humain, par des oiseaux sauvages, n'a été enregistré jusqu'à présent. (OMS, 2008)

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. 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.

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

Dans un contexte d'épizootie, les professionnels les plus exposés aux matières virulentes sont :

- ◆ Les éleveurs et leur famille ;
- ◆ Les techniciens de coopérative et les vétérinaires avicoles (salariés ou libéraux) ;
- ◆ Les techniciens et vétérinaires des services du Ministère de l'agriculture ;
- ◆ L'équipe de dépeuplement (personnel qui, dans le poulailler, ramasse les volailles vivantes contaminées ou mortes après l'euthanasie et les morts suite à la maladie) ;
- ◆ L'équipe d'euthanasie (personnel qui manipule le matériel spécifique à l'euthanasie) ;
- ◆ L'équipe de nettoyage et de désinfection (personnel spécialisé dans le dépoussiérage, le nettoyage et la désinfection des élevages) ;
- ◆ Les équipes d'intervention et de ramassage des cadavres / équarrisseurs ;
- ◆ Le personnel technique des laboratoires de diagnostic et de recherche vétérinaires (autopsie, prélèvements, expérimentation).

I. 3. 2. Expression Clinique

La durée d'incubation de l'influenza aviaire du virus H5N1 pourrait être plus longue que la grippe saisonnière normale. Les données actuelles indiquent qu'elle se situe entre 2 à 8 jours et peut même atteindre éventuellement 17 jours. Toutefois, les possibilités d'expositions multiples au virus font qu'il est difficile de l'établir avec précision. L'OMS recommande actuellement de partir du principe d'une durée d'incubation de 7 jours (AFSSA, 2002)

Les symptômes initiaux comportent une forte fièvre, normalement au-dessus de 38 °C, et un syndrome grippal. On a également signalé dans les symptômes précoces des diarrhées, des vomissements, des douleurs abdominales et thoraciques ainsi que des saignements du nez et des gencives pour certains patients. La diarrhée aqueuse sans présence de sang semble être plus courante avec le virus H5N1 qu'avec la grippe saisonnière normale. La gamme des symptômes cliniques pourrait toutefois être plus large et certains patients confirmés n'ont pas présenté de symptômes respiratoires (Beigel, Farrar et al. 2005). Pour deux patients du sud du Viet Nam, le diagnostic clinique a été une encéphalite aiguë et aucun signe respiratoire. Dans un autre cas, en Thaïlande, le patient avait de la fièvre et de la diarrhée, mais pas de symptômes respiratoires. Tous trois avaient des antécédents récents d'exposition directe à des volailles infectées. (OMS, 2008)

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 crépitements.

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)

Au Vietnam, des 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 (Oraveerakul et al. 2004), son neurotropisme a été démontré expérimentalement chez la souris (Tanaka, Park et al. 2003). Il est donc important, pour faire le diagnostic, de ne pas se focaliser sur la présence ou non de manifestations respiratoires.

L'existence de formes asymptomatiques et de formes pauci-symptomatiques 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) (Bridges, Lim et al. 2002).

Dans les formes graves des infections à virus grippaux A (H5N1). Des signes para-cliniques sont observés incluant des signes biologiques et des signes radiographiques :

- ◆ **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 (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 (Ungchusak et al. 2005).

I. 4. Les Méthodes de diagnostic

Bien que les signes cliniques et les lésions observées puissent suggérer une infection à virus influenza, le diagnostic doit toujours être confirmé par l'isolement et la caractérisation du virus. Tous les virus influenza haggglutinent les globules rouges de volaille et la plupart se multiplient facilement dans la cavité allantoïde d'œufs embryonnés.

Les virus influenza sont isolés par inoculation, dans la cavité allantoïde d'œufs embryonnés âgés de 9 à 11 jours, de différents prélèvements tels que fèces (contenu intestinal), trachée, poumons, sacs aériens, rate, cerveau, foie, cœur et sang prélevés chez les volailles mortes. Chez les volailles vivantes, des écouvillonnages de cloaque et de trachée peuvent être analysés.

Les œufs inoculés sont incubés pendant 7 jours maximum puis tués. Le liquide allantoïde des œufs morts ou tués est ensuite testé en présence de globules rouges à 1 % afin de rechercher la présence d'hémagglutinine. En cas de réaction positive, il est nécessaire d'identifier l'agent hémagglutinant car l'hémagglutination peut résulter de la présence de bactéries ou d'autres virus (*Orthomyxovirus* et *Paramyxovirus*).

