

**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 SUPERIEURE VETERINAIRE – ALGER**

*المدرسة الوطنية العليا للبيطرة - الجزائر*

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

**Etude de la transmission du virus influenza aviaire  
à l'homme et mesures de prophylaxie**

**Présenté par : BOULEGHMAN SAMIR  
GHARBI MOHAMED  
GHARBI YOUNES**

**Soutenu le 04/07/2011**

**Le jury :**

**Présidente : Mme DJELLOUT.**

**Maître Assistant classe B à l'ENSV**

**Promotrice : Mme AZZAG.**

**Maître Assistant classe A à l'ENSV**

**Examinatrice : Mme SAHRAOUI.**

**Professeur Ingénieur à l'ENSV**

**Examinatrice : Mme ZENAD.**

**Maître Assistant classe B à l'ENSV**

**Année universitaire : 2010/2011**

# Remerciements

*Louange à Dieu, le miséricordieux, sans Lui rien de tout cela n'aurait pu être,  
A travers ce mémoire, nous tenons à exprimer tous nos remerciements et toute notre  
gratitude à tous ceux qui nous ont aidé a mener ce modeste travail à terme.*

*- Au Mme DJELLOUT chargé de cours à l'ENV., de nous avoir honoré en acceptant la  
présidence de ce jury de notre projet de fin d'études.*

*Qu'elle trouve ici l'expression de notre respect.*

*-Au Docteur AZZAG .N notre promotrice chargé de cours à l'ENV., nous le remercions  
pour avoir proposé ce thème, diriger notre travail et son aide précieux, son amabilité, ses  
encouragements et ses conseils qui nous ont permis de mener à bien ce mémoire.*

*Qu'il trouve ici l'expression de toute notre  
gratitude et notre profond respect.*

*- A Mme SAHRAOUI. M chargé de cours à l'ENV et Mme ZENAD. W chargé de  
clinique à l'ENV d'avoir fait partie de ce jury et leurs bienveillances quant à l'examen de  
ce travail. D'autant plus que le délai accordé pour la lecture fut très limité.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect.*

*Enfin, nous remercions tous ceux qui nous ont encouragé tout au long de notre parcours  
et ceux qui ont contribué à notre formation mais que nous n'avons pas cités.*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail...*

*A, mon père, à ma mère qui m'ont chaleureusement aidé,*

*A, mes sœurs et, à mes frères qui ont su me donner de précieux  
conseils et aide*

*A toute la famille bouleghmane-bouchiha  
Et la famille bek̄kache*

*A, mes cousins, pour leurs encouragements,*

*A, tous mes amis de Miliana, et ceux de cub3*

*A, mes camarades qui ont tant donné pour que nous achevions ce  
travail,*

*Surtout Ali Teguia*

*A tous mes amis et copains d'études,*

*A, toute ma promotion pour leur soutien et*

*Encouragement,*

*Aux prochaines promotions que je ne manquerai pas*

*D'encourager,*

*A tous ceux que j'aime,*

*A tous les musulmans frères,*

***samir***

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail...*

*À, à ma mère, mon père qui m'ont chaleureusement aidé,  
Que le dieu vous protège*

*À, mes sœurs TASSNIM, NAFISSA  
à mes frères MOURAD, ILYES, ABEDERAOUFE et  
AYOUBE*

*À toute la famille GHARBI,*

*À, tous mes amis de CUB III  
À, mes camarades qui ont tant donné pour que nous achevions ce  
travail,*

*À tous mes amis et copains d'études, spécialement AISSA  
À, toute ma promotion pour leur soutien et  
Encouragement,*

*Aux prochaines promotions que je ne manquerai pas  
d'encourager.*

*À tous ceux que j'aime,*

*YOUNES*

# Dédicaces

*Je dédie ce travail...*

*A, mon père et à ma très chère mère qui m'ont chaleureusement  
aidé,  
A mon grand-père, et ma grand-mère  
A, mon unique et chère sœur NESRINE, à mes frères HAYDAR,  
MOHIYDINE, ZAKARIA, à mon oncle YACINE,  
A toute la famille,  
A, mes cousins SERADJEADUNE, LAKDARE et toute Sa  
famille, pour leurs encouragements,  
A, tous mes amis de Laghouat, et ceux de la cité universitaire.  
A, mes camarades qui ont tant donné pour que nous achevions ce  
travail,  
A tous mes amis et copains d'études,  
A, la 31<sup>ème</sup> promotion pour leur soutien et  
Encouragement,  
Aux prochaines promotions que je ne manquerai pas  
D'encourager,  
A tous ceux que j'aime.*

*MOHAMED.*

## LISTES DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1:</b> Représentation schématique (à gauche) et coupe de microscopie électronique (à droite) d'une particule virale de grippe (Hatice AKARSU 2005)..... | 7  |
| <b>Figure2 :</b> Schéma récapitulatif du cycle d'un virus grippal de type A.....  | 12 |
| <b>Figure 3 :</b> Principe de la PCR.....   | 19 |
| <b>Figure 4 :</b> Hybridation de sondes fluorescentes lors de la réalisation de PCR quantitative ou temps réel.....   | 20 |
| <b>Figure 5:</b> Les différentes espèces répertoriées d'hémagglutinine et neuraminidase de la grippe (d'après Y. Kawaoka).....                                    | 32 |
| <b>Figure 6:</b> réassortiment chez le porc.....  | 35 |
| <b>Figure 7:</b> mécanisme d'apparition de nouveau virus pandémique.....  | 36 |
| <b>Figure 8:</b> L'œuf de poule embryonné un excellent moyen de multiplication des virus (Jean-F et Cathrine-L 2006).....   | 45 |
| <b>Figure9:</b> les différents vaccins contre la grippe.(Jean-F et Cathrine-L 2006).....  | 47 |

## LISTE DES TABLEAUX:

|  |  |
|--|--|
| <b>Tableau1 :</b> Caractéristiques des trois Pandémies du 20 <sup>ème</sup> siècles(oms 2009)                    |  |
| <b>Tableau 2 :</b> <i>Transmissions du virus influenza aviaire à l'Homme (modifié de Perdue et Swayne 2005).</i> |  |

## **LISTE DES ABREVIATIONS:**

**Ac** : Anticorps

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AMM** : Autorisation de Mise au Marche

**ARN** : Acide Ribonucléique

**ELISA**: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

**FAO** : Food and Agriculture Organization

**FP** : Faiblement Pathogène

**GROG** : Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe

**HIS** :Hybridation *in-situ*

**HA** : Hémagglutinine

**HP** : Hautement Pathogène

**IA** : Influenza aviaire

**IAFP** : Influenza Aviaire Faiblement Pathogène

**IAHP** : Influenza Aviaire Hautement Pathogène

**Ig**: immunoglobuline.

**IHA** : Inhibition de l'Hémagglutination

**OIE** : Organisation mondiale de la santé animale

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**RNP** : Ribonucléoprotéine

**M1** : Matrix protein 1 (protéine matricielle)

**M2** : Matrix protein 2 (protéine canal)

**NA** : Neuraminidase

**NP** : Nucléoprotéine

**NS1** : Non Structurale protein 1

**NS2** : Non Structurale protein 2

**PA** : Protéine Acide

**PB1** : Protéine Basique 1

**PB2** : Protéine Basique 2

**pH** : potentiel hydrogène

**PIB** : Produit Intérieur Brut

**RE** : Réticulum Endoplasmique

**RT-PCR** : Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction

**VIA** : Virus Influenza Aviaire

**WHO** : (World Health Organization) : Organisation Mondiale de la Santé



# Sommaire

|  |          |
|--|----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                      | <b>1</b> |
| <b>CHAPITRE I : structure de virus.....</b>                    | <b>2</b> |
| 1- classification.....   | 3        |
| 2- nomenclature .....  | 4        |
| 3- La morphologie .....  | 4        |
| 3-1- spicule de l'hémagglutinine(HA).....                      | 5        |
| 3-2- spicule de la neuraminidase (NA).....                     | 5        |
| 3-3- les protéines internes.....                               | 5        |
| 3-3-1- les protéines M.....                                    | 5        |
| 3-3-2- Nucléoprotéine (NP).....                                | 6        |
| 3-3-3- polymérase virale.....                                  | 6        |
| 3-3-4- Les protéines non structurales (NS).....                | 6        |
| 4- Propriété physique et chimique.....                         | 7        |
| <b>CHAPITRE II : la grippe aviaire .....</b>                   | <b>8</b> |
| 1- Virulence .....   | 9        |
| 2- pathogénie.....   | 9        |
| 2-1- cycle virale.....   | 9        |
| 2-1-1- Adsorption et entrée du virus dans la cellule hôte..... | 9        |
| 2-1-2- Fusion et élimination de l'enveloppe.....               | 10       |
| 2-1-3- Transcription.....                                      | 10       |
| 2-1-4- Réplication.....  | 11       |
| 2-1-5- Assemblage et maturation.....                           | 11       |
| 3- Symptômes.....  | 13       |
| 3-1- Chez les oiseaux.....                                     | 13       |
| 3-2- chez l'homme.....   | 15       |
| 4-lésion .....   | 16       |
| 5- Diagnostique .....  | 17       |
| 5-1- ISOLEMENT VIRAL .....                                     | 17       |
| 5-2- Observation directe de particules virales.....            | 17       |
| 5-3- Détection des antigènes viraux.....                       | 18       |
| 5-4- Détection du génome viral.....                            | 18       |

|  |           |
|--|-----------|
| 5-5- Inhibition de l'hémagglutination.....                                 | 20        |
| 5-6- Western Blot .....  | 20        |
| 6- traitement.....   | 21        |
| 6-1- Antiviraux.....   | 21        |
| <b>CHAPITRE III : transmission a l'homme .....</b>                         | <b>24</b> |
| 1- Historique et évolution des pandémies.....                              | 25        |
| a- Pandémie en 1918-1919«grippe espagnole».....                            | 25        |
| b- Pandémie en 1957-1958: « grippe asiatique ».....                        | 26        |
| c- Pandémie en 1968: « grippe de Hong Kong ».....                          | 26        |
| d- Les épizooties de la grippe aviaire 1996-2008.....                      | 27        |
| e- Pandémie de la grippe 2009-2010 «porcin».....                           | 28        |
| 2-épidémiologie .....  | 29        |
| 2-1- Répartition géographique .....  | 29        |
| 2-2- Réservoirs .....  | 29        |
| 2-3- Modes de transmission .....   | 30        |
| 2-3-1 Transmission directe .....   | 30        |
| 2-3-2- Transmission indirecte .....  | 30        |
| 2-4- Contexte épidémiologique et écologie des virus influenza A.....       | 31        |
| 3- transmission .....  | 33        |
| 3-1- Transmission inter-espèces des virus influenza de type A .....        | 33        |
| 3-2- Variation génétique .....   | 34        |
| 3-2-1 Glissement antigénique (mutation ponctuelles) (DRIFT) ....           | 34        |
| 3-2-2- la cassure antigénique (cassure antigénique)(shift).....            | 35        |
| 3-3- Risque d'une nouvelle pandémie.....                                   | 36        |
| <b>CHAPITRE IV : prophylaxie .....</b>                                     | <b>38</b> |
| 1- Objectifs .....   | 38        |
| 1-1- Phase de pré pandémie .....   | 39        |
| 1-1-1- Réduire les possibilités d'infection humaine .....                  | 39        |
| 1-1-2- Renforcer le système d'alerte précoce .....                         | 40        |
| 1-2- Phase d'émergence d'un virus pandémique.....                          | 42        |
| 1-2-1- Endiguer ou retarder la propagation à la source.....                | 42        |
| 1-3- Phase de pandémie déclarée et de propagation au niveau international. | 42        |
| 1-3-1- Réduire la morbidité, la mortalité et la désorganisation sociale.   | 43        |
| 1-3-1-1- Les vaccins.....  | 43        |

|  |    |
|--|----|
| 1-3-2- Mener des recherches afin d'orienter l'action.....          | 48 |
| 1-3-2-2- Surveiller l'efficacité des interventions sanitaires..... | 48 |
| 1-3-2-3- Evaluer les conséquences médicales et économiques...      | 49 |

**CHAPITRE V : DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALE.....50**

## Introduction:

La grippe est une maladie virale très contagieuse. Des épidémies particulièrement meurtrières se sont produites tout au long de l'histoire faisant sans doute leur apparition dans les endroits où les hommes vivent dans la promiscuité et à proximité immédiate d'animaux domestiques.

De véritables pandémies caractérisées par une forte hausse de mortalité et de morbidité et par une propagation rapide de la maladie dans le monde entier, sont attestées depuis le 20<sup>ème</sup> siècle. La population humaine a connu 4 pandémies dont la plus meurtrière a été celle de 1918 dite « grippe espagnole » qui a tué près de 40 millions de personnes. D'autres pandémies ont touché la population depuis: en 1957 la « grippe asiatique » en 1968, la «grippe de Hong Kong » en 1918 ont cependant causé la mort de milliers de personnes et ont été à l'origine de pertes économiques importantes (ALEXANDER 2000).

Les virus grippaux n'affectent cependant pas que l'homme dont la transmission est très facile car elle se fait par voie respiratoire, les particules virales se retrouvent en suspension dans l'air et constituent de véritable aérosol infectieux, ces virus touchent également de nombreuses espèces animales comme les oiseaux domestique chevaux, les porcs et les primates ainsi que les mammifères marins (GORMAN 1991)

En acquérant de nouvelles propriétés de virulence au fil de ses mutations, dans une région caractérisée par la faiblesse des systèmes de surveillance de l'influenza aviaire et de la sensibilisation à cette maladie, ainsi que par une densité de volailles élevée, des mouvements d'oiseaux domestiques et sauvages intenses et des possibilités de contact entre les oiseaux domestiques et sauvages importantes. Les virus aviaires H5N1 hautement pathogène, au cours de l'hiver 2003, ont déclenché l'apparition d'une épizootie d'influenza aviaire dans toute l'Asie du Sud-est, étendu à neuf pays voisins en espace de quelque mois, cette épizootie s'est propagée à l'Europe et l'Afrique "été 2005". une telle évolution internationale est a suscité un débat médiatique d'ampleur exceptionnelle. La situation épidémiologique hétérogène du virus H5N1 à l'échelle mondiale, s'explique par des relations entre l'avifaune sauvage et domestique ; des modalités d'exposition des volailles aux sources de virus du niveau du système sanitaire de chacun des pays atteint (détection et contrôle), et corrélativement de la qualité des déclarations des foyers ; des politiques de contrôle de la maladie animale dans le pays où elle sévit (ALEXANDER 2000).

# **Chapitre I:structure et classification de virus**

## **I-1-classification**

Les virus grippaux appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* qui comprend 3 genres : le premier genre regroupe les virus grippaux de type A et B, le second, les virus de type C et enfin le dernier genre, les virus « Thogoto-like » ou *Thogotovirus* qui comprennent les virus Thogoto et Dhori (KLENK 1995). Les virus des types A, B et C, appelés aussi *Influenzavirus* infectent l'homme alors que les animaux ne sont touchés que par des virus de type A (sauf cas exceptionnels de transmission d'autres types viraux aux animaux). Cette classification en types A, B et C s'appuie sur des différences antigéniques concernant les protéines de nucléocapside et de matrice (NP et M1). Ces antigènes sont donc communs pour tous les virus d'un même type.

Les virus de type A sont responsables des grippes humaines, équine, porcine et aviaire. Ils peuvent aussi contaminer les mammifères marins, comme les phoques, ainsi que les visons (KLENK 1995).

Les virus de type B n'infectent que l'homme et causent des syndromes grippaux. Les signes gastro-intestinaux ainsi que musculaires sont plus fréquents dans les infections par ces virus que par ceux de type A. Les épidémies causées par les virus de type B sont de moindre ampleur et de fréquence plus limitée par rapport à celles causées par les virus de type A (ZAMBON 2001).

Les virus de type C, que l'on ne retrouve que chez l'homme et le porc, ne provoquent que des foyers limités ou des cas sporadiques d'atteinte du tractus respiratoire supérieur, en particulier chez les enfants. Ils sont généralement à l'origine d'infections sub-cliniques chez l'adulte (MURPHY 1999, MURPHY 1996).

Les virus « Thogoto-like » forment un groupe peu connu d'arbovirus ayant pour vecteur des tiques. Ils infectent le bétail et les hommes en Afrique, en Europe et en Asie (MURPHY 1999).

La différence entre les virus au sein du type A est fondée sur l'antigénicité de 2 glycoprotéines de surface : l'hémagglutinine et la neuraminidase, ce qui permet de former des sous-types. On connaît actuellement 16 hémagglutinines et 9 neuraminidase différentes (MURPHY 1999).

## **I-2 nomenclature:**

Le code de nomenclature de l'influenzavirus a été proposé en 1971 puis mis à jour

en 1980, la nomenclature officielle de chaque souche d'influezvirus comporte:

-type

-une abréviation indique l'espèce hôte d'origine

-lieu ou il a été isolé pour la 1<sup>ère</sup> fois

-le numéro de ce premier isolement

-les 2 derniers ou les 4 chiffres de l'année de l'isolement

Par contre aucune espèce n'indique lorsqu'il s'agit d'une souche isolée chez l'homme.

