

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة-الجزائر

École Nationale Supérieure Vétérinaire-Alger

Projet de Fin d'Études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur Vétérinaire

## Thème

*Etude bibliographique des Influenza aviaires hautement  
pathogènes à virus H5N1*

*Présenté par Kassoula Aissa et Hamdani Abdelhamid*

*Soutenu le 06/02/2013*

### *Le jury :*

Président: Pr Aïssi  
Promoteur : M. Bouzid  
Examineur : Dr Regguem  
Examineur : Dr Goucem

Année universitaire 2011/2012

## **Remerciements**

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

*Nous sincères remerciements à :*

- *Mademoiselle Aissi pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de notre soutenance.*
- *Monsieur Regguem et Monsieur Goucem pour nous avoir fait l'honneur d'examiner ce mémoire.*
- *Monsieur Bouzid, notre promoteur qui nous a encouragé et aidé.*

*Nous tenons à remercier vivement toutes les personnes qui ont contribué, de manière directe ou indirecte, à l'élaboration de ce mémoire*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail à :*

- *Mes chers parents qui se sont toujours sacrifiés et m'ont encouragé,*
- *Mes frères et sœurs qui m'ont toujours soutenu,*
- *Toute ma famille et mes amis, ainsi que ceux de mon quartier,*
- *Tous ceux qui m'ont aidé et ont contribué à l'élaboration de ce travail.*

*Abdelhamid*

---

*Je dédie ce travail :*

- *À mes parents, mes grand-mères, mes frères et mes sœurs,*
- *À toute ma famille et tous mes amis,*
- *À tous ceux qui me sont chers.*

*Atissa*

## LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Schéma d'un virus influenza A (Anonyme, 2006).....	5
Figure 2 : Pays touchés par le virus H5N1 en février 2007(wikipedia, 2012). ....	21
Figure 3 : Nombre de cas d'infection par le virus de la grippe A(H5N1) confirmés chez l'homme, par mois et par pays, 2003-2010 (OMS, 2011a).....	30
Figure 4 : Représentation des différentes zones définies autour du foyer lorsque la vaccination en anneau est mise en œuvre (Source : FAO emergency prevention system, 2004).....	52
Figure 5 : zoning des laboratoires de l'INMV (INMV, 2012).....	67

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Espèces moléculaires d'hémagglutinine d'influenzavirus de type A isolés chez les oiseaux aquatiques et les mammifères, dans le cadre d'infections naturelles (Kaye et Pringle, 2005 ; Etteradossi et al, 2002).....	13
Tableau 2: Espèces moléculaires de neuramidase d'influenzavirus de type A isolés chez les oiseaux aquatiques et les mammifères, dans le cadre d'infections naturelles (Source : Kaye et Pringle, 2005 ; Etteradossi et al, 2002).....	14
Tableau 3 : Épidémiologies de virus IAHP recensées dans le monde depuis 1959 (D'après Alexander, 2007).....	17
Tableau 4 : Les différents types de prélèvements à réaliser lors d'une suspicion d'IAHP (D'après le: Journal officiel de la Communauté européenne 2006).....	36
Tableau 5 : caractéristiques des trois pandémies du XXe siècle. (OMS, 2009).....	54
Tableau 6 : description des phases de pandémie et principe mesures par phase (oms, 2009).....	63
Tableau 7 : Usage possible des différentes mesures sanitaires aux différentes phases d'alerte pandémique.(Dominguez, 2006).....	64
Tableau 8 : Usage possible des antiviraux aux différentes phases d'alerte pandémique. (Dominguez, 2006).....	65
Tableau 9 : Usage possible des différents vaccins aux différentes phases d'alerte pandémique (Dominguez, 2006).....	65

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

ARN : Acide Ribonucléique.

DGF : direction générale des forêts

DSA : direction des services agricole

DSV : direction des services vétérinaires

FAO : Food and Agriculture Organisation.

FP : faiblement pathogènes.

GROG : Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe.

HA : Hémagglutinine.

HP : Hautement pathogènes.

IAFP : Influenza Aviaire Faiblement Pathogène.

IAHP : Influenza Aviaire Hautement Pathogène.

INMV : institut national de médecine vétérinaire.

INW : inspection vétérinaire de wilaya.

IPIV : l'index de pathogénicité intra-veineuse.

JOUE : Journal Officiel de l'Union Européenne.

## LISTE DES ABREVIATION

M1 protéine de matrice.

M2 : canal a ions.