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

Le pouvoir pathogène de tout virus influenza isolé doit nécessairement être évalué soit par des tests "*in vivo*" soit par des tests "*in vitro*".

- ◆ **Tests *in vivo*:** L'index de pathogénicité par voie intraveineuse (IPIV) est utilisé par de nombreux auteurs pour mesurer la pathogénicité des virus influenza. Tout virus dont l'IPIV est égal ou supérieur à 1.25 est considéré comme très pathogène. Il existe d'autres tests par voies intra cérébrale ou intra péritonéale.
- ◆ **Test *in vitro*:** La pathogénicité des virus influenza est directement corrélée au clivage de leur glycoprotéine HA par des protéases cellulaires. L'hémagglutinine des souches pathogènes est clivée par une protéase présente dans tous les types cellulaires alors que celle des souches non pathogènes ne l'est qu'en présence de trypsine dans les cellules épithéliales. Un test de formation de plages de lyse en présence et en absence de trypsine permet un typage rapide des souches sur culture de fibroblastes d'embryon de poulet.

La présence de virus influenza peut être confirmée par transcription inverse suivie d'amplification par la technique PCR (RT-PCR) en utilisant des amorces spécifiques de la

région conservée du gène de la nucléoprotéine. La même technique permet l'identification de virus de types H5 ou H7 si l'on utilise des amorces spécifiques des régions conservées des gènes H5 et H7.

La RT-PCR pratiquée directement sur les organes suspects est un test diagnostic rapide (quelques heures) qui peut renforcer une suspicion (signes cliniques, mortalités) mais doit être confirmé par l'isolement viral, seul test reconnu par l'UE. Le virus doit ensuite être typé comme H5 ou 7 et sa virulence déterminée (soit par inoculation à des poulets (IPIV), soit par séquençage du site de clivage de la protéine H (résidus basiques).

Le séquençage du site de clivage de l'hémagglutinine virale est une alternative d'avenir car il permet de déterminer rapidement la pathogénicité des virus isolés et évite l'utilisation d'animaux pour l'inoculation.

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

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.

I. 5. Prophylaxie

Seules les complications bactériennes observées chez les animaux infectés par des souches peu pathogènes peuvent être traitées aux antibiotiques.

Les troupeaux contaminés doivent être détruits et toutes les mesures de police sanitaire prévues en cas de maladie contagieuse légale doivent être appliquées, même si le virus H5 ou H7 isolé se révèle peu pathogène dans les épreuves de laboratoire.

En effet ces virus peuvent acquérir le caractère très pathogène par passages successifs sur des volailles sensibles. Des mutations dans la séquence du site de clivage

d'un virus H5 initialement peu pathogène sont ainsi apparues récemment au Mexique déclenchant une épizootie particulièrement meurtrière.

Il est possible de vacciner les volailles contre les infections à virus influenza. Cependant, l'extrême diversité des sérotypes complique considérablement cette vaccination. Deux stratégies différentes ont été utilisées avec succès aux Etats-Unis pour pallier aux variations antigéniques de l'hémagglutinine virale:

- ◆ Des vaccins autologues ont été préparés à partir de virus isolé de volailles malades (Bahl et al, 1979).
- ◆ Des stocks de vaccins ont été constitués pour chaque sous-type d'hémagglutinine.

La neuraminidase virale étant immunogène, des vaccins basés sur cette protéine ont été développés. Leur utilisation permettrait la différenciation de volailles infectées ou vaccinées par un simple examen sérologique effectué par inhibition de l'hémagglutination.

Les vaccins utilisés contre l'influenza aviaire sont généralement des vaccins à virus inactivés. Des vaccins vivants préparés à partir de souches non pathogènes ne devraient pas être utilisés car ces virus étant transmissibles, ils pourraient contaminer des volailles non vaccinées, d'autres animaux et même l'homme. De plus, des phénomènes de recombinaison virale et de réversion de virulence pourraient être observés.

Des virus recombinants de la variole aviaire exprimant l'hémagglutinine de virus influenza ont été développés dans différents laboratoires. Ces virus recombinants protègent les volailles lors d'infections expérimentales. La vaccination par plasmide nu (DNA vaccination) pourrait également se révéler être une alternative valable. Des résultats encourageants ont été obtenus avec un plasmide contenant le gène codant pour la protéine H (Robinson et al, 1993 ; Fynan et al, 1993).

I.6. TRAITEMENT:

- Le traitement antiviral recommandé est l'Oseltamivir.
- L'association : Oseltamivir et amantadines (Amantadine et Ramantadines) est permise en cas de souche sensible.
- Le traitement antibiotique est administré en cas de pneumonie.