Cette notation permet de préciser les variantes antigéniques et de mettre ainsi en évidence les différences qui peuvent exister au sein d'un même sous-type. A titre d'exemple, un influenza virus de type A de sous-type H5N3 a été isolé à Singapour, en 1997, chez des canards, on note cette souche : A/Duck/Singapore/ F119/97 (H5N3) (Etteradossi *et al.* 2002).

### **I-3 morphologies:**

Ce sont des virus enveloppés de forme sphérique souvent ovale ou allongée parfois de diamètre variable de 80 à 120 nm observables au microscope électronique.

La particule virale est entourée d'une bicouche lipidique qui sert d'enveloppe, dérive de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte, la quelle est hérissée de spicules correspondant aux deux glycoprotéines de surface (sous forme de projection de 10 nm de long) hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA). Sous cette enveloppe se trouvent des protéines internes et une protéine M<sub>1</sub> sur la quelle repose cet ensemble; une autre protéine M<sub>2</sub> traverse la couche bi lipidique pour former un canal à proton. Au centre du virus le génome est constitué de huit segments d'ARN monocaténaire à polarité négative codant pour 10 protéines virales. Enfermés dans un nucléocapside à symétrie hélicoïdale et segmentée; chaque nucléocapside est formé d'une nucléoprotéine entourant l'ARN et d'un complexe ARN-polymérase associé à la nucléocapside (MURPHY 1996).

#### **I-3-1 spicule de l'hémagglutinine (HA):**

Ce sont des protéines codées par le génome viral et composées de deux sous-unités polypeptidiques HA<sub>1</sub> et HA<sub>2</sub> réunies entre eux par un pont disulfure. La sous-

unité HA<sub>1</sub> permet l'attachement du virus à la cellule cible, la sous-unité HA<sub>2</sub> est responsable de la fusion de l'enveloppe avec la membrane de la cellule hôte. HA s'attache à l'acide sialique (l'acide N-acetyl neuraminique, l'acide N-glycolyneuramique) terminal des chaînes glycoprotéines ou glycolipides des récepteurs membranaires (maurin, 1985).

### **I-3-2 spicule de la neuraminidase (NA):**

NA est présente en quantité moindre que l'HA à la surface virale; elle a l'allure d'un clou planté dans la membrane du virus, son rôle est complémentaire à celui de l'HA il est dotée d'une activité enzymatique assurant le clivage des liaisons osidiques formées entre HA et acide sialique cette fonction est capitale au stade tardif de réplication pour permettre la libération des virions nouvellement formés attaches a la surface de la cellule infectée (fouchier, munster et al.2005)

Un traitement des cellules par un neuraminidase élimine les résidus d'acide sialique des récepteurs et empêche ainsi l'infection par un virus grippal.

### **I-3-3 les protéines internes:**

#### **I-3-3-1 les protéines M:**

Se trouvent sous la couche lipidique et assure la cohérence de la structure, c'est la protéine M<sub>1</sub> ou la protéine matricielle qui est la plus abondante des protéines virales, elle s'associe à la partie intracellulaire de la protéine M<sub>2</sub> qui est codée par le même segment d'ARN que le M<sub>1</sub> et insérée dans l'enveloppe virale, elle se comporte comme un canal ionique et régule le PH interne par transport d'ion H<sup>+</sup>.

Elle intervient dans la maturation des glycoprotéines, elle agit en association avec l'hémagglutinine dans le processus de décapsidation et le transport des glycoprotéines vers la surface cellulaire pour la formation des nouvelles particules infectieuses.

#### **I-3-3-2 Nucléoprotéine (NP):**

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

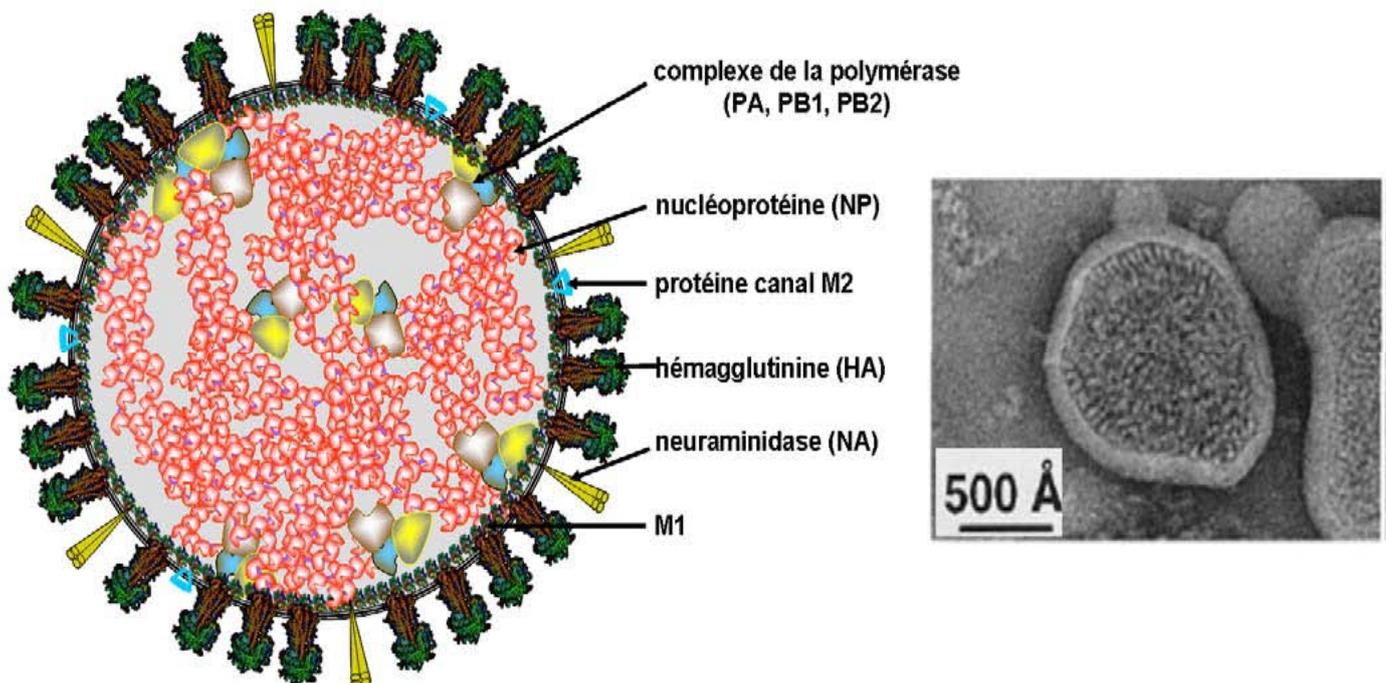
### I-3-3-3 polymérase virale:

Il est constitué de 3 sous unités  $PB_1$ ,  $PB_2$ , PA qui sont formé avec NP le complexe ribonucléoprotéique RNP,  $PB_1$  correspond à l'ARN polymérase et ARN dépendant,  $PB_2$  intervient dans le décodage lors de la formation des nouveaux brins d'ARN de polarité négative.

### I-3-3-4 Les protéines non structurales (NS):

On retrouve 2 protéines virales non structurales (NS) dans les cellules hôtes. La protéine NS1 n'a pas été détectée en tant que protéine structurale dans les virions. Il s'agit d'une phosphoprotéine qui possède plusieurs fonctions dont la régulation de l'épissage et l'export des ARN messagers néoformés dans le noyau vers le cytoplasme.

La protéine NS2, longtemps considérée comme une protéine non structurale, a récemment ajoutée à la liste des protéines virales structurales ; elle jouerait un rôle dans l'exportation du RNP depuis le noyau de la cellule, en association avec la protéine M1 qu'on retrouve 2 protéines virales non structurales dans les cellules hôtes (MURPHY 1996).



**Figure 1:** Représentation schématique (à gauche) et coupe de microscopie électronique (à droite) d'une particule virale de grippe (Hatice AKARSU 2005).

#### **I-4 Propriété physique et chimique:**

Les virus influenza sont relativement instables dans l'environnement et inactivés par des agents physiques comme la sècheresse, la chaleur (56°C pendant 30 minutes), ou les pH extrêmes (pH = 3) (Murphy *et al.* 1999). Ils sont inactivés par les agents oxydants, le dodécylsulfate de sodium, les solvants des lipides, la  $\beta$ -propiolactone. Ils sont sensibles aux désinfectants chimiques usuels comme le chlore, l'eau de Javel, les aldéhydes, les acides organiques (acides formique) et les ammoniums quaternaires (Kaleta *et al.* 2005). Selon l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), les désinfectants suivants peuvent être utilisés contre ces Influenzavirus : le formol et les composés iodés. Ils résistent pendant de longues périodes dans les matières organiques et l'eau : ils peuvent survivre 4 jours à 22°C et plus de 30 jours à 0°C dans l'eau. Leur résistance sera favorisée en milieu humide et froid, leur survie peut être de un mois à 4°C et de 7 jours à 20°C Enfin, comme tous les virus, ils survivent à la congélation (Van Reeth 2006).

# **Chapitre II : la grippe aviaire**

## **II-1-Virulence:**

L'Hémagglutinine A (HA) constitue un déterminant majeur de cette virulence. Outre sa propriété d'attachement au récepteur de la cellule hôte, l'HA régit l'endocytose du virus dans cette même cellule, par fusion des membranes virale et endosomale. Pour cela, l'HA doit au préalable être clivée, par les protéases de la cellule-hôte, en deux sous-unités différentes HA1 et HA2 (Webster *et al.*, 1992). D'autres mécanismes, interférant avec la réponse immunitaire de l'hôte et régis par les protéines virales NS1 et PB1-F2, entrent également en jeu dans l'expression de la pathogénicité du virus (Jestin *et al.*, 2008).

L'HA des souches faiblement pathogènes (FP) ne contient qu'une seule arginine au site de clivage et ne peut être clivée que par des enzymes cellulaires de type trypsine présentes dans un nombre limité de cellules des tractus respiratoire et intestinal, ce qui limite les infections par ces virus à ces organes.

Au contraire, l'HA des souches hautement pathogènes (HP) présente en son site de clivage des acides aminés basiques multiples (succession aléatoire d'uniquement deux acides aminés arginine ou lysine), qui sont reconnus par des protéases intracellulaires de type furine ubiquitaires présentes dans de nombreux organes, ce qui explique la dissémination de ces virus dans tout l'organisme infecté (Alexander, 2000).

Les virus FP peuvent à la suite de mutation acquérir un pouvoir virulent et devenir de fait HP.

En effet, en raison de la richesse en base purique de l'ARN viral au niveau de la région codant pour le site de clivage de l'HA, la polymérase virale aurait tendance à faire des erreurs, et ainsi à augmenter le nombre d'acides aminés basiques présent en ce site. Jusqu'à présent, seuls les VIA de sous-type H5 et H7 ont vu cette acquisition de virulence se produire à partir de souche FP. Bien que le mécanisme précédemment décrit soit majeur, des substitutions de bases sont également possibles quant à l'acquisition par une souche FP d'une virulence (Alexander, 2007).

## **II-2-pathogénie:**

### **II-2-1 cycle virale:**

#### **II-2-1-1. Adsorption et entrée du virus dans la cellule hôte:**

Les virus grippaux se lient grâce à l'hémagglutinine aux résidus d'acide sialique contenus dans les récepteurs cellulaires et entrent dans les cellules par endocytose. Les virions se retrouvent alors enfermés dans des vésicules d'endocytose. Les virus

grippaux de type A diffèrent entre eux dans leur capacité à reconnaître le Lien acide sialique-galactose présent dans les récepteurs cellulaires. Les virus grippaux Humains reconnaissent préférentiellement des liens de type  $\alpha$ -2,6, les virus aviaires des liens de type  $\alpha$ -2,3. (CONNOR1994). Les cellules épithéliales de la trachée chez l'homme présentent principalement (mais pas exclusivement) des récepteurs comportant des liens de type  $\alpha$ -2,6. Les cellules intestinales de canard, site majeur de réplication des virus aviaires, arborent des récepteurs ne contenant que des liens  $\alpha$ -2,3. Les cellules trachéales chez le porc présentent, quant à elles, des récepteurs comportant à la fois des liens de type  $\alpha$ -2,3 et  $\alpha$ -2,6. (COUCEIRO 1993) On comprend ainsi que la distribution de ces récepteurs sur les cellules animales joue un rôle important dans la spécificité d'hôte des virus grippaux. Un virus aviaire ne reconnaît pas les récepteurs exhibés sur les cellules trachéales humaines et réciproquement. Cependant, on voit que le porc possède les 2 types de liens et peut donc être infecté par des virus aviaires ou humains. (MURPHY 1996)

#### **II-2-1-2. Fusion et élimination de l'enveloppe :**

Un pH bas dans les endosomes provoque un changement dans la conformation de la Protéine HA ce qui aboutit à la fusion des membranes endosomale et virale. A l'intérieur de l'endosome et grâce à la protéine virale M2, la nucléocapside se trouve soumise à un pH acide permettant le détachement de la protéine M1 du RNP. Ainsi, la fusion des membranes et la libération des complexes RNP permettent la sortie du matériel génétique viral dans le cytoplasme cellulaire. Les complexes ainsi libérés se dirigent alors vers le noyau par un mécanisme mal connu. (MURPHY 1996)

#### **II-2-1-3. Transcription**

Comme il a été dit plus haut, le génome du virus de la grippe est un ARN de polarité négative et nécessite donc une transcription enzymatique comme phase initiale de sa réplication. L'ARN négatif ne peut servir directement d'ARN messenger; il doit donc d'abord être transcrit en ARN positif (qui lui sert d'ARN messenger). La formation d'ARN de signe positif est donc indispensable comme première phase de la transcription.

C'est pourquoi l'ARN viral de signe négatif est d'abord transcrit en ARN complémentaire de signe positif par des enzymes du complexe Polymérase. Ensuite, pour permettre la synthèse des nouveaux virions, celui-ci découpe, de la partie

terminale des molécules d'ARN messenger cellulaire, des petits fragments qui seront liés à l'extrémité de L'ARN complémentaire. Ces amorces d'ARN cellulaire sont présentes pour faciliter L'initialisation du processus. La synthèse peut alors se dérouler normalement. L'ARN de signe positif pourra être lu et traduit en l'ARN messenger, permettant ainsi la synthèse, dans le réticulum endoplasmique, des protéines pour les nouveaux virus (MURPHY 1996).

Ce phénomène explique pourquoi la multiplication de ce virus nécessite la permanence des synthèses d'ADN cellulaires. EN effet, les amorces étant consommées par la réaction, il est indispensable que de nouveaux messagers soient élaborés pendant toute la durée de cette phase de la réplication virale. Contrairement à d'autres virus, celui de la grippe n'impose donc pas un blocage total des synthèses cellulaires puisqu'il a besoin de certains de leurs produits pour sa propre multiplication (MURPHY 1996).

#### **II-2-1-4.Réplication**

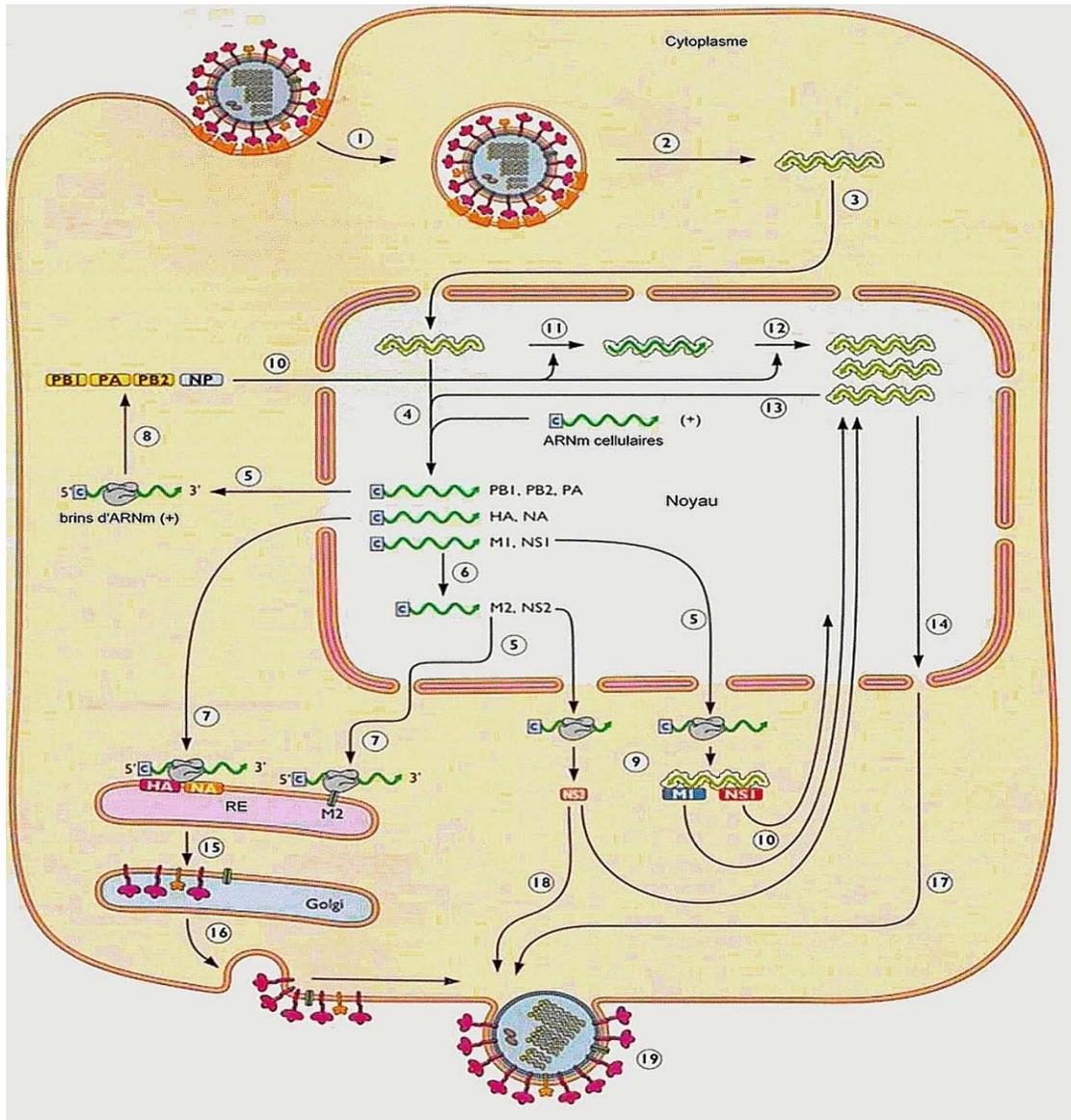
C'est durant cette phase que des protéines vont être synthétisées avant de s'assembler et de sortir de la cellule hôte sous la forme des nouveaux virus capables d'infecter d'autres cellules et de propager ainsi la maladie. L'ARN complémentaire, créé lors de la phase 2, est de signe positif. L'ARN messenger peut alors le lire et l'emmener jusqu'aux ribosomes, où il sera utilisé pour la synthèse des protéines des nouveaux virus. En effet, chacun des segments d'ARN ainsi produit apporte l'information spécifique pour la fabrication d'une ou deux protéines.