MRLC : maladie répété légalement contagieuse.

NA : Neuraminidase.

NP : Nucléoprotéine.

NP : nucléoprotéine.

NS1 : protéine non structurale 1.

NS2 : protéine non structurale 2.

OIE : Organisation mondiale de la santé animale, anciennement dénommée Office International des Épizooties.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PA : sous unité active de la polymérase.

PB1 : sous unité de la polymérase.

PB2 : autre sous unité de la polymérase.

PH : potentiel hydrogène.

RT-PCR : rétro-transcription-polymérisation en chaîne

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction.

## Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

<i>Introduction</i> .....	1
Chapitre I : Les virus influenza de type A, éléments de virologie et d'épidémiologie.....	2
<i>I Les virus influenza de type A : éléments de virologie</i> .....	3
<b>A-Les virus influenza de type A</b> .....	3
Les différents types des virus influenza.....	3
1- Propriétés des virus influenza de type A.....	3
2- Nomenclature des virus influenza de type A.....	5
3- Multiplication virale.....	6
5-Mécanismes de variation génétique des virus influenza A.....	6
5-1- Mutations ponctuelles.....	6
5-1-1 Importance.....	7
5-2- Réassortiments génétiques.....	7
6-Virulence des virus influenza de type A.....	8
A Pathogénicité.....	8
1 Indice de pathogénicité.....	9
2 Tests biologiques.....	9
3 RT-PCR.....	9
B Support moléculaire de la virulence.....	9
1 L'hémagglutinine.....	10
2 La neuraminidase.....	10
3 La protéine PB2.....	11
4 La protéine NS1.....	11
<b>B- L'influenza aviaire</b>	
1-Définition de l'influenza aviaire.....	11
2- Statut indemne vis-à-vis de l'influenza aviaire.....	12
<i>II- Les virus influenza de type A : éléments d'épidémiologie</i> .....	12
<b>A- Hôtes principaux et spécificité d'hôte</b> .....	12
1- Hôtes principaux.....	12
2- Spécificité d'hôte.....	14

<b>B- Infection des oiseaux</b> .....	15
1- Infection des oiseaux sauvages aquatiques.....	16
2- Infection des oiseaux domestiques.....	16
a) Infection des oiseaux domestiques par un virus influenza faiblement pathogène.....	16
b) Infection des oiseaux domestiques par un virus influenza hautement pathogène.....	16
c) Épisodes de l'HP dans le monde .....	16
d) Excrétion et transmission.....	17
<b>C Infection des mammifères</b> .....	18
1 La grippe humaine.....	18
1-1 Manifestation des épidémies grippales .....	19
1-1-1 Aspects cliniques.....	19
1-1-2 Modes de transmission.....	20
2 Les virus influenza aviaries chez l'homme .....	20
a) Historique des cas de transmission des virus influenza d'origine aviaire à l'homme...20	
b) Modes de transmission.....	21
3 La grippe porcine.....	22
4 La grippe des équidés.....	23
a) Épidémiologie.....	23
b) Aspects cliniques .....	23
5- La grippe des mustélidés .....	24
a) La grippe du furet.....	24
b) La grippe chez le vison.....	24
6 La grippe des mammifères marins .....	24
a) Les virus influenza chez les phoques .....	24
a)-1 Aspects cliniques .....	25
a)-2 Une espèce réservoir .....	25
a)-3 Conséquences possibles pour la santé humaine.....	25
a)3-1 Réémergence.....	25
a)3-2 Réassortiment génétique.....	26
a)3-3 Dérive antigénique.....	26
b) Les virus influenza chez les baleines .....	26
<b>III. Le virus H5N1 : un virus particulier</b> .....	27
1 L'origine du virus H5N1.....	27
2 Les particularités du virus H5N1 .....	27