- Les corticoïdes sont en principe contre indiqués, SAUF s'il y a une défaillance multi viscérale. Dans ce cas il faut utiliser l'hydrocortisone.
- La ventilation mécanique peut s'imposer, il faut éviter le barotraumatisme on donnant des faibles pressions de ventilation. L'oxygénothérapie.
- Les Immunoglobulines en IV.

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 de type A.

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.

La menace d'une pandémie grippale humaine existe, pour l'instant le virus H5N1 ne semble pas avoir de potentiel pandémique chez l'homme...Mais des modifications génétiques peuvent changer l'épidémiologie de ce virus.

D'autres virus du groupe « A » inattendues peuvent émerger, exemple des virus H1N1 observé au Mexique, au États-Unis et en Europe.

Nous aurions du tirer des leçons des expériences que nous avons vécues avec la pandémie précédente, de toute évidence nous ne l'avons pas fait.

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 BIBLIOGRAPHIQUES

1. AFSSA du 10 juillet 2002 sur "le risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaries" Sur le site Internet <http://www.afssa.fr/dossiers> - rubrique "autres dossiers".
2. Al Faress S, Cartet G, Ferraris O, Norder H, Valette M and Lina B (2005). "Divergent genetic evolution of hemagglutinin in influenza A H1N1 and A H1N2 subtypes isolated in the south-France since the winter of 2001-2002." *J Clin Virol* 33(3): 230-6.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bougueremouh 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
 11. Bright RA, Cho DS, Rowe T and Katz JM (2003). "Mechanisms of pathogenicity of influenza A (H5N1) viruses in mice." *Avian Dis* 47(3 Suppl): 1131-4.
 12. Capua I and Alexander DJ (2002). "Avian influenza and human health." *Acta tropica* 83(1): 1-6.
 13. 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.
 14. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, Webby RJ, Puthavathana P, Buranathal C, Chaisingh A, Auewarakul P, Hanh NT, Ma SK, Hui PY, Guan Y, Peiris JS and Webster RG (2005). "Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004." *J Virol* 79(16): 10821-5.
 15. 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, Chokephaibulkit K, Apisarnthanarak A and Dowell SF (2005). "Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004." *Emerg Infect Dis* 11(2): 201-9.
 16. Claas ECJ, De JJC, Van BR, Rimmelzwaan GF and Osterhaus ADME (1998). "Human influenza virus A/HongKong/156/97 (H5N1) infection." *Vaccine* 16(9-10): 977-978.
 17. 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.
 18. 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.

19. De 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.
20. Direction générale de la santé / Bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale Version du 28 janvier 2004
21. 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.
22. Enserink M and Kaiser J (2004). "Virology. Avian flu finds new mammal hosts." *Science* 305(5689): 1385.
23. 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.
24. Hinshaw VS, Webster RG, Easterday BC and Bean WJ, Jr. (1981). "Replication of avian influenza A viruses in mammals." *Infect Immun* 34(2): 354-61.
25. 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.
26. 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.
27. Kawaoka Y, Krauss S and Webster RG (1989). "Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics." *Journal of Virology* 63(11): 4603-4608.
28. 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.

29. 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.
30. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R and Osterhaus A (2004). "Avian H5N1 influenza in cats." *Science* 306(5694): 241.
31. 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* 40(3): 304-10.
32. Laver G and Garman E (2002). "Pandemic influenza: its origin and control." *Microbes and infection* 4(13): 1309-1316.
33. Lindstrom SE, Cox NJ and Klimov A (2004). "Genetic analysis of human H2N2 and early H3N2 influenza viruses, 1957-1972: evidence for genetic divergence and multiple reassortment events." *Virology* 328(1): 101-19.
34. 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.
35. Ng EK, Cheng PK, Ng AY, Hoang TL and Lim WW (2005). "Influenza A H5N1 detection." *Emerg Infect Dis* 11(8): 1303-5.
36. Noah DL and Krug RM (2005). "Influenza virus virulence and its molecular determinants." *Adv Virus Res* 65: 121-45.
37. OMS (2004). "Exposures that may have put a person at risk of becoming infected with influenza A(H5N1)." Organisation Mondiale de la Santé.
38. OMS (2005). "Recommended laboratory tests to identify avian influenza A virus in specimens from humans." Organisation Mondiale de la Santé.
39. OMS (2006). "Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO." Organisation Mondiale de la Santé.
40. 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.
41. Playford EG and Dwyer DE (2002). "Laboratory diagnosis of influenza virus infection." *Pathology : (Sydney)* 34(2): 115-125.