De plus, on verra aussi la formation d'ARN viraux de signes négatifs, copies exactes de l'ARN viral initial qui sera utilisé comme matériel génétique des nouveaux virus. A la fin de cette phase, les éléments du nouveau virus (ARN viraux + protéines) sont prêts, ils s'accumulent dans le cytoplasme en attendant l'avant-dernière étape : l'assemblage (MURPHY 1996).

#### **II-2-1-5. Assemblage et maturation:**

Lors de cette phase, la plupart des protéines migrent vers la périphérie de la cellule alors que les ARN viraux s'associent à la nucléoprotéine pour former les nucléocapsides. La protéine M se place sous la membrane lipidique de la cellule alors que les glycoprotéines (HA, NA) sont transportées dans des vésicules à la surface pour permettre le bourgeonnement (MURPHY 1996).

Figure 2 : Schéma récapitulatif du cycle d'un virus grippal de type A.



**Légende :**

1 : endocytose de la particule virale, 2 : libération du matériel génétique viral dans le cytoplasme cellulaire, 3 : transport des brins d'ARN génomiques dans le noyau de la cellule, 4 : transcription en ARNm viraux, 5 : exportation des ARNm viraux dans le cytoplasme, 6 : transcription, 7 : traduction des ARNm viraux en protéines M2, HA et NA dans le réticulum endoplasmique, 8 : traduction de l'ARNm viral donnant naissance à l'ARN polymérase, 9 : traduction d'ARNm, 10 : retour des protéines NS1 et M1 nouvellement formées dans le noyau, 11 : première phase de la réplication de l'ARN viral et production de brins de polarité positive, 12 : deuxième phase de la réplication et obtention de brins d'ARN génomiques de

polarité négative, 13 : transcription de ces brins néoformés, 14 : exportation du matériel génomique nouvellement formé dans le cytoplasme, 15 : maturation des protéines HA, NA et M2 dans l'appareil de Golgi, 16 : expression de ces protéines à la surface de la cellule, 17 : assemblage des différents éléments de la particule virale, 19 : détachement de la « bulle virale » de la membrane cellulaire.

(<http://cornellcollege.edu/jcardon/courses/viruses/images/fluAcycle.jpg>)

## **II-3-Symptômes:**

### **II-3-1) Chez les oiseaux :**

Les signes cliniques observés varient en fonction de l'espèce, de l'âge des animaux, de la présence d'autres microorganismes et de facteurs aviaires, qu'ils soient faiblement ou hautement pathogènes, peuvent causer des affections inapparentes ou être responsables de la mort de tous les animaux atteints.

*\_ Les virus aviaires hautement pathogènes*

- Chez les poulets et les dindes :

Aucun des signes cliniques répertoriés chez ces oiseaux n'est pathognomonique. De nombreux symptômes peuvent être confondus avec ceux rencontrés lors de pasteurellose aviaire ou de maladie de Newcastle. En général, on observe plus de signes cliniques chez les oiseaux qui vivent plus longtemps. Ainsi, chez les oiseaux qui survivent plus de 48h, on peut voir les signes suivants : chute de ponte, signes respiratoires, épiphora, sinusite, œdème de la tête, de la face et du cou, cyanose des parties non emplumées, principalement des crêtes et des caroncules et diarrhée. Cependant, la grippe se caractérise souvent par un pic soudain de mortalité.

Certains virus très pathogènes peuvent ne causer qu'un pic de mortalité. La différence dans la sévérité des signes cliniques semble liée à la souche virale ainsi qu'à l'âge des individus atteints. Des oiseaux plus âgés ont plus de chance de survivre plus de 48h. (ALLAN1982) Certains virus affectent plus durement les dindes que les poulets et réciproquement. (NARAYAN 1969)

- Chez d'autres espèces d'oiseaux :

Il n'existe qu'un exemple de grippe chez des oiseaux sauvages dû à un virus aviaire hautement pathogène chez les poulets et les dindes. De très nombreuses sternes de l'espèce *Sterna hirundo* sont mortes en Afrique du Sud en 1961. Le virus isolé du

sous-type H5N3 s'est révélé être hautement pathogène chez les poulets et les sternes contaminées expérimentalement. (BECKER 1967)

*\_ Les virus grippaux faiblement pathogènes*

- Chez les volailles domestiques :

La plupart des virus isolés chez les oiseaux sont classés parmi les virus faiblement pathogènes après analyse en laboratoire. Cependant, ils peuvent être responsables d'une grande variété de signes cliniques en particulier chez les oiseaux domestiques. Chez les poulets et les dindes, les formes les plus atténuées de la maladie sont caractérisées par des atteintes respiratoires modérées ou des problèmes minimes de ponte.

Des virus de faible virulence en laboratoire peuvent cependant causer de forts taux de mortalité en élevage, comme cela a été le cas en Alabama aux Etats-Unis en 1975 où plus de 70% des poulets des élevages sont morts avec parfois dans certains élevages plus de 30% de mortalité en une seule journée. (JOHNSON 1977) Entre ces deux extrêmes, les infections grippales dans les élevages peuvent donner les signes suivants : chute dans la production d'œufs avec baisse de la fertilité et de l'éclosabilité, apathie, anorexie, sinusite et atteinte respiratoire modérée à sévère. Bien que l'infection seule par les virus de la grippe puisse causer des atteintes respiratoires et des problèmes de ponte chez les oiseaux d'élevage, les signes sévères sont principalement observés lors des complications ou de synergie avec d'autres facteurs. C'est ainsi le cas lors de co-infections virales ou bactériennes. de l'utilisation de vaccins vivants, lorsque l'environnement devient défavorable (trop froid, trop chaud, trop de variations de température, mal ventilé, densités de population trop élevées...), que le système immunitaire des oiseaux est déficient. (McFERRAN 1993)

- Chez les oiseaux sauvages et les oiseaux exotiques en captivité.

Des virus grippaux ont souvent été isolés chez des oiseaux sauvages apparemment en bonne santé. Des virus grippaux ont été isolés fréquemment chez des perroquets ou des perruches de cage morts soudainement. Lorsque les signes cliniques ont pu être observés, il s'agissait de baisse de l'état général, de plumages ébouriffés, de diarrhée verdâtre ainsi que parfois de signes nerveux. Là encore, les conditions de vie sont importantes en ce qui concerne la gravité des symptômes. Ainsi, des animaux ayant voyagé longtemps, soumis à des variations de température, d'humidité, ou à n'importe quel stress, sont plus sensibles aux virus et développent des affections plus graves. (McFERRAN 1993)

### **II-3-2) chez l'homme:**

Chez l'être humain, les manifestations cliniques de l'infection par le virus grippal peut revêtir plusieurs aspects du simple rhinite jusqu'à la grippe maligne qui entraîne le décès en quelque jour.

Après une incubation de 2 à 8 jours s'installe brutalement la grippe et l'une des propriétés, qui la différencie des infections respiratoires virales est que les symptômes généraux précèdent les symptômes locaux (AFSSA, 2002). Ainsi typiquement, son début se révèle par une fièvre intense qui en l'absence de traitement, peut atteindre 39° à 40° accompagnée de myalgies, arthralgies céphalées avec des malaises puis rapidement se manifeste l'atteinte respiratoire, le souvent avec une pharyngite (gorge rouge) accompagnée dans certains cas d'une conjonctivite, à mesure que l'infection avance, les symptômes respiratoires prédominent avec l'apparition d'une toux d'abord sèche inaugurant la broncho-pneumopathie des râles bronchiques peuvent être perçus à l'examen pulmonaire justifiant parfois le recours à la radiographie thoracique qui objective à la fois une atteinte pleurale alvéolaire et des bronches, l'atteinte pleurale n'est pas exceptionnelle. à noter que les signes radiologiques s'estompent avec un retard par rapport aux signes cliniques.

Tout dépend de la virulence de la souche et la dose infectante reçue par le patient, la grippe peut prendre sa forme la plus grave définissant la grippe maligne, qui aboutit à une insuffisance respiratoire aiguë avec détresse mortelle en quelque jour en provoquant un œdème pulmonaire aigu.

Toute la gravité de la grippe est liée au terrain sur lequel elle survient, les sujets généralement touchés souffrent d'affection préexistante, essentiellement les cardiopathies chroniques, insuffisance respiratoire chronique obstructive. Dans ces cas le syndrome grippal joue probablement un rôle déclenchant la décompensation de ces pathologies. La surinfection bactérienne reste une complication à redouter chez ces patients atteints de la grippe, actuellement les germes les plus incriminés souvent sont les staphylococcies, les streptococcies, les pneumocoques et surtout les *hémophilus influenzae* chez les enfants cela pourrait justifier l'antibiothérapie chez les patients (Bridge, Lim et al 2002). L'absence de spécificité des signes cliniques et la polymorphisme symptomatique révélatrice nous fait penser à la grippe A devant des formes trompeuses, des cas atypiques ont été décrits sous forme

d'encéphalite mortelle compliquant une diarrhée sévère initiale sans aucune manifestation respiratoire (de jong, baeh et al 2005). la neurovirulence est documentée chez les mammifère (oraveerakul et al 2004) donc il est primordial de ne pas se focaliser sur la présence des signes respiratoires pour porter le diagnostique on doit garder à l'esprit la réalité de l'existence des formes asymptomatiques ou pauci symptomatique, en témoignent les études sérologiques faites à Hong Kong révélant la préséance d'anticorps anti H<sub>5</sub> chez des patients exposés professionnellement ou sujets contacts de cas confirmé(bridge, lim et al 2002).

Sur le plan paraclinique: des formes graves à virus A étaient responsable des signes biologiques et radiologiques suivants:

-biologie: atteinte des différentes lignées sanguines (leucopénie/anémie /thrombopénie). Une perturbation du bilan hépatique avec une cytolyse (↑ de transaminase). Une insuffisance rénale a desde créatinémie (beigel et farrar et al 2005).

-radiologie: ce sont les signes radiologiques d'une pneumonie avec des opacités localisées ou diffuses, des infiltrations interstitielles de distribution lobaire plurilobaire , uni ou bilatérale (ungchusak et al 2005)

### **III-4-lésion:**

Chez les oiseaux Lorsque la maladie n'a pas évolué très rapidement les lésions suivantes sont observées. :

- Congestion sévère de l'appareil musculaire ;
- Déshydratation ;
- Œdème sous-cutané de la tête et du cou ;
- Écoulement du nez et du bec ;
- Congestion sévère de la conjonctive, s'accompagnant parfois de pétéchies ;
- Exsudats muqueux importants dans la lumière trachéale ou trachéite hémorragique sévère ;
- 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 ;
- Congestion rénale sévère, parfois accompagnée de dépôts d'urates dans les tubules ;
- Hémorragies et dégénérescence des ovaires ;

- Hémorragies de la 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 (EMMANUEL. A. ,2006)

Les lésions observées chez les dindons sont similaires à celles des poulets mais ne sont pas toujours aussi marquées. Les canards infectés par des souches hautement pathogènes et excréant des virus ne présentent parfois aucun signe clinique ni aucune lésion (OIE, 2007).

### **III-5 Diagnostique:**

Des tests de diagnostic pour la caractérisation des virus d'Influenza A sont sensibles et bien décrits dans le manuel de l'Office Internationale des Epizooties "*Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals (the Terrestrial Manual)*".

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 hémagglutinines les globules rouges de volaille. Et la plupart se multiplient facilement dans la cavité allantoïde d'œufs embryonnés.

#### **III-5-1 ISOLEMENT VIRAL :**

Les virus influenza sont isolés par inoculation, dans la cavité allantoïde d'œufs embryonnés âgés de 9 à 11 jours. L'inoculation se fait à partir 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 au 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) (MURPHY F.A., GIBBS E.P., STUDDERT M.J., HORZINEK M.C. 1999).

#### **III-5-2. Observation directe de particules virales :**

Il est parfois possible d'observer directement des particules virales au microscope électronique mais cette méthode couteuse est assez peu utilisée (MURPHY F.A., GIBBS E.P., STUDDERT M.J., HORZINEK M.C. 1999)

### **III-5-3 Détection des antigènes viraux :**

#### **5-3-1 Immunofluorescence :**

On utilise pour cela des anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène viral, marqués par un fluorochrome. La méthode peut être directe ou faire intervenir un deuxième anticorps antiespèce qui porte le marquage fluorescent, elle est alors qualifiée d'indirecte.

Un antigène viral (généralement des cellules infectées) est fixé sur une lame puis mis en contact avec le sérum du malade. Si le sérum contient l'anticorps spécifique recherché, celui-ci se fixe sur l'antigène. On ajoute ensuite des anticorps secondaires marqués avec un fluorochrome, dirigés contre les anticorps du malade (ceux d'une autre espèce par exemple) (POZETTO B., HURAUX J.M. 2003).

#### **5-3-2 ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay):**

Cette méthode, littéralement de « dosage d'immunosorption liée à enzyme » est à la fois rapide, sensible et spécifique.

Un support solide comporte des anticorps spécifiques qui vont se lier aux antigènes viraux contenus dans le prélèvement. On ajoute ensuite d'autres anticorps, qui se lieront à tout complexe antigène-anticorps déjà présent. Ces derniers sont couplés à une enzyme modificatrice de substrat, ce qui permet de suivre l'évolution de la réaction par apparition d'une coloration ( POZETTO B., HURAUX J.M. 2003).

### **III-5-4 Détection du génome viral :**

#### **5-4-1 PCR (Polymérase Chain Réaction) :**

Cette méthode est probablement la plus utilisée actuellement.