2-1 Une virulence accrue.....	27
2-2 Hôtes de H5N1.....	28
2-2-1 Infection asymptomatique des canards domestiques.....	28
2-2-2 Infection des félinés.....	28
2-2-3 Pathogénicité accrue chez les oiseaux sauvages.....	29
2-3 Chez l'homme.....	29
2-3-1 Cas humains dus à H5N1.....	29
2-3-2 Manifestations cliniques du H5N1 chez l'Homme.....	30
2 Support moléculaire de la virulence de H5N1.....	31
Chapitre II : Stratégies de contrôle des Influenza aviaire hautement pathogènes.....	32
<b>- I Modalités d'entretien d'une épizootie d'influenza aviaire.....</b>	<b>32</b>
- A Sources de virus influenza hautement pathogène.....	32
- B Modes de contamination des élevages.....	32
1 Introduction de virus.....	32
2 Contamination de voisinage.....	33
3 Résurgence.....	33
<b>II Lutte contre l'influenza aviaire : outils disponibles.....</b>	<b>34</b>
1 Diagnostic.....	34
1-1 Diagnostic épidémiologique-clinique.....	34
1-2 Diagnostic différentiel de l'IAHP.....	35
1-3 Les différents tests.....	35
1-4 Prélèvements.....	35
2 Mesures sanitaires.....	37
2-1 Mesures sanitaires offensives.....	37
2-1-1 Principe des mesures sanitaires offensives.....	37
a) Euthanasie.....	37
b) Mise en interdit.....	38
c) Désinfection.....	38
d) Enquête épidémiologique et surveillance.....	38
e) Levée des mesures sanitaires.....	39
2-1-2 Avantage des mesures sanitaires offensives.....	39
2-1-3 Limites et inconvénients des mesures sanitaires offensives.....	39
2-2 Mesures sanitaires défensives.....	39

2-2-1 Principe des mesures sanitaires défensives.....	39
a) Prévenir l'introduction par les oiseaux sauvages infectés.....	39
b) Par les oiseaux.....	40
c) Par d'autres animaux.....	40
d) Prévenir l'introduction par l'homme.....	40
e) Prévenir l'introduction par le matériel contaminé.....	41
2-2-2 Avantage des mesures sanitaires défensives.....	41
2-2-3 Limites des mesures sanitaires défensives.....	41
2-2-4 Synthèse des inconvénients des mesures sanitaires.....	41
3 Mesures médicales.....	42
3-1 Chimio-prévention et traitement curatif.....	43
a) Chez les espèces aviaires.....	43
b) Chez les autres espèces animales.....	43
3-2 Vaccination.....	43
a) Protection vaccinale antigrippale chez la volaille.....	44
b) Les différents types de vaccins.....	44
b-1 Vaccins inactivés homologues.....	45
b-1-1 Inconvénients.....	45
b-2 Vaccins inactivés Hétérologues.....	45
b-2-1 Avantages.....	46
b-2-1-1 Différenciation sérologique des oiseaux vaccinés et des oiseaux infectés.....	46
b-2-1-2 Création de banques de vaccins.....	46
b-3 Vaccins recombinant.....	47
*Différenciation des oiseaux infectés et vaccinés : stratégie vaccinale.....	47
c) Bénéfices attendus de la vaccination antigrippale des volailles.....	47
c-1 Bénéfices attendus de la vaccination antigrippale chez le poulet.....	47
c-2 Propriétés de la vaccination chez les autres espèces de volailles.....	48
d) objectif de la vaccination.....	48
e) Précautions à respecter lorsque la prophylaxie médicale vaccinale est mise en œuvre.....	48
f) Définir un protocole vaccinal.....	49
g) Avantages de la prophylaxie médicale vaccinale.....	50
h) Limites et inconvénients de la prophylaxie médicale Vaccinale.....	50
h-1 Réactions individuelles à la vaccination.....	50

h)-2 Possibilité de maintien d'une circulation virale silencieuse et propagation inapparente de l'infection.....	50
h)-3 Possibilité de sélection de nouveaux variants antigéniques .....	50
4 Mesures médico-sanitaires.....	50
4-1 Les différentes associations médico-sanitaires possibles.....	51
4-1-1 Principe de la vaccination en anneau.....	52
4-1-2 Inconvénients de la réponse médico-sanitaire.....	53
<b>Chapitre III Préparation à l'émergence potentielle d'une pandémie grippale .....</b>	<b>54</b>
<b>HISTORIQUE.....</b>	<b>54</b>
<b>1 Mode de surveillance de l'apparition d'une souche au potentiel pandémique par l'OMS .....</b>	<b>55</b>
1-1 Définition d'une pandémie .....	55
1-2 Réseau de surveillance de la grippe.....	55
1-3 Lacunes du système de détection précoce.....	56
1-3-1 Insuffisance de coopération des Pays Membres.....	56
1-3-2 Objet de la surveillance.....	57
<b>2 Préparation à l'émergence potentielle d'une pandémie grippale.....</b>	<b>57</b>
<i>2-1 Éléments à prendre en compte pour développer des stratégies de réponse à l'émergence d'une pandémie grippale .....</i>	<i>58</i>
<b>A Outils médicaux.....</b>	<b>58</b>
<b>a) Antiviraux .....</b>	<b>58</b>
<b>a-1) Les différentes classes d'antiviraux disponibles .....</b>	<b>58</b>
a-1-1) Inhibiteurs de la protéine M2.....	58
a-1-1-1) Mode d'action.....	58
a-1-1-2) Bénéfices thérapeutiques.....	58
a-1-1-3) Effets secondaires.....	59
a-1-1-4) Apparition de résistances.....	59
a-1-2) Inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir) .....	59
a-1-2-1) Mode d'action.....	59
a-1-2-2) Bénéfices thérapeutiques.....	59
a-1-2-3) Effets secondaires.....	60
a-1-2-4) Apparition de résistances.....	60