42. 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.
43. Quirk M (2004). "Zoo tigers succumb to avian influenza." *Lancet Infect Dis* 4(12): 716.
44. Rimmelzwaan GF, Kuiken T, van Amerongen G, Bestebroer TM, Fouchier RA and Osterhaus AD (2003). "A primate model to study the pathogenesis of influenza A (H5N1) virus infection." *Avian Dis* 47(3 Suppl): 931-3.
45. Rowe T, Abernathy RA, Hu-Primmer J, Thompson WW, Lu X, Lim W, Fukuda K, Cox NJ and Katz JM (1999). "Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays." *J Clin Microbiol* 37(4): 937-43.
46. Rowe T, Cho DS, Bright RA, Zitzow LA and Katz JM (2003). "Neurological manifestations of avian influenza viruses in mammals." *Avian Dis* 47(3 Suppl): 1122-6.
47. Russell CJ and Webster RG (2005). "The genesis of a pandemic influenza virus." *Cell* 123(3): 368-71.
48. 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.
49. Suarez DL, Van RK and Pensaert M (2000). "Evolution of avian influenza viruses." *Veterinary microbiology: (Amsterdam)* 74(1-2): 15-27.
50. 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.
51. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE and Fanning TG (1997). "Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus." *Science : (Washington, D.C.)* 275(5307): 1793-1796.
52. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G and Fanning TG (2005). "Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes." *Nature* 437(7060): 889-93.
53. Thornley M (2004). "Avian influenza ravages Thai tigers." *Aust Vet J* 82(11): 652.

54. 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
55. Xu X, Lindstrom SE, Shaw MW, Smith CB, Hall HE, Mungall BA, Subbarao K, Cox NJ and Klimov A (2004). "Reassortment and evolution of current human influenza A and B viruses." *Virus Res* 103(1-2): 55-60.
56. ZONE GRIPPE AVIAIRE ET PORCINE > VOIES SCIENTIFIQUES Grippe aviaire
- Actualités et transmission chez l'homme.

ANNEXE I :

Historique et répartition géographique des virus Influenza de type A dans le monde

Année	Lieu	Formules antigéniques
1959	Ecosse	H5N1
1961	Afrique du Sud	H5N3
1963	Angleterre	H7N3
1966	Canada	H5N9
1975	Australie	H7N7
1979	Angleterre	H7N7
1983 à 1984	Etats-Unis	H5N2
1983	Irlande	H5N8
1985	Australie	H7N7
1991	Angleterre	H5N1
1992	Australie	H7N4
1994	Australie	H7N3
1994 à 1996	Mexique	H5N2
1995	Pakistan	H7N3
1997	Australie	H7N4
1997	Italie	H5N2
1997	Hong-Kong	H5N1
1997 à 2005	Chine	H5N1
1999 à 2002	Italie	H7N1 et H7N3
2002	Hong-Kong	H5N1
2002	Chili	H7N3
2003	Pays-Bas	H7N7
2003 à 2005	Asie	H5N1
2004	Pakistan	H7N3
2004	Etats-Unis	H5N2
2004	Canada	H7N3
2004	Afrique du Sud	H5N2
2009	Mexique, Etats-Unis, Europe, Japon	H1N1

ANNEXE II :

Nombre de cas humains (décès) de l'influenza A/H5N1

Pays	Total cumulatif des cas (décès) (2003 à ce jour)	Cas les plus récents (décès) (1^{er} septembre 2008 à ce jour)	Date la plus récente d'apparition des symptômes (connue ou estimée)
Azerbaïdjan	8 (5)	0(0)	11-mars-2006
Bangladesh	1(0)	0(0)	27-janvier-2008
Cambodge	8(7)	1(0)	28-novembre-2007
Chine	38(25)	8(5)	23-janvier-2009
Djibouti	1(0)	0(0)	23-avril-2006
Égypte	78(27)	27(5)	30-mai-2009
Indonésie	141(115)	6(5)	23-décembre -2008
Irak	3(2)	0 (0)	15-mars-2006
RDP lao	2(2)	0 (0)	26-février-2007
Myanmar	1(0)	0 (0)	21-novembre-2007
Nigeria	1(1)	0 (0)	16-janvier-2007
Pakistan	3(1)	0 (0)	21-novembre-2007
Thaïlande	25(17)	0 (0)	24-juillet-2006
Turquie	12(4)	0 (0)	5-janvier-2006
Viêt-Nam	111(56)	5(4)	16-avril-2009
Total	433(262)	47(19)	30-mai-2009

RESUME :

Le H5N1 est un virus influenza responsable de maladies chez les oiseaux et les mammifères, l'épizootie actuelle c'est-à-dire l'épidémie animale dure depuis 2003.