La PCR est une technique d'amplification génique *in vitro*, qui permet de copier en grand nombre (avec un facteur de multiplication de l'ordre du milliard), une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité d'acide nucléique. Cette méthode utilise de manière cyclique les propriétés des enzymes appelées « ADN-polymérase » et leur capacité à synthétiser un brin d'ADN complémentaire à partir d'un brin initial et d'une amorce fixée à celui-ci. Les fragments ainsi répliqués sont ensuite mis en évidence par électrophorèse ou hybridation marquée (GRESANLEUX M. 2006)

.La PCR se déroule en 3 étapes (figure 3) MEYER D. (2008) :

- 1- la dénaturation par la chaleur qui permet la rupture des liaisons entre les deux brins d'ADN

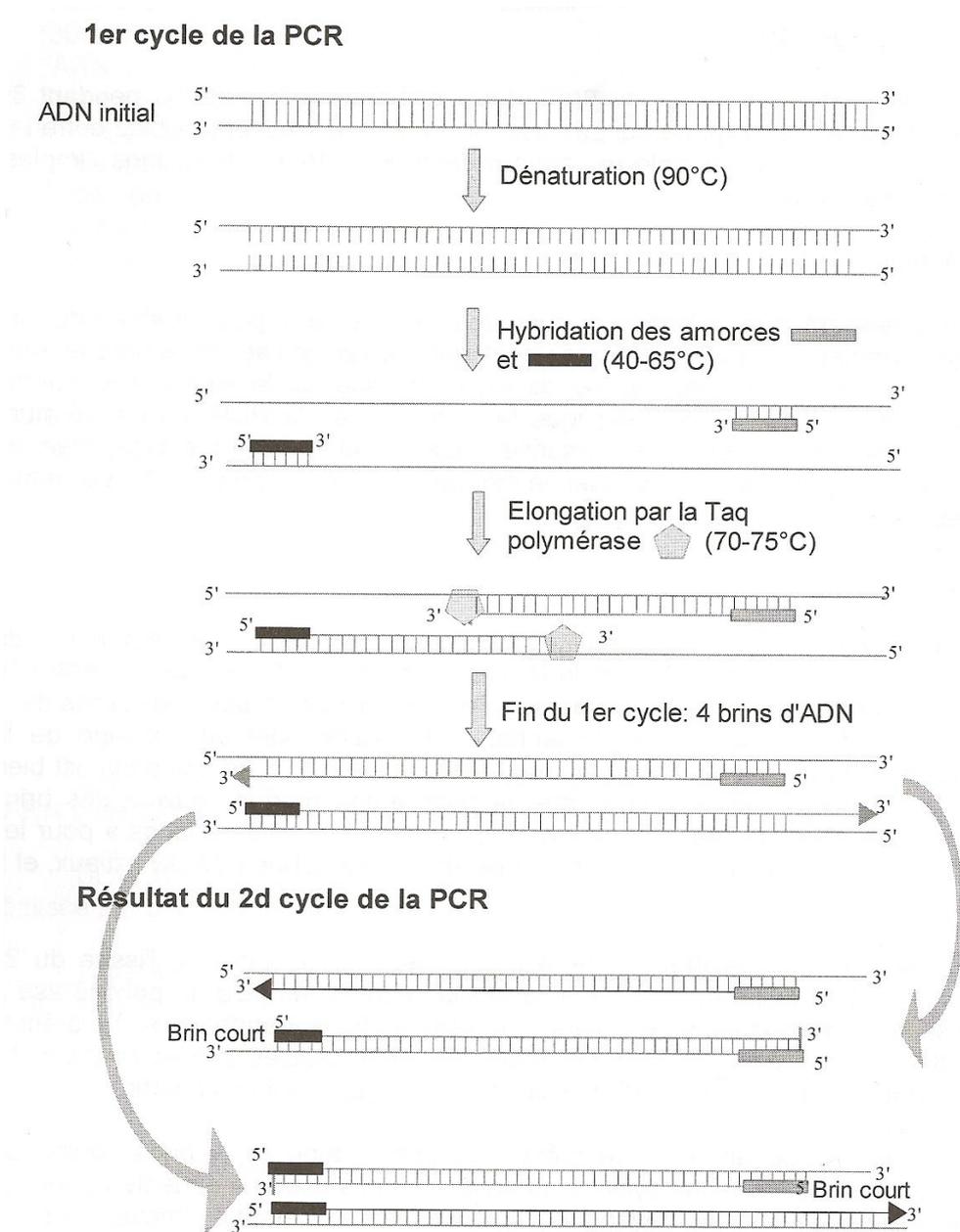
2- l'hybridation des amorces

3- l'élongation des brins obtenus

Ces étapes se répètent de manière cyclique grâce à un thermocycleur qui permet d'obtenir les températures nécessaires aux différentes étapes.

Les virus à ARN sont également détectables par PCR précédée d'une étape de transcription inverse indispensable pour générer des molécules d'ADN (RT-PCR)

**Figure 3 : Principe de la PCR**



La méthode la plus utilisée actuellement est celle de la PCR dite «quantitative» ou « temps réel ». Le principe est d'utiliser une sonde fluorescente pour visualiser au cours de la PCR la quantité de produits néoformés (figure 4). La sensibilité en est nettement améliorée par rapport à la PCR classique et la méthode

présente l'avantage d'être quantitative.

**Figure 4 : Hybridation de sondes fluorescentes lors de la réalisation de PCR quantitative ou temps réel**



**5-4-2 Hybridation *in-situ* (HIS)**

Cette technique consiste à amener une sonde d'hybridation directement au niveau du génome. Après dénaturation, les molécules d'ADN viral sont mises en contact avec des molécules simple brin d'ADN de séquence connue, préalablement marquées (généralement à l'aide d'un radio-isotope). Les séquences complémentaires vont alors s'associer, permettant la mise en évidence de l'ADN viral (GRESANLEUX M. 2006)

Le principal intérêt de l'HIS est qu'elle s'effectue sur une coupe histologique de tissu, apportant ainsi des informations précises sur la localisation des acides nucléiques et donc sur le nombre et le type histologique des cellules infectées(POZETTO B., HURAUX J.M. 2003)..

**5-4-3 Southern Blot – Northern Blot**

Le Southern Blot permet par technique d'hybridation de détecter spécifiquement des fragments d'ADN viral, préalablement séparés par migration électrophorétique. Elle nécessite cependant une préparation spécifique de l'échantillon à tester. Le Northern Blot est une méthode inspirée du Southern Blot mais applicable à la détection d'ARN viral (GRESANLEUX M. 2006).

**III-5-5 Inhibition de l'hémagglutination:**

On ajoute dans le sérum du malade une quantité connue d'antigène viral hémagglutinant et on laisse le temps aux éventuels anticorps de se lier aux antigènes. On ajoute ensuite des hématies hémagglutinables par l'antigène viral. La présence d'anticorps spécifiques est donc détectée par l'absence d'hémagglutination. Le titre de ces anticorps est l'équivalent de la dernière dilution inhibant l'hémagglutination

Cette méthode est notamment utilisée pour la recherche du virus de la grippe. (POZETTO B., HURAUX J.M. 2003).

**III-5-6 Western Blot**

Cette technique confirme une technique ELISA et est utilisée pour la recherche d'anticorps contre une protéine spécifique du virus.

On utilise l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide pour séparer les protéines virales, préalablement dénaturées, selon leur masse. Les protéines sont ensuite transférées depuis le gel sur une membrane en nitrocellulose. Le sérum du malade à tester est alors mis à incuber sur la membrane, puis les éventuels anticorps sont révélés par ajout d'un anticorps secondaire couplé à un modificateur de substrat (GRESANLEUX M. 2006).

### **III-6 traitement:**

#### **III-6-1 Antiviraux**

Deux générations d'antiviraux agissant à des stades différents de la réplication virale. La première génération est représentée par les inhibiteurs de la protéine virale M2. Deux molécules sont disponibles : l'amantidine et la rimantidine (Delvallée, 2004). La seconde génération est représentée par les inhibiteurs de la neuramidase. Deux molécules sont disponibles : l'oseltamivir et le zanamivir (Delvallée, 2004).

##### **III-6-1-1 Inhibiteurs de la protéine M2**

###### *a) Mode d'action:*

L'amantidine et la rimantidine, qui ont été développées dans les années 1960-1970, sont des inhibiteurs efficaces de la protéine M2 des influenza virus dont ils empêchent la multiplication en inhibant le transport transmembranaire de protons (Libbey, 1999). Ces inhibiteurs ne sont cependant efficaces que sur les influenza virus de type A car les influenza virus de type B ne possèdent pas de protéine M2 (ProMED-mail, 2005aa). Ces molécules représentent le traitement historique de la grippe A.

###### *b) Bénéfices thérapeutiques:*

En traitement prophylactique, les inhibiteurs de la protéine M2 ont démontré leur efficacité pour réduire de façon significative l'incidence de l'infection virale. Administrés dans les 48h (si possible 24h) après le début des symptômes, ils permettent de réduire, d'un à deux jours, de façon spécifique et significative, la sévérité et la durée des symptômes (Libbey, 1999). En traitement curatif, ils ont également démontré leur efficacité thérapeutique chez l'enfant, l'adulte et les personnes âgées, vis-à-vis de différents sous-types d'influenza virus de type A (Libbey, 1999).

###### *c) Effets secondaires:*

Les effets secondaires des inhibiteurs de la protéine M2 sont fréquents. L'amantidine et la rimantidine présentent une mauvaise tolérance rénale, hépatique et neurologique (Delvallée, 2004).

*d) Apparition de résistances:*

L'apparition de résistances aux inhibiteurs de la protéine M2 se fait rapidement (Delvallée, 2004). Chez l'Homme, l'émergence de variant résistants s'observe en 2 à 5 jours chez environ 30% des patients traités par l'amantidine ou la rimantidine, dénotant la capacité des virus résistants à supplanter l'influenzavirus sauvage (Libbey, 1999). Au bilan, l'inefficacité des inhibiteurs de la protéine M2 sur les influenza virus de type B, la fréquence des effets secondaires et l'apparition rapide de résistances vis à vis de ces molécules rendent leur utilisation difficile et limitée ( Libbey, 1999).

**III-6-1-2 Inhibiteurs de la neuramidase** (oseltamivir et zanamivir):

*a) Mode d'action:*

Les inhibiteurs de la neuramidase, zanamivir et oseltamivir, sont des analogues de l'acide sialique. Ils bloquent la neuramidase virale au niveau de son site de clivage et empêchent ainsi la dissémination des virions (Delvallée, 2004). Ils sont actifs sur les influenza virus de type A et B et autorisent le déclenchement de la réponse immunitaire étant donné que les premiers cycles de multiplication virale ont lieu (Saegerman *et al.*, 2004).

*b) Bénéfices thérapeutiques:*

Chez l'homme, les inhibiteurs de la neuramidase réduisent notablement la prolifération des influenza virus dans l'organisme (Tran Tinh Hien, 2004). En traitement curatif, ils se sont révélés efficaces en réduisant l'intensité et la durée des symptômes (Delvallée, 2004). Ils doivent alors être administrés le plus rapidement possible après l'apparition des premiers signes (au plus tard 48 heures) et pendant 5 jours. En traitement prophylactique post contact, ils doivent être administrés le plus rapidement possible (au plus tard 48 heures après le contact) et pendant 10 jours (Delvallée, 2004).

*c) Effets secondaires:*

Les inhibiteurs de la neuramidase ont moins d'effets secondaires que l'amantidine et la rimantidine. Après commercialisation de l'oseltamivir (Tamiflu ND), l'analyse des données de pharmacovigilance a mis en évidence des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes. Les données de pharmacovigilance, après mise sur le marché du zanamivir (Relenza ND), ont rapporté de rares cas de difficultés respiratoires chez des patients ayant des antécédents de maladies respiratoires (asthme, bronchite chronique obstructive). Par ailleurs, le zanamivir n'a pas reçu d'AMM pour traitement des

enfants de moins de 13 ans. l'oseltamivir étant quant à lui utilisable chez l'enfant de plus d'un an.

*d) Apparition de résistances:*

L'information disponible à ce jour est insuffisante pour caractériser parfaitement le risque d'émergence de résistances dans le cadre d'une utilisation clinique large des inhibiteurs de la neuramidase mais ce risque semble inférieur au risque d'apparition des résistances liées à l'utilisation des inhibiteurs de la protéine M2. Expérimentalement, l'apparition d'une résistance aux inhibiteurs de la neuramidase est un phénomène rare et réversible : in vitro, plusieurs passages en culture cellulaire sont nécessaires pour générer des virus résistants au zanamivir ou à l'oseltamivir contrairement à l'amantidine et la rimantadine (Saegerman *et al.*, 2004). Au bilan, les inhibiteurs de la neuramidase sont des antiviraux efficaces présentant un rapport bénéfices/risques satisfaisant. Cependant ces médicaments sont onéreux et sont indisponibles dans un grand nombre de pays ce qui est une limite à leur utilisation en situation pandémique.

# **Chapitre III: transmission à l'homme**

### **III-1 Historique et évolution des pandémies:**

La grippe est en effet liée à des virus bien déterminés. L'un d'eux est le virus A, découverte chez l'homme en 1931, et identifié chez les oiseaux quelque années plus tard. Les virus B et C furent découverts dans les années 1940. Les épidémies de la grippe humaine sont fréquentes depuis des siècles s'il est difficile de dénombrer avec exactitude les pandémies grippales (pascal et al 2007). Les pandémies de grippe provoquent une forte morbidité, une surmortalité et des perturbations socioéconomiques. Il y en a eu trois au XXe siècle, en 1918, en 1957 et en 1968.

#### **a. Pandémie en 1918-1919 : « grippe espagnole »**

Il s'agit de la pandémie la plus meurtrière qu'ait connue la population humaine. Le virus H1N1 a causé la mort de près de 40 millions de personnes dans le monde. L'origine géographique de ce virus n'est pas clairement identifiée. Aucun élément probant ne permet de dire que le virus H1N1 est apparu en premier en Espagne, comme le sous-entend le nom donné à cette pandémie. Plusieurs foyers de grippe d'une virulence sans précédent ont été reportés quasiment simultanément en Amérique du Nord, en Europe ainsi qu'en Afrique au cours du mois d'août 1918. Une deuxième vague épidémique de grippe a été décrite fin octobre 1918 qui a elle-même été suivie d'une autre vague au cours de l'hiver 1918-1919. Pour des raisons qui restent inconnues encore, cette pandémie de grippe a été particulièrement meurtrière, surtout chez les jeunes adultes. Elle a fait plus de morts que les 2 pandémies suivantes réunies, alors que le taux d'attaque et l'âge de la population concernée n'étaient pas très différents lors de ces différentes pandémies (OMS 2005).

Des études phylogénétiques et séro-archéologiques anciennes suggéraient que tous les gènes de la souche pandémique de 1918 étaient proches de ceux des virus porcins du même sous-type. (GORMAN 1991) En 1997, la séquence nucléotidique de cette souche pandémique a pu être déterminée grâce à l'analyse par RT-PCR d'échantillons de poumons de victimes de la grippe de 1918 fixés dans la paraffine ou dans le formol. (TAUBENBERGER 1997)

L'analyse des séquences codant pour les protéines HA, NA, NP, M1 et M2 n'a pas montré de lien avec des virus porcins. Le virus pandémique de 1918

était certainement d'origine aviaire mais il risque d'être très difficile de déterminer si les porcs ont joué ou non un rôle d'hôte intermédiaire, du moins jusqu'à ce que des informations suffisantes concernant les souches porcines du début du XXème soient disponibles.

**b. Pandémie en 1957-1958: « grippe asiatique »**

Cette pandémie a débuté en février 1957 dans le sud de la Chine. L'agent responsable était le virus H2N2 qui grâce aux différents moyens de transport s'est rapidement répandu dans le monde entier. Le premier cas en Europe a été décrit début juin et le premier foyer mi juin 1957. Cependant, ce n'est qu'en hiver que l'épidémie a pris de l'ampleur et provoqué de forts taux de morbidité et de mortalité dans la population. La plupart des décès ont été décomptés parmi les personnes âgées ainsi que les très jeunes enfants. On estime que cette pandémie a causé la mort de 69 000 personnes dans le monde. (COX 2000) Des analyses rétrospectives du virus H2N2 responsable de cette pandémie ont montré que les gènes des protéines HA, NA et PB1 étaient d'origine aviaire alors que les autres gènes provenaient du virus H1N1 circulant à l'époque dans la population humaine. (KAWAOKA1989) L'apparition de ce nouveau sous-type H2N2 chez l'homme a entraîné la disparition du sous-type précédent, H1N1.

**c. Pandémie en 1968: « grippe de Hong Kong »**

Le premier isolement du virus H3N2 responsable de cette nouvelle pandémie a eu lieu à Hong Kong en juillet 1968. L'infection s'est répandue aux Etats-Unis durant l'hiver 1968-1969, mais n'a touché le Royaume Uni, par exemple, qu'au cours de l'hiver 1969-1970. Près de 40% des enfants de 10 à 14 ans ont été touchés. Ce nouveau virus grippal a causé la mort d'environ 33000 personnes aux Etats-Unis. Ce virus H3N2 a semble-t-il acquis 2 nouveaux gènes pour les protéines HA et PB1 d'un réservoir aviaire. Les autres gènes étaient ceux de la souche humaine H2N2 circulant alors. (KAWAOKA 1989) De nombreux experts pensent que cette pandémie a été moins meurtrière que les précédentes du fait du seul changement de l'hémagglutinine par rapport à la souche de 1957. Ainsi, une grande partie de la population possédait des anticorps reconnaissant la neuraminidase de ce nouveau sous-type. (COX 2000) Là encore, le nouveau sous-type H3N2 apparu en 1968 a remplacé le sous-type précédent circulant depuis 1957.

Les virus H2N2 et H3N2 n'étaient pas des virus très pathogènes comparés au sous-type H1N1 de 1918. Pourtant, ils ont causé la mort de nombreuses personnes, certainement du fait de leur faible protection immunitaire envers ces virus. (HORIMOTO 2001)

**Tableau 1:** Caractéristiques des trois Pandémies du 20<sup>ème</sup> siècles(oms 2009)

| Perte du PIB (en %) | Groupes d'âge les plus touchés (taux d'atteinte simulé) | Surmortalité attribuable estimée au niveau mondial | Taux de létalité estimé | Taux de reproduction estimé | Sous type du virus grippal A | Zone d'apparition | Pandémie (date et désignation) |
|---------------------|---|--|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| 1918–1919           |   |  |                         |                             |                              |                   |                                |
| -16,9 à 2,4         | Jeunes adultes  | 20–50 millions                                     | 2-3 %                   | 1,5–1,8                     | H1N1                         | Indéterminée      | Grippe «espagnole »            |
| 1957–1958           |   |  |                         |                             |                              |                   |                                |
| -3,5 à 0,4          | Enfants   | 1–4 millions                                       | <0,2 %                  | 1,5                         | H2N2                         | Chine méridionale | Grippe «asiatique »            |
| 1968–1969           |   |  |                         |                             |                              |                   |                                |
| -0,4 à (-1,5)       | Tous groupes d'âge                                      | 1–4 millions                                       | <0,2 %                  | 1,3–1,6                     | H3N2                         | Chine méridionale | Grippe de «Hong Kong »         |

#### **d-Les épizooties de la grippe aviaire 1996-2008**

Historiquement, les infections humaines par les virus grippaux aviaires sont extrêmement rares, Le virus H5N1 fait exception. Lors de la première flambée humaine décrite, le virus a été à l'origine en 1997 de 18 cas à Hong Kong, dont 6 ont été fatals. La survenue de ces cas a coïncidé avec des flambées à virus H5N1 hautement pathogène chez des volailles d'élevage.(oms2005), Depuis sa réémergence étendue en 2003-2004, ce virus aviaire a été responsable de millions d'infections parmi les volailles et de plus de quatre cents cas humains. Un pourcentage inhabituellement élevé d'infections humaines à H5N1 débouche sur une maladie grave et sur un décès par rapport à d'autres virus grippaux.