<b>a-2) Efficacité des différentes classes d'antiviraux contre la souche H5N1 .....</b>	<b>61</b>
<b>b) Vaccin.....</b>	<b>62</b>
Vaccins dirigé contre une souche pandémique.....	62
<b>B Étapes d'émergence d'une pandémie grippal.....</b>	<b>63</b>
1 Utilisations possibles des différents outils aux différentes phases d'alerte pandémique.....	64
La grippe aviaire en Algérie.....	66
Conclusion.....	68

## *Introduction*

Sous le nom de grippe aviaire se cache une maladie animale connue depuis l'antiquité. Autrefois appelée peste aviaire, il a fallu l'apparition de la grippe du poulet due à un virus influenza H5N1 à Hong Kong en 1997 pour que l'on évoque pour la première fois un risque avéré de contamination de la poule vers l'homme de cette peste aviaire qui ne semblait spécifique qu'aux oiseaux (Poirot, 2007).

Depuis leur réémergence en 2003, les virus de la grippe aviaire A (H5N1) hautement pathogène sont devenus enzootiques dans certains pays et continuent de provoquer des flambées chez les volailles et des infections sporadiques chez l'homme (Dominguez, 2006).

L'activité de la grippe A (H5N1) n'a pas cessé. Au cours de l'année 2012, des virus A (H5N1) ont été détectés chez des oiseaux en Afrique, en Asie et au Moyen-Orient, ainsi que chez un chat en Palestine. Des infections humaines ont été notifiées à l'OMS par le Bangladesh, le Cambodge, Hong Kong, l'Égypte, l'Indonésie et le Viet Nam, pays où l'on a également recensé des cas d'infection chez les oiseaux. Au 18 septembre 2012, 608 cas au total, parmi lesquels 359 décès, ont été confirmés dans 15 pays. À ce jour, il n'existe aucune preuve qu'une transmission interhumaine durable soit intervenue (OMS, 2012a). Par contre, sans aucun doute le virus de la grippe aviaire est devenu l'un des agents pathogène les plus dangereux pour l'homme (Saluzzo *et al.*, 2006).

Ces très vives inquiétudes concernant le virus H5N1 peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs : l'ampleur mondiale qu'a pris la maladie animale en quelques mois et ce malgré les efforts internationaux pour juguler le fléau, ses conséquences économiques, le potentiel zoonotique de cette maladie, et surtout la menace de pandémie (Poirot, 2007).

De par l'évolution constante des propriétés antigéniques et de la virulence des virus influenza, de l'existence de réservoirs sauvages (oiseaux sauvages aquatiques et éventuellement oiseaux sauvages migrateurs) assurant une large contamination de l'environnement, de l'existence d'un grand nombre d'espèces hôtes (les oiseaux, les porcs, l'homme et éventuellement les félidés), de l'extrême contagiosité et de sa forte morbidité avec mortalité très élevée (FAO, 2004), rend la lutte et le contrôle des épizooties très difficile, son coût d'une part et son exigence technique d'autre part. Par ailleurs, l'application rigoureuse sur le terrain de ces mesures est très exigeante techniquement. Elle nécessite beaucoup de temps, de travail, de persévérance et de moyens. Et les résultats de cette stratégie lourde et coûteuse peuvent être de mauvaise qualité (Poirot, 2007). Pour cela nous avons dressé une étude des connaissances scientifiques disponibles à ce jour sur les virus influenza aviaires de type A.

Le présent travail tente de synthétiser les particularités du virus de sous-type H5N1. Les différentes mesures de lutte et de contrôle pour prévenir leur propagation et permettre leur éradication, ainsi que les avantages et les inconvénients des méthodes mises en œuvre, sont passées en revue. Par ailleurs, nous étudions la manière dont d'autres pays se préparent en réponse au risque pandémique que fait peser cette épizootie persistante.