Le H5N1 peut être à l'origine de grippe aviaire chez l'homme, c'est une maladie peu transmissible néanmoins elle peut être grave voir mortelle ; ce qui justifie pleinement les mesures de prévention prise partout dans le monde.

L'extension de l'IAHP H5N1 est une question d'intérêt public et suscite un intérêt grandissant des médias. Et pourtant, on constate une méconnaissance très répandue de la question, en particulier sur les différentes voies qu'emprunte le virus pour s'étendre.

Cette désinformation a conduit à en rendre les oiseaux sauvages responsables, ce qui se traduit par une pression politique en faveur de mesures déraisonnables et disproportionnées telles que l'abattage systématique ou le harcèlement des oiseaux sauvages et la destruction des habitats humides. Or, d'autres modes de transmission, comme le commerce de la volaille et des produits à base de volailles, le commerce des oiseaux d'ornements et les déplacements humain peuvent jouer un rôle bien plus significatif dans la diffusion de l'IAHP H5N1.

Dans certains cas, ces modes de transmission ont été sous-estimés et ne suscitent pas un intérêt suffisant des médias. Il est donc nécessaire de présenter une vision exacte et équilibrée des choses, en mettant en évidence l'existence d'un certain nombre de facteurs dont l'importance relative peut changer en fonction de la zone ou de la flambée en question.

ملخص

H5N1 هو فيروس الأنفلونزا المسؤولة عن المرض في الطيور والثدييات ، وتقسي الأوبئة الحيوانية أي يستمر منذ عام 2003.

يمكن أن تسبب فيروس H5N1 لأنفلونزا الطيور في البشر هو انتقال المرض، ولكن تذكر أنه قد يكون خطيرا أو حتى الوفاة، والتي تبرر تماما التدابير المتخذة في مختلف أنحاء العالم.

انتشار أنفلونزا الطيور H5N1 هي مسألة تتعلق بالمصلحة العامة وبثير اهتمام متزايد في وسائل الإعلام. لا يزال هناك عدم الإجابة على السؤال، وخصوصا على مسارات مختلفة من خلالها الفيروس في الانتشار.

هذه معلومات خاطئة أدت إلى جعل الطيور البرية مسؤولة ، الذي يترجم في لضغوط سياسية من غير المعقول وغير متناسب من إجراءات مثل اعدام الدجاج أو مضايقة من الطيور البرية والأراضي الرطبة وتدمير الموائل. ومع ذلك ، وغيرها من وسائط نقل ، مثل الاتجار في الدواجن ومنتجات الدواجن ، والتجارة في الزينة والطيور والإنسان الحركات قد تضطلع بدور أكثر أهمية في انتشار أنفلونزا الطيور H5N1.

في بعض الحالات، وهذه وسائط نقل وجرى التقليل من لا تولد ما يكفي من الاهتمام من وسائل الإعلام. لذلك من الضروري تقديم صورة دقيقة ومتوازنة للأمور، وتبسيط الضوء على وجود عدد من العوامل من الأهمية النسبية التي يمكن أن تتغير تبعا للمنطقة أو اندلاع المعنية.

SUMMARY:

H5N1 is an influenza virus responsible form disease in birds and mammals, the current outbreak i.e. the animal epidemic lasted since 2003.

H5N1 can cause avian influenza in humans. It is a transmissible disease, however it can be very serious or even fatal, which fully justifies the preventive measures taken throughout the world.

The spread of HPAI H5N1 is a matter of public interest and raises a growing interest in the media. Yet, there is widespread ignorance of the issue, particularly on the different routes through which the virus to spread.

This misinformation has led to wild birds make responsible, which lead into a political pressure for unreasonable and disproportionate measures such as culling or harassment of wild birds and destruction of wetland habitats. However, other modes of transmission, such as the business of poultry and poultry products, trade in ornamental birds and human movements, may well play a more significant role in the spread of HPAI H5N1.

In some cases, these modes of transmission have been underestimated and do not generate sufficient interest from the media. It is therefore necessary to present an accurate and balanced view of things, highlighting the existence of a number of factors whose relative importance can change depending on the area or the outbreak in question.