Les virus H5N1 isolés chez les malades n'étaient pas issus de réassortiments génétiques entre différents sous-types viraux comme les souches des

pandémies de 1957 et 1968. Les 8 gènes du virus H5N1 étaient tous d'origine aviaire. (CLAAS 1998).

| Période            | Sous-types de virus influenza aviaire | Lieu (espèces concernées) | Cas cliniques humains   |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------------|---|
| 5 et 12/1997       | IAHP H5N1                             | Hong Kong (poules)        | 18 personnes dont 6 sont mortes   |
| 1998               | IAFP H9N2                             | Chine (poules)            | 5 personnes   |
| 3/1999             | IAFP H9N2                             | Hong Kong (poules)        | 2 fillettes âgées de 1 et 4 ans présentant des troubles respiratoires et une hyperthermie |
| 2/2003             | IAHP H5N1                             | Hong Kong (poules)        | 5 personnes dont 2 mortes   |
| 4/2003             | IAHP H7N7                             | Pays-Bas (poules)         | 86 personnes dont 1 adulte mort   |
| 11/2003            | IAFP H7N2                             | États-Unis                | 1 personne  |
| 2/2004             | IAHP H7N3                             | Canada                    | 2 cas de conjonctivites chez des éleveurs   |
| 12/2003 au 11/2005 | IAHP H5N1                             | Cambodge                  | 4 personnes mortes  |
|                    |                                       | Indonésie                 | 12 personnes infectées dont 7 mortes  |
|                    |                                       | Thaïlande                 | 21 personnes infectées dont 13 mortes   |
|                    |                                       | Vietnam                   | 93 personnes infectées dont 42 mortes   |
|                    |                                       | Chine                     | 4 personnes infectées dont 2 mortes   |

**Tableau II :** *Transmissions du virus influenza aviaire à l'Homme (modifié de Perdue et Swayne 2005).*

#### **e-Pandémie de la grippe 2009-2010 «porcin»:**

La pandémie est née au Mexique en février 2009 : de nombreux patients présentent alors une broncho-pneumopathie sévère. Le virus est pour la première fois biologiquement déterminé le 15 avril 2009, aux États-Unis (Californie) : virus A de type H1N1, d'origine porcine.

Le virus A(H1N1) s'est manifesté lors d'une première pandémie en 1918. Il est réapparu en 1977. A partir de ce moment, il a évolué de manière différente en Eurasie et en Amérique, dans des élevages porcins. Depuis le début des années 1990, diverses souches de triple-réassortants de type A(H1) ont émergé au Nord des États-Unis, dans les élevages porcins. En effet, l'analyse génétique de ces virus a montré que le virus A(H1N1) s'était recombinaisonné avec un virus aviaire et le virus A(H3N2) humain. Avant 2005, aux États-Unis, on enregistrait 1 à 2 cas par an de grippe humaine d'origine porcine. Depuis juin 2007, tous les cas de grippe humaine à virus A(H1) porcine doivent être notifiés. Jusqu'en février 2009, on a relevé 7 décès dus à ce type de virus, chez des personnes atteintes de grippe clinique. Il n'y avait pas de transmission interhumaine soutenue. De décembre 2005 à février

2009, 10 cas de grippe clinique à virus A(H1N1) ont été confirmés parmi les cas notifiés.

Le nouveau virus A (H1N1) a été mis en évidence pour la première fois aux Etats-Unis, chez un enfant de 10 ans. Ce virus présentait alors des gènes communs avec un triple-réassortant porcin mis en évidence en Amérique du Nord, et deux gènes communs avec un virus grippal porcin d'Eurasie. Un deuxième prélèvement, chez une fillette de 9 ans sans lien épidémiologique avec le cas précédent, a retrouvé un virus de génotype similaire, le 17 avril 2009. Aucun de ces deux cas n'avait été en contact récemment avec un animal porcin. Ce nouveau virus A(H1N1)2009 comporte en fait :

- 3 segments dérivés de souches porcines nord-américaines
- 2 segments de souches aviaires nord-américaines
- 1 segment du virus saisonnier humain A (H3N2)
- 2 segments de souches porcines d'Eurasie.

Le complexe polymérase (PA, PB1, PB2) est obtenu à partir des segments aviaires et du segment humain. Issus d'un tripléréassortant américain porcin Il est différent du virus A(H1N1) saisonnier. L'immunisation par le vaccin épidémique n'est pas croisée avec le nouveau virus.)<sup>31)</sup>

### **III-2 épidémiologie:**

#### **III-2-1 Répartition géographique :**

La grippe est une maladie cosmopolite qui n'épargne aucune partie du monde. Grâce au développement des transports et au nombre important de voyageurs, les souches virales sont facilement et rapidement « exportées » d'un continent à l'autre. Il n'est donc pas certain qu'une nouvelle souche pandémique mette 6 mois avant de se répandre mondialement comme cela a pourtant été le cas lors des pandémies de 1957 et 1968. (NGUYEN-VAN-TAM 2003, OXFORD 2000)

#### **III-2-2 Réservoirs :**

Tous les sous-types de virus grippaux existent chez les oiseaux sauvages aquatiques et en particulier chez les canards, les oies. Des études sur l'écologie de ces virus soutiennent l'hypothèse que tous les virus grippaux rencontrés chez les mammifères dérivent d'un réservoir aviaire. Les virus grippaux se répliquent chez les oiseaux dans les cellules du tractus digestif entraînant ainsi le rejet d'une très grande quantité de virus dans le milieu

extérieur, les virus étant particulièrement résistants dans l'eau. Ce portage digestif ne se manifeste par aucun signe clinique de grippe chez ces animaux, ce qui prouve que les virus grippaux aviaires sont très adaptés à leurs hôtes. (WEBSTER 1995) Il n'existe pas de preuves de persistance des virus chez les individus pendant de longues périodes. Cependant, l'écologie complète de la grippe chez ces hôtes naturels n'est pas complètement connue et, du fait de l'interaction complexe entre les virus et les nombreuses espèces d'oiseaux sauvages, celle-ci risque de rester encore longtemps mal connue. (TOLLIS 2002)

Les virus aviaires sont très stables d'un point de vue génétique. Chez les oiseaux aquatiques, on ne retrouve pas de traces de changement depuis plus de 60 ans. Ce haut degré de conservation génétique montre que les virus aviaires ont atteint un optimum dans l'adaptation à leur hôte, et qu'un changement dans la séquence nucléotidique ne représente pas un avantage sélectif. Ceci prouve aussi que les sources des gènes des virus pandémiques passés existent encore inchangés chez les oiseaux aquatiques. (WEBSTER 1995 et 2002)

### **III-2-3 Modes de transmission :**

#### **A) Transmission directe :**

##### *\_ Transmission verticale :*

L'isolement de virus grippaux dans et à la surface des œufs pondus par des oiseaux malades est possible (CAPPUCCI 1985). Cependant, la transmission de la maladie aux oisons nés de ces œufs n'a jamais été prouvée. Même si une transmission verticale de la grippe n'a jamais été démontrée, les œufs représentent un moyen de transmission des virus. (McFERRAN 1993)

##### *\_ Transmission horizontale :*

Chez l'homme, les porcs, ainsi que les oiseaux d'élevage, la transmission des virus grippaux se fait par voie respiratoire principalement (WEBSTER 1998, ACHA 1989) grâce aux gouttelettes en suspension dans l'air qui sont inhalées et pénètrent dans les voies respiratoires supérieures

#### **B) Transmission indirecte :**

La transmission des virus grippaux entre espèces d'oiseaux sauvages aquatiques se fait selon un mode fécal-oral par l'intermédiaire de l'eau des

lieux fréquentés par ces oiseaux. (WEBSTER 1998) peut expliquer le passage de ces virus à d'autres espèces d'oiseaux comme les oiseaux côtiers, ou aux mammifères marins tels que les phoques ou les baleines. (ZAMBON 2001) les oiseaux domestiques, les porcs. La contamination se fait principalement par l'eau de boisson. Les porcs peuvent aussi se retrouver infectés lorsqu'ils sont nourris avec des carcasses non traitées d'oiseaux morts de grippe. (WEBSTER 1998) De nombreux supports physiques peuvent servir à la transmission indirecte des virus de la grippe (ACHA 1989). Ainsi dans les élevages, le matériel, les véhicules de transport des animaux, des déchets, les vêtements du personnel de ces élevages, les cages des animaux, entre autres, peuvent jouer ce rôle. Dans la population humaine, la grippe se transmet par voie respiratoire principalement, ainsi que par l'intermédiaire de supports contaminés par des sécrétions de personnes malades (mouchoirs, téléphones...). Cependant, ce type de transmission indirecte joue un rôle bien moins important comparé à ceux évoqués précédemment dans la propagation des virus grippaux au sein des populations mais ne doit pour autant pas être négligé.

#### **III-2-4 Contexte épidémiologique et écologie des virus influenza A**

Seize différentes hémagglutinines (H1-H16) et neuf neuraminidases (N1-N9) sont connues pour les virus influenza A (Fouchier *et al.*, 2005).

-Virus Influenza Porcins:

Les porcs sont les réservoirs principaux de virus influenza H1N1 et H3N2 qui sont en général endémiques dans les populations porcines mondiales, et responsables de l'une des maladies respiratoires les plus fréquentes. Des virus H1N2 ont été isolés, dérivés du virus classique porcin H1N1 et du virus porcin H3N2 au Japon, et dérivés des virus humains en Grand Bretagne. D'autres sous-types viraux ont pu être isolés chez les porcs lors de nombreuses études virologiques notamment en Asie et aux Etats-Unis, soient des virus H3N1, H9N2, et H5N1. (Ninomiya *et al.*, 2002).

-Virus Influenza chez les Volailles (poulets et canards) :

Les souches virales ont été classées en fonction de leur pathogénicité en virus hautement pathogène (IAHP) ou en virus faiblement pathogène (IAFP) chez les volailles domestiques. Les virus IAHP sont uniquement de sous-types H5 et H7, et les virus IAFP peuvent être de différents sous-types

d'hémagglutinine dont les H5 et H7 faiblement pathogènes (Webster *et al.*, 1992). Les différents virus IAHP isolés depuis 1959 sont des sous-types H5N1, H5N2, H5N8, H5N9, H7N3, H7N4, et H7N7 (Alexander, 2000). Concernant les virus IAFP chez les poulets et les canards domestiques, les sous-types répertoriés, en particulier en Asie, sont les H9N2, H9N3 (Alexander, 2000), H5N2 (Shieh *et al.*, 2008), H4 (Karasin *et al.*, 2000) et H6 (Chin *et al.*, 2002).

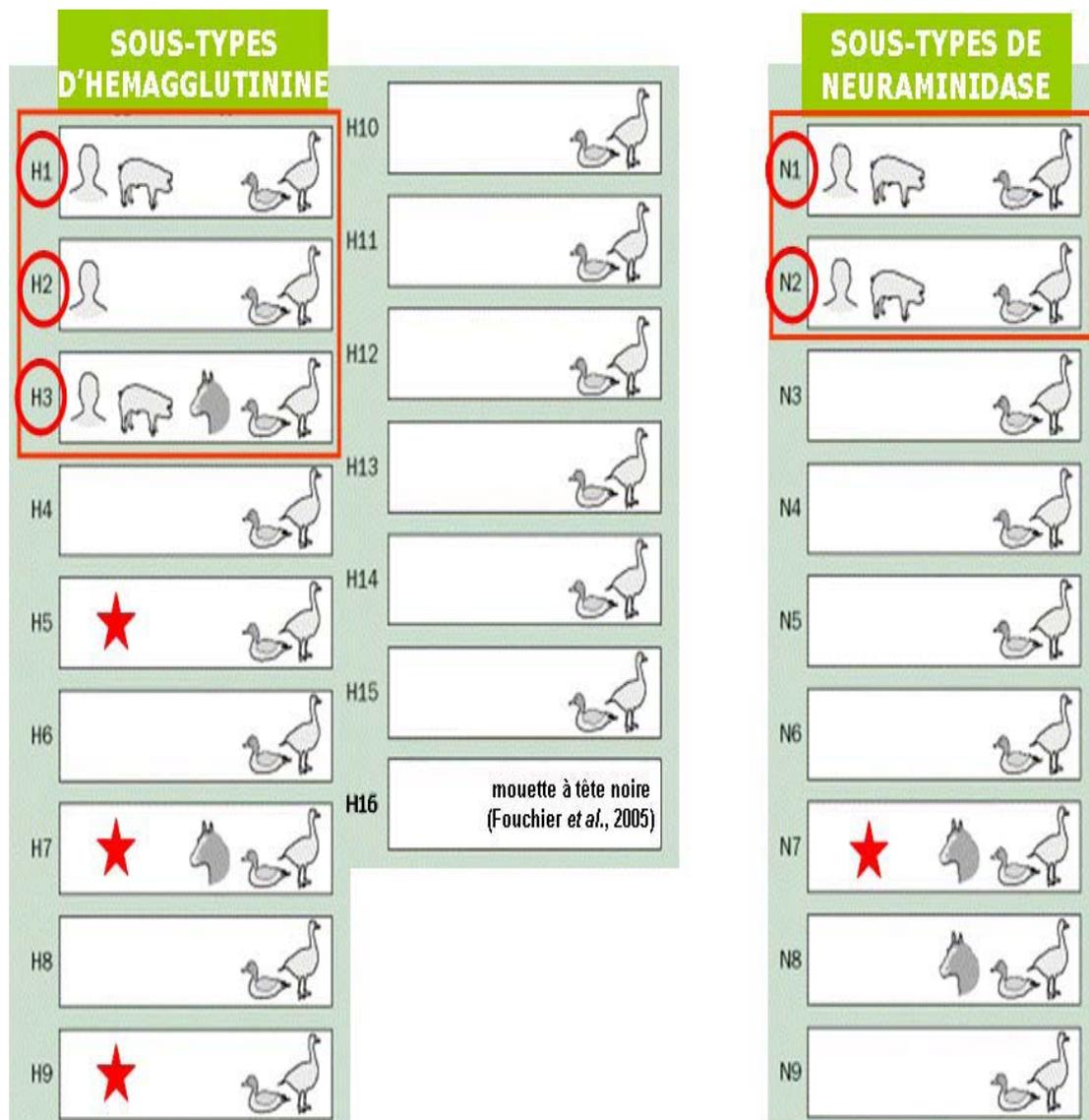


Figure 5: Les différentes espèces répertoriées d'hémagglutinine et neuraminidase de la grippe (d'après Y. Kawaoka)

### **III-3 transmission:**

#### **III-3-1 Transmission inter-espèces des virus influenza de type A:**

Les oiseaux sauvages (notamment les canards) sont l'hôte naturel des virus influenza A. entraînant des infections sub-cliniques avec de longues périodes d'excrétion virale dans les fèces. Les virus libérés dans l'eau et propagés du fait des migrations saisonnières peuvent occasionnellement être transmis aux oiseaux domestiques et à des espèces mammifères, dont le porc et l'homme, chez qui les infections à tropisme respiratoire se révéleront plus ou moins sévères (Fouchier et al., 2003). L'augmentation de l'excrétion virale qui en résulte constitue un facteur favorisant le potentiel de transmission, y compris à l'homme. Ce fut le cas lors des épisodes de grippe à virus HP H5N1 en 1997 à Hong Kong (Alexander, 2006).

Le porc a toujours été un candidat pour le rôle d'hôte intermédiaire pour le réassortiment de virus influenza A d'origine aviaire et humaine puisqu'il est le seul mammifère domestiqué qui permet une réplication productive de virus influenza aviaires et humains. Ce concept est renforcé par la détection de virus humain et aviaire réassortis chez des porcs Européens avec preuve de transmission à la population humaine par la suite. Mais l'adaptation d'un virus nouvellement transmis au porc peut prendre plusieurs années ; le H3N2 humain et le H1N1 aviaire ont été détectés chez les porcs il y a plusieurs années avant qu'ils acquièrent la capacité à se répandre rapidement et à être associés aux épizooties porcines (Brown, 2000).

De nombreuses études ont mis en évidence des cas de transmission interspécifique entre les espèces humaines, porcines et aviaires, plusieurs sens de transmission sont identifiés, soient des souches aviaires ou humaines vers le porc, et des souches aviaires ou porcines vers l'Homme.

Il est intéressant d'étudier les transmissions interspécifiques ainsi que les co-circulations de plusieurs sous-types chez le porc, afin d'avoir une idée des réassortiments qui pourraient se produire. De nombreux cas de réassortiments viraux sont répertoriés, par exemple: des virus triple-réassortants humain, aviaire, et porcine sont connus, ils circulent parmi les porcs aux Etats-Unis depuis 1999 et causent des infections humaines sporadiques. L'actualité, avec la souche Pandémique H1N1/2009, Il y a donc des transmissions virales entre les espèces à l'échelle planétaire (FAO, 2009; WHO, 2009 (2)).