## Chapitre I : Les virus influenza de type A, éléments de virologie et d'épidémiologie

I - Les virus influenza de type A : éléments de virologie

### *ALes virus influenza de type A*

#### *1 Les différents types des virus influenza*

La famille des *Orthomyxoviridae* comprend trois genres : le premier regroupe les virus influenza de type A et B, le second les virus influenza de type C, et enfin le dernier genre les *Thogotovirus*. La classification des virus influenza en types s'appuie sur les différences antigéniques des protéines virales de nucléocapside et de matrice (Formosa, 2004).

Les virus grippaux de type A infectent divers mammifères (porcs et chevaux, par exemple) et des espèces aviaires, tandis que les infections par des virus de type B ou C se limitent dans une large mesure à l'homme. Seuls les virus grippaux de type A ou B peuvent provoquer chez l'homme une maladie préoccupante. Les êtres humains sont habituellement infectés par des virus appartenant aux sous-types H1, H2, H3 et N1 ou N2 (OMS, 2012a), également responsables des gripes équine, mammifères marins (phoques et baleines) et visons (Klenk, 1995), ainsi que les mustélidés et les félidés (Ebrahim, 2004), bien que des virus influenza de type C aient également été isolés chez des porcs (Kaye et Pringle, 2005)

#### *2 Propriétés des virus influenza de type A*

Les virus influenza de type A sont des virus à ARN enveloppés par deux couches lipidiques, de forme sphérique ou filamenteuse, d'un diamètre variant de 80 à 120 nm (Kaiser, 2003).

Leur génome est constitué de huit segments d'ARN monocaténaire, codant pour dix protéines virales. Parmi elles, deux glycoprotéines d'enveloppe (de surface), l'hémagglutinine (notée HA) et la neuraminidase (notée NA), sont les principaux inducteurs d'anticorps protecteurs chez l'hôte infecté. L'hémagglutinine permet l'attachement du virus influenza à un récepteur cellulaire de l'hôte par reconnaissance des acides sialiques que ce récepteur porte (Etteradossiet *al.*, 2002).

L'hémagglutinine est activée et confère son pouvoir infectieux au virus après clivage en deux parties, HA1 et HA2, qui restent liées par un pont disulfure, et permet la fixation du virus sur l'acide sialique terminal des cellules de l'épithélium cilié de l'arbre respiratoire (De Jong et Hien, 2006). Elle est la protéine de surface la plus représentée : on en dénombre environ 300 à 500 par particule virale (Fouchier *et al.*, 2005). La neuraminidase (NA ou N-acétylneuraminyl-hydrolase) favorise la libération de virions. La NA des virus de type A possède la

structure d'untétramère. Elle assure le clivage de la liaison HA-acide sialique afin de libérer les virus néoformés et de permettre leur dissémination (Beby-Defaux *et al.*, 2003).

Sous cette enveloppe se trouvent des protéines structurales internes M1, M2, NP, PA, PB1, PB2 et NS2, et non structurale NS1 (Devallée, 2006).

La majorité des 17 sous-types de HA et des 10 sous-types de NA du virus grippal A actuellement identifiés restent confinés chez les populations d'oiseaux sauvages, à l'exception du nouveau sous-type H17 N10 que l'on a retrouvé chez des chauves-souris (OMS, 2012a).

Chez les oiseaux, les sous-types d'hémagglutinine les plus fréquemment isolés sont les hémagglutinines H3, H4 et H6. Les moins fréquents sont H5 et H7 (Kaleta *et al.*, 2005).

Ils sont sensibles à la chaleur (30 minutes à 56°C), aux acides (pH 3) et aux solvants lipidiques mais sont particulièrement résistants dans les tissus et dans l'environnement, notamment dans l'eau (Formosa, 2004). Ils sont sensibles aux désinfectants chimiques usuels comme le chlore, l'eau de Javel, les aldéhydes, les acides organiques (acide formique) ammoniums quaternaires (Kaleta *et al.*, 2005). Selon l'organisation mondiale de la santé animale (OIE), des désinfectants comme le formol et les composés iodés peuvent être utilisés contre les virus influenza (Van Reeth, 2006). 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 (Van Reeth, 2006). Leur résistance est favorisée en milieu humide et froid. Ainsi, le virus peut survivre pendant 105 jours dans le lisier en hiver (Brugère-Picoux, 2005). Dans les fientes de poulet, leur survie peut être d'un mois à 4°C et de 7 jours à 20°C (Swayne et Halverson, 2003). Enfin, comme tous les virus, ils survivent à la congélation.