### **III-3-2 Variation génétique:**

Les virus grippaux sont connus pour leur grande variabilité génétique. Deux mécanismes principaux participent à cette variabilité : les mutations ponctuelles, constantes, et les réassortiments génétiques, plus rares. La cassure antigénique ne concerne que les virus influenza de type A (Etteradossi *et al.*, 2002).

#### **-Glissement antigénique (mutation ponctuelles) (DRIFT) :**

C'est une modification mineure portant sur quelques acides aminés essentiellement de l'hémagglutinine de la neuraminidase. C'est un phénomène constant, rencontré pour tous les types de virus grippaux.

Le glissement antigénique est la conséquence du caractère peu fidèle d'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 et cartat 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.

Le glissement antigénique concerne un sous-type pour lequel apparaissent des variations successives 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 deux sites antigénique de l'hémagglutinine.

Ce mécanisme génétique est à l'origine de l'apparition des souches épidémiques annuelles, peu différentes de celles des années précédentes, mais suffisamment pour provoquer des symptômes de grippe dans une population qui se retrouve alors partiellement immunisée. On considère qu'il faut 3 à 5 ans pour qu'une souche virale accumule suffisamment de

mutations génétiques ponctuelles pour pouvoir causer des symptômes grippaux lors de réinfection d'une personne donnée (PALESE2002).

Le taux d'évolution des virus influenza aviaires est beaucoup plus important chez les hôtes accidentels que chez l'hôte naturel, représenté par les oiseaux sauvage (suarez DL, van RK et al 2000)les erreurs dans les gènes codant la neuraminidase et l'hémagglutinine sont les plus fréquent.

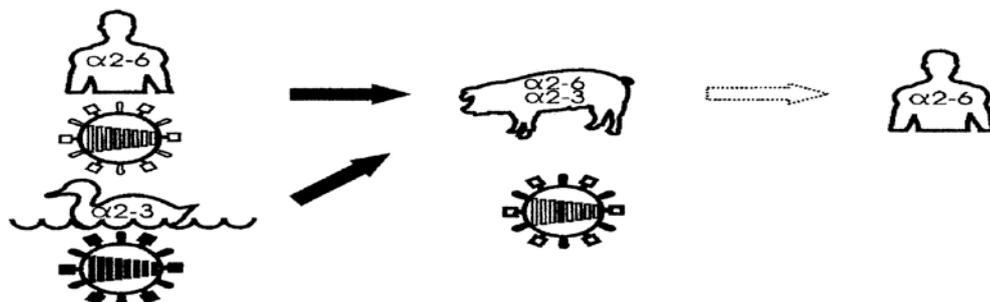
**-la cassure antigénique (cassure antigénique) (shift):**

Un second mécanisme de variation génétique, La nature segmentée du génome viral rend possible le remplacement complet d'un ou de plusieurs segments du génome et donc d'une ou plusieurs protéines de surface comme l'HA ou la NA. Ce phénomène est ponctuel, rare (tout les 10 à 30 ans) et n'existe. (Jeanne Brugère 2006)

Ce phénomène a lieu lors de la coïnfection au sein d'une même cellule par deux particules virales provenant de souches virales différentes. Les échanges de matériel génétique sont alors fréquents.

Les virus parentaux peuvent donner théoriquement combinaisons différentes, mais le plus souvent ces combinaisons n'aboutissent pas à des virus viables. Le phénomène de cassure antigénique, encore appelé " réassortiment ". (Jeanne Brugère 2006). Cette variation majeur aboutit à un virus nouveau vis-à-vis duquel la population n'a aucune immunité, il en résulte généralement d'une pandémie grippal. (D.schnell et al 2009).

Du fait qu'il présente des récepteurs communs à l'Homme et aux volailles, le porc est considéré comme le territoire privilégié des réassortiments viraux conduisant à un virus hybride (Figure4).C'est l'hypothèse la plus couramment admise pour expliquer les pandémies.



**Figure 6:** réassortiment chez le porc (ITO 1998)

### III-3-3 Risque d'une nouvelle pandémie:

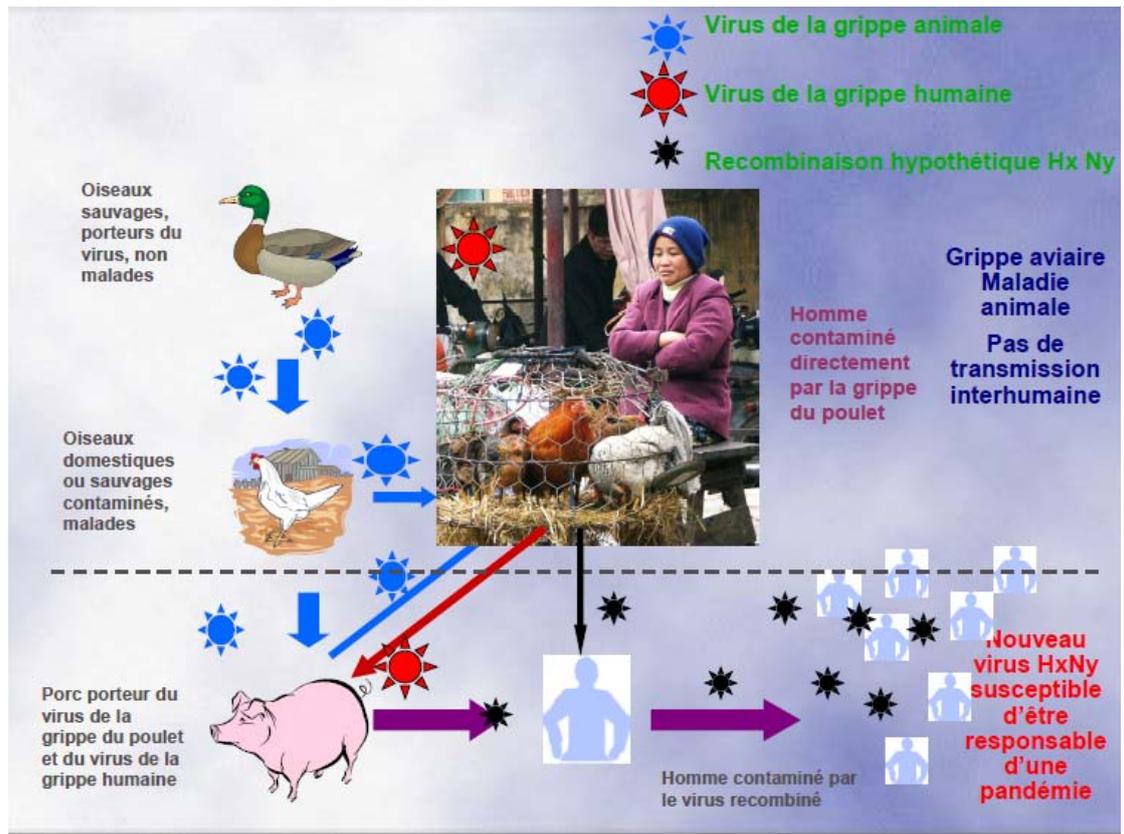
Les virus aviaires se lient préférentiellement aux récepteurs des cellules épithéliales, lorsque l'acide sialique de ce récepteur est attaché en position 2,3 au galactose. Au contraire, les virus à tropisme humain se lient préférentiellement à l'acide sialique attaché en position  $\alpha$  2,6 au galactose.

Ceci explique la spécificité de la cible des virus grippaux. Les pneumocytes de type II, au niveau des alvéoles pulmonaires humaines, expriment néanmoins la version 2,3 -galactose de l'acide sialique, ce qui explique la pathogénicité pulmonaire du virus H5N1. En revanche, l'humain infecté par ce type de virus n'en porte pas au niveau du tractus respiratoire supérieur, c'est pourquoi les cas de transmission interhumaine restent rares.

Le porc, hôte propice à la recombinaison (Bulletin de Veille Sanitaire 2009), Une mutation au niveau de l'hémagglutinine peut donc modifier l'affinité du virus. Le virus H5N1 est un virus particulièrement labile sur le plan génétique, Ceci augmente le risque de mutations permettant l'adaptation à l'homme (Lina B 2008). Cette adaptation pourrait également se faire par recombinaison avec un virus ayant déjà une affinité pour le tractus respiratoire humain.

Une pandémie survient lorsqu'une souche virale nouvelle, contre laquelle la population n'est pas immunisée, émerge. La pandémie de 2009-2010 confirme qu'un événement grippal est possible à l'échelle internationale A(H1N1)2009 étant une souche peu virulente.

Une pandémie grippale à virus hautement pathogène est-elle possible ? De manière générale, trois conditions sont nécessaires pour qu'un virus grippal soit dangereux : la transmissibilité à l'homme, le pouvoir pathogène exacerbé et la résistance aux antiviraux (Hannoun C 2009). Si un virus remplit ces trois conditions, une pandémie aurait des conséquences sanitaires graves, bien différentes de celles observées lors de la pandémie à virus A(H1N1)2009 jusqu'au début de l'année 2010.



**Figure 7:** mécanisme d'apparition de nouveau virus pandémique (P.PONS IADE et B.JEANGORGES/ [www.grippeaviaire.gouv.fr](http://www.grippeaviaire.gouv.fr) )

# **Chapitre IV: prophylaxie**

#### **IV-1-Phase de pré pandémie :**

L'objectif est de réduire les possibilités d'infection humaine et de renforcer le système d'alerte précoce

#### **IV-2-Phase d'émergence d'un virus pandémique :**

L'objectif est d'endiguer ou retarder la propagation à la source

#### **IV-3-Phase de pandémie déclarée et de propagation au niveau international :**

L'objectif est de réduire la morbidité, la mortalité et la désorganisation sociale. Mener des recherches afin d'orienter l'action

Depuis 1968, date de la dernière des trois pandémies survenues au siècle dernier, et surtout depuis fin 2003, le monde n'a jamais été aussi proche d'une pandémie. Toutes les conditions préalables à une pandémie ont maintenant été réunies. En 2005, des changements inquiétants ont été observés dans l'épidémiologie de la maladie chez l'animal. Des cas humains continuent de se produire et le virus s'est étendu géographiquement à de nouveaux pays, accroissant ainsi la taille de la population exposée. Chaque nouveau cas humain donne au virus la possibilité d'évoluer vers une souche pandémique pleinement transmissible (oms 2005).

#### **IV-1-1-Réduire les possibilités d'infection humaine :**

Le risque d'émergence d'un virus pandémique dépend des possibilités d'exposition et d'infections humaines, qui persisteront tant que le virus H5N1 continuera de circuler chez l'animal. La lutte contre la maladie chez l'animal est donc le principal moyen de réduire les possibilités d'infection humaine et donc d'émergence d'un virus pandémique. La prévention des comportements qui exposent l'homme au virus en est un deuxième. La grande majorité des cas humains étant survenus en milieu rural, les recommandations aux agriculteurs et à leur famille sur la façon d'éviter l'exposition sont également un moyen de réduire le risque d'émergence d'un virus pandémique. Cette option est elle aussi devenue plus difficile à appliquer. Le fait que les canards domestiques puissent jouer le rôle de réservoir « silencieux » supprime le signal d'alarme avertissant d'un risque, surtout pour les agriculteurs et leur famille, et augmente les possibilités d'exposition humaine involontaire. Les flambées chez les volailles peuvent rester silencieuses pour une deuxième

raison. La persistance du virus chez les volailles a lourdement frappé l'économie des pays touchés. S'il n'est pas possible d'indemniser suffisamment les agriculteurs pour leurs pertes, ceux-ci ne seront pas forcément incités à signaler les flambées, en particulier dans les zones rurales où réside le véritable risque d'exposition humaine. La vaccination est recommandée comme mesure de lutte dans certaines situations épidémiologiques mais pas toutes. Parmi les autres mesures exposées dans la stratégie figurent une sécurité biologique stricte dans les exploitations agricoles commerciales, le recours au concept de compartimentage et zonage, la maîtrise des mouvements d'animaux et de produits et une restructuration de l'industrie avicole dans certains pays (oms 2005).

#### **IV-1-1-Intensifier la collaboration entre les secteurs de la santé publique et de la santé Animale**

L'OMS désignera des fonctionnaires chargés de développer l'échange d'informations entre les secteurs de la santé et de l'agriculture au niveau international. Une collaboration accrue entre les deux secteurs a trois principaux objectifs : signaler les zones d'activité de la maladie chez l'animal où la vigilance des cas humains devrait être intensifiée, veiller à ce que les mesures de lutte contre la maladie chez l'animal soient compatibles avec une réduction des possibilités d'exposition humaine et faire en sorte que les recommandations émises à l'intention des communautés rurales concernant les mesures de protection suivent l'évolution de la maladie chez l'animal (oms 2005).

#### **IV-1-2-Renforce le système d'alerte précoce :**

De nombreuses activités définies dans les plans nationaux et mondiaux d'action en cas de pandémie sont déclenchées par des changements de comportement du virus. La détection de ces changements et leur interprétation dépendent de la fiabilité et de la rapidité des données épidémiologiques, cliniques et virologiques : chaque cas humain permet d'obtenir des données essentielles pour l'évaluation des risques. L'étude des groupes de cas étroitement reliés dans le temps et dans l'espace est le premier signe avertissant d'une amélioration de la transmissibilité du virus . Les enquêtes sérologiques chez les contacts étroits des malades, dans les

communautés où se sont produites les groupes de cas et dans les populations à haut risque, telles que les agents de santé, peuvent également avertir précocement de changements dans le comportement du virus (oms 2005).

Les informations sur l'évolution clinique des cas sont également un signe important, car l'amélioration de la transmissibilité devrait coïncider avec des pathologies plus bénignes assorties d'un plus faible taux de létalité. L'analyse des virus recueillis au cours de la surveillance par les laboratoires de référence de l'OMS et de la FAO/OIE permet de déceler des changements dans le virus et de déterminer s'ils indiquent une amélioration de la transmission, venant ainsi corroborer les informations obtenues grâce aux observations épidémiologiques et cliniques. Il est tout aussi important d'étudier des virus récemment prélevés pour vérifier que les travaux concernant la mise au point d'un vaccin conservent leur pertinence (oms 2005).

#### **Au plan mondial :**

Les quatre centres collaborateurs spécialisés de l'OMS reçoivent des isollements de virus grippaux des centres nationaux de par le monde et procèdent à une analyse approfondie du profil génétique et antigénique des virus. Ces informations aident à évaluer l'importance des mutations antigéniques parmi les virus récemment en circulation et à déterminer si les virus actuels diffèrent sensiblement des virus vaccinaux existants. Les centres aident également à suivre l'évolution des virus et leur sensibilité aux antiviraux. Ils effectuent également des études sérologiques en collaboration avec d'autres laboratoires nationaux de référence importants tels que le Center for Biologics Evaluation and Research de la Food and Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique, le National Institute for Biological Standards and Control du Royaume-Uni et la Therapeutic Goods Administration en Australie. Dans ces études sérologiques, les anticorps produits en réaction aux vaccins grippaux du moment sont testés pour vérifier que les virus contenus dans les vaccins correspondent toujours aux virus en circulation. Ces informations sont déterminantes pour savoir si la composition en vigueur devrait être actualisée pour que l'on puisse disposer d'un vaccin efficace pour la saison suivante.

Deux fois par an, l’OMS organise une consultation entre les centres collaborateurs et les principaux laboratoires de référence impliqués dans la sélection et la mise au point des vaccins antigrippaux afin de passer en revue les résultats des analyses récentes. L’OMS est alors en mesure de recommander les virus grippaux à utiliser pour la mise au point des vaccins antigrippaux pour la saison suivante pour chacun des hémisphères (nord et sud). Les centres collaborateurs dispensent une formation étendue au personnel de laboratoire des centres nationaux de la grippe et d’autres laboratoires. Chaque année, les centres mettent à jour les antigènes et sérums de référence utilisés par les centres nationaux du réseau pour diagnostiquer la grippe saisonnière et formulent, le cas échéant, des recommandations concernant les méthodes de laboratoire les mieux adaptées et les plus récentes pour diagnostiquer la grippe. Les centres peuvent aider les pays à faire face à une flambée de grippe, en particulier si celle-ci présente un potentiel pandémique. Ils fournissent également à l’OMS des conseils et des recommandations sur la façon d’améliorer le système mondial de surveillance de la grippe (oms 2005).

#### **IV-2-1- Endiguer et retardé la propagation à la source :**

Plusieurs consultations internationales sur la pandémie de grippe ont prié l’OMS d’envisager de constituer une réserve internationale d’antiviraux destinée à une utilisation stratégique vers le début d’une pandémie. Selon les experts, des mesures agressives fondées sur une prophylaxie antivirale pourraient endiguer une pandémie à la source ou tout au moins en ralentir la propagation, ce qui permettrait de gagner du temps pour mettre en place des mesures d’urgence et accroître les stocks de vaccins. Sur la base des résultats provenant de modèles mathématiques, la période théorique dont on dispose pour agir est très limitée. Selon ces études, la prophylaxie antivirale devrait couvrir 80 % de la population initialement touchée dans les trois semaines suivant l’apparition des symptômes chez les premiers sujets infectés par le virus pandémique émergent. Les études donnent certaines indications sur les quantités d’antiviraux nécessaires pour que la stratégie produise des effets concluants. Elles font également penser qu’il faudra associer l’administration de médicaments à d’autres mesures, y compris la mise en quarantaine d’une zone (oms 2005).

#### **IV-3-1 Réduire la morbidité, mortalité et la désorganisation mondiale :**

La vaccination et la fourniture d'antiviraux constituent les deux interventions médicales les plus importantes pour réduire la morbidité et la mortalité au cours d'une pandémie, mais les quantités disponibles ne seront pas suffisantes. Les vaccins sont universellement considérés comme la première ligne de défense (oms 2005).

##### **IV-3-1-1- Les vaccins :**

###### **IV-3-1-1-1- Courte histoire du vaccin grippal :**

En 2005, après avoir visité une unité de production de vaccin grippal ultramoderne et sophistiquée comme il en existe en France, il est difficile d'imaginer qu'il y a à peine 50 ans, cette production était encore quasi-artisanale. Lors de la dernière Journée Nationale des GROG, le 21 octobre 2004, Claude Hannoun nous a rappelé que c'est à l'Institut Pasteur de Paris que Dujarric de la Rivière avait apporté en 1918, la preuve de l'existence d'un «virus filtrant» à l'origine de la grippe. Le premier virus grippal humain (type A) fut isolé en 1933, en Grande Bretagne, après injection de produit de prélèvement rhino-pharyngé au furet. Dès 1931, Goodpasture avait réussi à cultiver des virus dans l'œuf de poule embryonné. Cette technique permit à Smith et Francis de préparer aux Etats-Unis les premiers vaccins inactivés dont l'efficacité était encore douteuse. Mais c'est Jonas Salk qui, encouragé par les autorités militaires américaines, prépara le premier vaccin efficace à grande échelle en purifiant et en inactivant le liquide allantoïque ensemencé. Ce vaccin fut utilisé pour vacciner le Corps Expéditionnaire américain en Europe en 1944-1945. Dès 1947, le laboratoire de la grippe récemment créé à l'Institut Pasteur de Paris, dans lequel venait d'entrer Claude Hannoun, prépara un vaccin par la même technique. (*Pierre Saliou*)

Jusqu'en 1968, la vaccination contre la grippe resta assez confidentielle. Certes, en 1958, le virus de la pandémie H2N2 (grippe asiatique) remplaça dans le vaccin le premier virus A (H1N1) et des améliorations furent apportées dans sa purification. Mais l'époque contemporaine de la vaccination ne débute qu'après la pandémie de 1968. Aux Etats-Unis, le vaccin H2N2 s'était avéré inefficace contre le nouveau virus H3N2. Heureusement qu'il n'apparait en Europe qu'en 1969, laissant ainsi le temps

de préparer du vaccin adapté. L'OMS prend alors conscience qu'il faut renforcer les réseaux de surveillance. La suite est bien connue :

- réémergence du virus H1N1 (grippe russe) en 1977 et sa réintroduction dans le vaccin qui devient ainsi trivalent, une souche B ayant été incorporée progressivement par les divers fabricants depuis quelques années ;
- création du GROG en France en 1984 ;
- nombreuses études épidémiologiques démontrant que la vaccination grippale diminue la mortalité chez des personnes âgées, incitant la CNAM à offrir gratuitement le vaccin aux personnes de 75 ans et plus en 1985, puis abaissant cet âge à 70 ans en 1989 et à 65 an en 2000. Parallèlement, la bio-industrie augmentait régulièrement ses capacités de production. Mais en attendant de nouveaux vaccins, le principe de fabrication est toujours la même depuis 1937, utilisant l'œuf de poule embryonné... Il a fait ses preuves ! (*Pierre Saliou*)

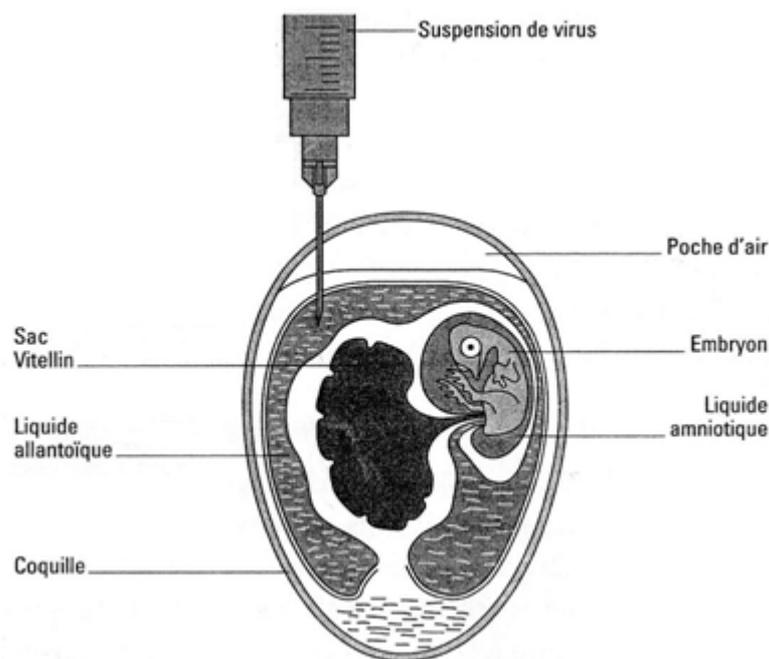
#### **IV-3-1-1-2- les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés:**

Les vaccins vivants atténués utilisent des virus vivants, mais dont la virulence pour l'homme a été atténuée grâce à des méthodes empiriques, consistant en des passages successifs sur des systèmes sensibles. Les vaccins vivants atténués présentent de nombreux avantages. Dans la mesure où ils se multiplient dans l'organisme, ils induisent une excellente immunité, et cela en seule dose. Ce type de vaccins a connu un grand succès. Mais ils présentent un inconvénient majeur: il existe toujours un risque que les souches virales atténuées retrouvent leur statut de virulence, c'est-à-dire acquièrent de nouveau la capacité d'induire la maladie. Autre inconvénient, les vaccins vivants atténués ont été produits de façon tout à fait empirique et non reproductible. En d'autres termes, nous ne connaissons pas le mécanisme moléculaire précis qui explique leur atténuation. On n'est jamais certain de parvenir à obtenir une souche virale totalement atténuée.(Jean-F et Cathrine-L 2006)

Les vaccins inactivés reposent sur une approche technique tout à fait différente. L'objectif est d'inactiver totalement le virus par des procédés chimiques il ne peut alors plus se multiplier dans l'organisme tout en altérant au minimum l'intégrité du virus et en maintenant donc son immunogénicité (c'est-à-dire sa capacité à induire une réponse immunitaire protectrice).

Ce type de vaccin est relativement simple à préparer. il suppose toutefois plusieurs particularités du virus. Celui-ci doit pouvoir se multiplier

en quantité importante sur un système cellulaire facile à cultiver. On considère généralement que pour obtenir un vaccin viral inactivé, l'agent infectieux doit être cultivé dans des systèmes cellulaires permettant d'obtenir au moins 100 millions à un milliard de particules virales par millilitre de culture. En dessous de ces rendements, le vaccin n'est pas viable en termes de coût de production. En outre, le virus doit être sensible à un agent inactivant à une concentration qui n'altère pas *les* protéines virales support de l'immunogénicité. Autre inconvénient: dans la mesure où le virus ne se multiplie pas dans l'organisme après injection du vaccin, pour obtenir une bonne réponse immunitaire, il faudra des quantités importantes de virus et souvent plusieurs injections suivies de rappels réguliers. Pour augmenter encore la réponse immunitaire, on est souvent amené à associer ces vaccins à un adjuvant de l'immunité, tel que l'hydroxyde d'aluminium.(Jean-F et Cathrine-L2006).



**Figure 8:**L'œuf de poule embryonné un excellent moyen de multiplication des virus.(Jean-F et Cathrine-L 2006)

#### **IV-3-1-1-3-Vaccins à virions fragmentés:**

Aux progrès réalisés dans la purification des particules virales vient s'ajouter la mise au point d'une technique dite de fragmentation des virus. Elle contribua à améliorer l'innocuité des vaccins contre la grippe. Son principe

consiste à appliquer un détergent (tel le triton, l'éther ou le désoxycholate) sur la suspension virale purifiée afin de solubiliser la majeure partie des protéines virales et d'éliminer les membranes d'origine cellulaire contaminantes provenant de l'œuf. Plusieurs procédés de ce type sont utilisés par les industriels. En particulier, la nature du détergent varie en fonction des vaccins commercialisés. Dans tous les cas, cette technique permet d'obtenir un vaccin purifié contenant des particules virales fragmentées, dans le but d'améliorer la tolérance du produit.

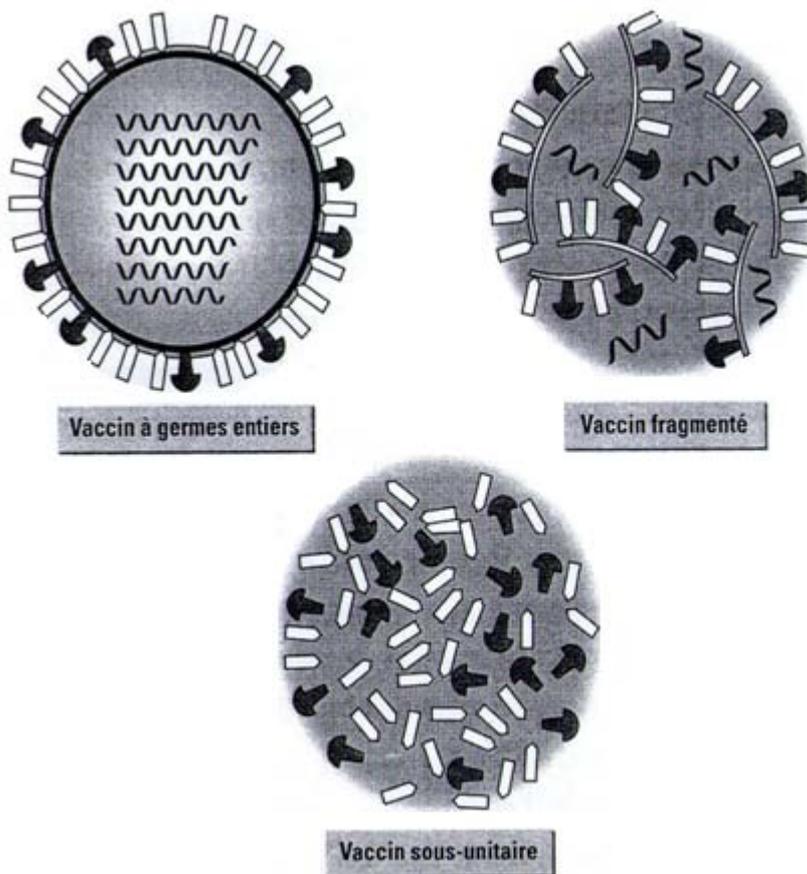
Cette avancée technique aboutira donc à l'élaboration de deux types de vaccins inactivés: ceux dont la structure virale a été fragmentée (on parle aussi de vaccins « splités »).

Le premier vaccin fragmenté a été enregistré aux États-Unis par les laboratoires Connaught en 1968. Par la suite, de nombreux essais cliniques ont montré que les vaccins à virus fragmentés induisaient une protection équivalente à celle conférée par les vaccins à germes entiers, tout en étant mieux tolérés, limitant surtout les réactions fébriles (en particulier chez l'enfant).

Ces résultats, qui donnent l'avantage aux vaccins fragmentés, ont été obtenus chez des sujets vaccinés, qui avaient déjà été en contact avec un virus de la grippe dans les années précédant l'étude. Cette situation est très commune de nos jours puisque, depuis 1968, circulent des variants d'un virus de la grippe A répondant à la formule H3N2. Par conséquent, au cours de cette longue période, une grande partie de la population, en particulier adulte, a été en contact avec un ou plusieurs variant(s) de ce virus, à l'origine d'une certaine immunité résiduelle vis-à-vis de ce dernier. En revanche, ce type d'immunité résiduelle, acquise par des contacts successifs avec les variantes d'un virus de la grippe, n'existe pas lorsqu'apparaît un nouveau virus de la grippe ou encore chez les très jeunes enfants. Dans ce cas, il semble que les vaccins fragmentés soient moins efficaces que les vaccins à germes entiers. Pour obtenir une protection similaire, une vaccination de rappel pourrait alors être nécessaire. Toutefois, la cible majeure de la vaccination grippale demeurant à l'heure actuelle les personnes âgées, les vaccins fragmentés sont les plus répandus en raison de leur meilleure tolérance: leur ratio protection/tolérance est optimal. (Jean-F et Cathrine-L 2006)

#### IV-3-1-1-4-Vaccins sous-unités composés d'hémagglutinines et de neuraminidases :

Dans l'optique d'améliorer encore la tolérance des vaccins antigrippe, une nouvelle génération de vaccins a été développée dans les années 80. IL s'agit des vaccins sous-unitaires: ils contiennent quasi exclusivement les antigènes de surface du virus l'hémagglutinine et la neuraminidase séparés des autres composants internes par des méthodes physicochimiques et réorganisés sous forme de rosettes. La première génération de vaccins sous-unitaires a été enregistrée en Grande-Bretagne en 1980. Comme les vaccins fragmentés, ils n'induisent qu'une protection partielle dans les populations ne possédant pas déjà d'anticorps contre un virus de la grippe proche de celui qui est incorporé dans le vaccin. Pour pallier cet inconvénient, il est recommandé de pratiquer, avec une population de ce type, un schéma de vaccination avec deux injections. .(Jean-F et Cathrine-L 2006)



**Figure 9:** les différents vaccins contre la grippe.(Jean-F et Cathrine-L 2006)

il existe sur le marché américain un vaccin intra-nasal basé sur 3 souches virales atténuées : FluMist ® (Laboratoire MedImmune 2009). IL'est obtenu

par culture cellulaire à 25°C. L'intérêt majeur de ce procédé est que le virus réplique au niveau du nasopharynx et induit une réponse Immunitaire locale (production d'IgA) et systémique (production d'anticorps neutralisants).

Aujourd'hui, la plupart des vaccins sont produits à partir d'œufs embryonnés de poulet. Une fois les particules virales récupérées, elles sont inactivées avec du formaldéhyde. L'inconvénient majeur de cette technique est qu'il peut exister une allergie aux protéines d'œuf. De même, les réserves d'œufs embryonnés ne sont pas assurées à long terme.

#### **IV-3-1-2- Le vaccin saisonnier :**

La vaccination constitue le meilleur moyen de protection contre la grippe saisonnière. Elle doit être faite au moins deux semaines avant le début de la saison grippale (à l'approche de l'hiver). Le renouvellement du vaccin doit être effectué tous les ans.

En raison des modifications constantes des virus grippaux, le vaccin saisonnier contre la grippe peut différer dans sa composition d'une année à l'autre. Chaque année, l'OMS émet une recommandation sur les souches qui doivent être incluses dans le vaccin. Ce dernier est élaboré avec les souches qui ont circulé majoritairement durant l'hiver précédent et qui sont le plus susceptibles d'être présentes lors de l'hiver suivant.

La vaccination est possible pour tous les individus à partir de l'âge de six mois ; elle est recommandée pour les personnes à risque de complications.

Chaque année, les personnes à risque sont invitées par l'Assurance Maladie à se faire vacciner gratuitement contre la grippe.

#### **IV-3-2 Mener des recherches afin d'orienter l'action :**

##### **IV-3-2-1-Surveiller l'efficacité des interventions sanitaires**

Plusieurs interventions non pharmaceutiques ont été recommandées pour réduire la propagation locale et internationale d'une pandémie ainsi que le taux de transmission. Si beaucoup de ces interventions se sont révélées utiles dans la lutte contre d'autres maladies infectieuses, leur efficacité au cours d'une pandémie n'a jamais été globalement évaluée. Il faudra disposer d'une information plus abondante sur la faisabilité et l'efficacité des interventions, ainsi que sur leur acceptabilité pour les populations. L'OMS établira des sites d'études et mettra au point des protocoles pour évaluer ces interventions aux

niveaux local, national et international. Il est important par ailleurs de disposer de données comparatives sur l'efficacité des différentes interventions, car plusieurs mesures risquent d'entraîner une désorganisation sociale prononcée (oms 2005) .

#### **IV-3-2-2-Evaluer les conséquences médicales et économiques**

L'OMS établira des sites d'études et mettra au point des protocoles d'évaluation prospective des conséquences médicales et économiques de la pandémie pour que les interventions sanitaires futures puissent être ajustées en conséquence. Dans le passé, on n'a procédé à ces évaluations qu'après la fin d'une pandémie. Leur utilité pour orienter l'affectation des ressources a été amoindrie en l'absence de données adéquates (oms 2005).

## ***V-DISCUSSION & Conclusion:***

Au terme de ce travail on conclue évidemment que la grippe sous divers formes représente un des sujets d'actualité médicale.

Une pandémie de grippe survient lorsqu'un virus grippal animal contre lequel la plupart des humains ne sont pas immunisés acquiert la capacité de provoquer des chaînes de transmission interhumaine soutenues, ce qui provoque des flambées à l'échelon de la communauté. Un tel virus peut se propager au niveau mondial et provoquer une pandémie.

L'apparition d'une pandémie de grippe peut être considérée comme le résultat de la transformation d'un virus grippal humain. Sur le plan génétique, les virus de la grippe pandémique peuvent apparaître par

- ✓ Réassortiment génétique
- ✓ Mutation génétique

La grippe aviaire causée par des virus grippaux hautement pathogènes est une menace constante dans les élevages de volailles. Avant l'épisode de 1997 à Hong Kong, il n'y avait aucune preuve sérieuse du caractère zoonotique de la grippe. En effet, le virus H5N1 apparu en 1997 a été le premier virus purement aviaire transmis directement à l'homme. Le passage de ce virus à l'homme souligne le potentiel des souches aviaires à être responsables de foyers de grippe dévastateurs dans les zones fortement peuplées, l'abondance des virus grippaux dans la nature ainsi que l'apparition du virus H5N1 à Hong Kong en 1997, 2001, 2002 et 2003, démontrent que la grippe est une zoonose qui ne pourrait jamais être éradiquée

La plupart des pays sont soumis à des niveaux de risque similaires concernant l'introduction du virus dans la faune sauvage. En revanche, l'atteinte des volailles domestiques peut être maîtrisée par l'application rigoureuse de mesures de lutte, notamment des mesures de biosécurité strictes. À ce jour, la circulation virale persiste, grâce aux mouvements des oiseaux sauvages mais aussi aux activités humaines. L'éradication de la maladie dans la faune sauvage ne paraît pas réalisable actuellement mais la protection des volailles domestiques semble parfaitement possible grâce à un bon fonctionnement des services vétérinaires, la présence d'un réseau de vétérinaires de terrain et des éleveurs de volailles bien informés.

La réponse sanitaire a l'objectif de contrôler les épizooties dans les pays infectés et sa non-propagation à des pays encore indemnes. *Ainsi prévoir* une stratégie de lutte vaccinale.

## **-BIBLIOGRAPHIE:**

- 1-AFSSA du 10 juillet 2002 sur "le risqué de transmission à l'homme des virus influenza aviaires "sur le site <http://www.afssa.fr/dossiers-rubique>".
- 2-Al faress S, carter G, ferraris O, nordr 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-ALEXANDER D.J, BROWN I.H. (2000) Zoonoses récentes dues aux virus influenza A. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.*, 19, (1): 197-225.
- 4-ALEXANDER D.J. (2007) An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine*, 25: 5637-5344.
- 5- ALLAN W. H. Uncomplicated infection with virulent strains of avian influenza viruses In: *Proceedings of the First Symposium on Avian Influenza*, Carter Comp Corp, Richmond, USA, 1982, 4-7
- 6- BECKER W. B. 1967, Experimental infection of common terns with tern virus: Influenza virus A/tern/South Africa/1961. *The Journal of Hygiene*, , 65, 61-65.
- 7-Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de jong MD, Lochindarat S, Nguyen TK, Tran TH, Nicoll A, Touch S and yuen KY (2005). "avian influenza A (2005) infection in humans" *N Engl J Med* 353(13): 1374-85.
- 8-CAPPUCCI D. T. , JOHNSON D. C. , BRUGH M. 1985 , et al Isolation of avian influenza virus (subtype H5N2) from chicken eggs during natural outbreak. *Avian Diseases*, 1985, 29, 1195-1200.
- 9-Cellule Interrégionale d'Epidémiologie Antilles Guyane. La nouvelle grippe A/H1N1 et le risque de pandémie. *Bulletin de Veille Sanitaire* 2009;4:1-11
- 10-Chin, P.S., Hoffmann, E., Webby, R., Webster, R.G., Guan, Y., Peiris, M., Shortridge, K.F., 2002. Molecular evolution of H6 influenza viruses from poultry in Southeastern China: prevalence of H6N1 influenza viruses possessing seven A/Hong Kong/156/97 (H5N1)-like genes in poultry. *Journal of virology* 76, 507-516.
- 11-CLAAS E. C. J. , OSTERHAUS A. D. M. E. , VAN BEEK R. et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *The Lancet*, Feb 1998, 351, 472-477

12-CONNOR R. J. , KAWAOKA Y. , WEBSTER R. G. 1994 , et al Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza isolates. *Virology*, 1994, 205, 17-23

13- COUCEIRO J. N. , PAULSON J. C. , BAUM L. G. 1993, Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium: the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. *Virus Research*, 1993, **29**, 155-165.

14-COX N. J. , SUBBARAO K. 2000 Global epidemiology of influenza: past and present. *Annual Review of Medicine*, 2000, 51, 407-421.

15-Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ et al 2009. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2605-15.

16- DELVALLEE T., 2004. La grippe aviaire et sa transmission chez l'homme. In : grippe aviaire-synthèse documentaire. [Ressource électronique] Accès Internet : CNRS-Institut de l'Information Scientifique et Technique [<http://breves.inist.fr/Dossier/dossier.html>] (consultée le 03mars 2007).

17- EMMANUEL. A. ; BALANCA G. ; CAMUS E. ; CARDINALE E. ; CARON ; CHEVALIER V. ; DE LA ROCQUE S. ; DESVAUX S. ; GAIDET N. ; GERBIER G. ; GOUTARD F. ; LANCELOT R. ; MARTINEZ D. ; MONICAT F. ; PORPHYRE V. ; RENARD V. ; RICHARD D. ; ROGER F. ; SALGADO P. et VIAL L., 2006. La grippe aviaire de l'Asie à l'Afrique. Livret éducatif sur la grippe aviaire. Montpellier : CIRAD.- 48p.- (*Les savoirs partagés*).

18-ETERRADOSSI N, LAVAL A, BONMARIN I, DEUTSCH P, GUITTET M, JESTIN V, et al. (2002) Rapport du groupe de travail sur le risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaries In : AFSSA, publications, éditions. [en-ligne], AFSSA, [<http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/rapportinfluenza.pdf>].

19-FAO, 2009. FAO Guidelines for surveillance of Pandemic H1N1/2009 and other Influenza viruses in swine populations. FAO, p. 16.

20-Fouchier, R.A., Munster, V., Wallensten, A., Bestebroer, T.M., Herfst, S., Smith, D., Rimmelzwaan, G.F., Olsen, B., Osterhaus, A.D., 2005. Characterization of a

novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *Journal of virology* 79, 2814-2822.

21-GORMAN O. T. , BEAN W. J. , KAWAOKA Y. 1991 , et al Evolution of influenza A virus nucleoprotein genes: implications for the origin of H1N1 human and classical swine viruses. *Journal of Virology*, 1991, 65, 3704-3714

22-GRESANLEUX M. (2006) Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic et l'étude des maladies infectieuses chez les animaux de compagnie. *Thèse ENVN* Hannoun C. Que nous apprennent les pandémies du passé ? *BEHWeb* 2009 (1) (126 pages)

23-HORIMOTO T. , KAWAOKA Y. Pandemic Threat posed by avian influenza A viruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 2001, 14 (1), 129-149.

24-<http://www.invs.sante.fr/behweb/2009/01/r-2.html>

25-[http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2005.5.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_CDS_CSR_GIP_2005.5.pdf)

26- [http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2005](http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_CDS_CSR_GIP_2005)

27-

[http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/en/health/diseases\\_cards/27septrecomm.pdf](http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/en/health/diseases_cards/27septrecomm.pdf) .

28-[http://www.fao.org/ag/againfo/resources/documents/empres/AI\\_globalstrategy.pdf](http://www.fao.org/ag/againfo/resources/documents/empres/AI_globalstrategy.pdf) (2005)

29- [http://www.grog.org/documents/Courte\\_histoire\\_du\\_vaccin\\_grippal.pdf](http://www.grog.org/documents/Courte_histoire_du_vaccin_grippal.pdf) (2006)

30-Jean-F et Catherine-L "Grippe aviaire Somme-nous prêts?" 65-71 (janvier 2006)

31-JESTIN V, BONMARIN I, BOUTIN J.M, DEHORTER O, DUFOUR B, HARS J, et al. (2008) Rapport du groupe d'expertise collective d'urgence « influenza aviaire » sur l'influenza aviaire hautement pathogène à virus H5N1 d'origine asiatique. In : AFSSA, publications, éditions. 190p.

32- JOHNSON D. C. , MAXFIELD B.C. , MOULTHROP J. I. Epidemiologic studies of the 1975 avian influenza outbreak in chickens in Alabama. *Avian Diseases*, 1977, **20**, 422-424.

33-KALETA EF, HERGARTEN G, YILMAZ A. (2005) Avian influenza A viruses in birds In: -anecological, ornithological and virological view. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 112, 448-45

34-KAWAOKA Y. , KRAUSS S. , WEBSTER R. G. Avian-to-human transmission of PB1 gene of influenza A viruses in 1957 and 1968 pandemics. *Journal of Virology*, 1989, 63, 4603-4608

35- Laboratoire MedImmune (page consultée le 18 juin 2009). Site du laboratoire MedImmune. Adresse URL : <http://www.flumist.com>

36- Laboratoire Novartis (page consultée le 18 juin 2009). Site du laboratoire Novartis.

Adresse URL : <http://www.novartisvaccines.com> henriette richter-rohlshutdown -s -t 36

37- LIBBEY J. (1999) Les antiviraux contre la grippe. *Vir.*, **3**, (6), 439-452.

38-Lina B. Quel est le risque d'une nouvelle pandémie grippale ? *Rev Prat* 2008;58:679-86

39-MEYER D. (2008) Méthode de dépistage et de diagnostic de la leucose féline. Thèse ENVA 125 pages

40-McFERRAN J. B. , McNULTY M. S. , HORZINEK M. C. Orthomyxoviridae. In: *Virus infections of vertebrates. Volume 4. Virus infections of birds.* Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1993, 621p.

41- MURPHY F. A., FAUQUET C. M. , BISHOP D. M. I. 1995 , et al *Virus Taxonomy : sixth report of the International Committee on Taxonomy of Virus* Wien, Springer Verlag, The pathogenesis.1995, 293-299.

42-MURPHY T. M.The control and epidemiology of an influenza A outbreak in Ireland. In: *Acute Virus infection of poultry*, J.B. Mc Ferran and M.S. McNulty editors, Dordrecht, MartinusNijhoff, 1986, p23-28

43-MURPHY B. R. , WEBSTER R. G Orthomyxoviruse, In: *FIELDS B. N. , KNIPE D. M. , HOWLEY P. M. , et al Fields Virology. Volume 1* Philadelphie: Lippincott-Raven Publishers, 1996, 1397-1445

44-MURPHY FA, GIBBS EPJ, HORZINEK MC, STUDDERT MJ. (1999) Chapter 30 : Orthomyxoviridae. In : *Veterinary virology*, 3rd ed. San Diego : Academic press, 459-468

- 45- NARAYAN O. , LANG G. , ROUSE S. T. A 1969 new influenza A virus infection in turkeys : experimental susceptibility of domestic birds to virus strain ty/Ontario/7732/1966..*Archiv fur die Gesamte Virusforschung*, 1969, **26**, 149-165.
- 46-NGUYEN-VAN-TAM J. S. , HAMPSON A. W. 2003 The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine*, 2003, 21, 1762-1768.-
- 47-Ninomiya, A., Takada, A., Okazaki, K., Shortridge, K.F., Kida, H., 2002. Seroepidemiological evidence of avian H4, H5, and H9 influenza A virus transmission to pigs in southeastern China. *Vet Microbiol* 88, 107-114.
- 48- OIE, 2007. Fiche OIE : Influenza aviaire. [Ressource électronique] Accès Internet : [http://www.oie.int/eng/avian\\_influenza/disease.htm](http://www.oie.int/eng/avian_influenza/disease.htm) (consultée le 03 mars 2007).
- 49-OMS 2005: Grippe aviaire : évaluation du risque de pandémie.
- 50-OMS 2009: préparation et action en cas de grippe pandémique
- 51-PALESE P, GARCIA-SASTRE A. 2002 Influenza vaccines : past and future. *The Journal of Clinical Investigation*, 2002, **110**, 9-13
- 52-POZETTO B., HURAUX J.M. (2003) Examens virologiques en pratique médical In : *Traité de virologie médicale*, HUREAUX JM, NICOLAS JC, AGUT T, PEIGUELA FEUILLE H, Editions ESTEM.669 pages
- 53-ProMED-mail. (2005aa) Avian influenza, poultry - China: antiviral treatment. In : 21 juin,20050621.1740 [en-ligne], ProMED-mail [<http://www.promedmail.org>] (consultée le 23 juin2005).
- 54-SAEGERMAN C, MEULEMANS G, VAN REETH K, MARLIER D, YANE F, VINDEVOGEL H, et al. (2004) Evaluation, contrôle et prévention du risque de transmission du virus influenza aviaire à l'homme, *Ann. Méd. Vét.*, sous presse.
- 55-Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med*. 2009;360:2616-25
- 56-suarez DL, van RK and pensaert M (2000) evolution of avian influenza virus" *veterinary microbiology:(amsterdam)*74(1-2):15-27.

57-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.

58-TAUBENBERGER J. K. , REID A. H. , KRAFFT A. E. 1997 , et al Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science*, 1997, 275, 1793-1796.

59-TOLLIS M. , DI TRANI L. 2002 Recent developments in avian influenza research : epidemiology and immunoprophylaxis. *The Veterinary Journal*, 2002, **164**, 202-215.

60- TRAN TINH HIEN M, MENNO DE JONG M, FARRAR J, PHIL D. (2004) Avian Influenza: a challenge to global health care structures. *N. Eng. Jour. Med.*, **351**, (23) : 2363-2366.

61-TRAN TINH HIEN M, MENNO DE JONG M, FARRAR J, PHIL D. (2004) Avian Influenza: a challenge to global health care structures. *N. Eng. Jour. Med.*, 351, (23) : 2363-2366.

52-VAN REETH K. (2006) Résistance des virus Influenza aviaire dans l'eau. In : Laboratoire de Virologie, Comité interministériel Influenza. [en-ligne], Ugent : Faculté de Médecine vétérinaire,

63-WEBSTER R. G. , SHARP G. S. , CLAAS E. C. J. 1995 Interspecies transmission of influenza viruses. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1995, 152, S25-S30.

64-WEBSTER R. G. 2002 The importance of animal influenza for human disease. *Vaccine*, May 2002, 20, S16-S20.

65-Webster, R.G., Bean, W.J., Gorman, O.T., Chambers, T.M., Kawaoka, Y., 1992. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological reviews* 56, 152-179.

66-WHO, 2009 (1). Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO. World Health Organization. [On line]. [2009/07/18].

<URL:[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2009\\_8\\_11/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_8_11/en/index.html)>.

67-WHO, 2009 (2). WHO and hoc scientific teleconference on the current influenza A(H1N1) situation. World Health Organization. [On line]. [2009/04/29].

<URL:[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/TCReport2009\\_0504.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/TCReport2009_0504.pdf)>

68-ZAMBON M. C. 2001 The pathogenesis of influenza in humans. Reviews in Medical Virology, 2001, 11, 227-241.

## RESUME:

Les virus grippaux affectent l'homme et de nombreuses espèces animales. Leur passage d'une espèce à l'autre conditionne l'épidémiologie de la grippe. Toutes les gripes survenues au vingtième siècle sont d'origine aviaire, elles n'ont pas été aussi sévère que celle de 1918, ni aussi bien au niveau de la population que de l'individu. L'étude des grandes pandémies de XXe siècle apporte de nombreux renseignements sur les risques futurs auquel l'humanité est exposée.

L'extension de l'IAHP H5N1 est une question d'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.

*L'augmentation du nombre des épizooties de peste aviaire à partir de 1999 a eu de nombreuses conséquences économiques (la catastrophe économique), et sociales (difficulté pour le public d'admettre l'abattage de millions d'oiseaux...).*

**Mot clés:** virus influenza de type A, Evolution, Pandémie, Hémagglutinine, Neuraminidase

## ABSTRACT:

Influenza viruses affect humans and many animal species. Their transmission from one species to the other causes the epidemiology of human influenza. All flu occurred in the twentieth century are of avian origin, these have not been as severe as that of 1918 so they remain no less serious both on population and individual levels. Studies of the major pandemics of the twentieth century provides many information regarding future risks to which humanity is exposed to.

The spread of HPAI H5N1 is a matter of attention in the media. Yet, there is a great ignorance of the issue, especially on the various ways the virus can spread in.

The increased number of outbreaks of avian influenza since 1999 has had many economic (economic disaster) and social consequences (difficulty for the public to accept the slaughter of millions of birds ...).

**Key words:** influenza A virus, Evolution, Pandemic, Hemagglutinine, Neuraminidase

فيروسات الانفلونزا تؤثر على البشر و الكثير من انواع الحيوانات . علي الانتقال من نوع واحد للشروط الاخرى وبائيات لانفلونزا البشرية وقعت جميع الانفلونزا في القرن العشرين من اصل الطيور, لم تكن شديدة كما هي الحال في عام 1918, او كما يهدد ما ينجم عن الفيروس H5N1, الا انها تبقى لاتقل خطورة سواء من حيث عدد السكان من الفرد. دراسة الاوبئة الكبرى اللتي شهدتها القرن العشرين يجلب العديد من الدروس حول المخاطر المستقبلية التي تصبح الانسانية عرضة لها

انتشار انفلونزا الطيور H5N1 هي مسألة تتعلق بالمصلحة العامة و يثير اهتمام متزايد في وسائل الاعلام لا يزال هناك عدم الاجابة على السؤال, وخصوصا على مسارات مختلفة التي يقوم الفيروس من خلالها بالانتشار.

الزيادة في عدد الاوبئة بسبب ما يعرف بطاعون الطيور منذ 1999 حيث يتميز بالعديد من التوابع الاقتصادية (كوارث اقتصادية) و اجتماعية(صعوبة القضاء الكلي على ملايين الطيور)