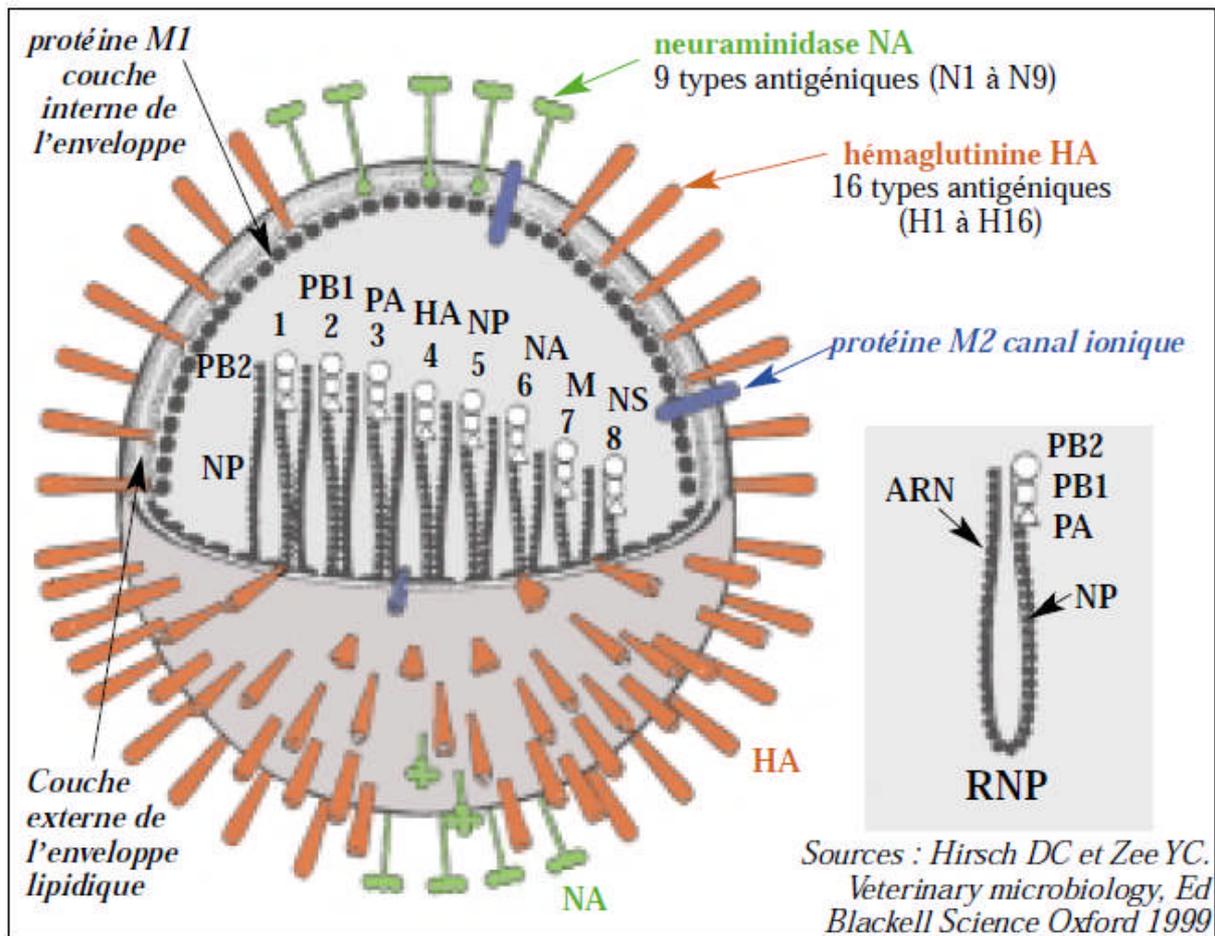


Figure 1 : Schéma d'un virus influenza A (Anonyme, 2006)

### 3 Nomenclature des virus influenza de type A

Un virus influenza possède un sous-type d'hémagglutinine et un sous-type de neuraminidase, combinés de manière apparemment aléatoire (Alexander et Brown, 2000). Cette combinaison est à la base du sous-typage des virus influenza de type A : on désigne par l'expression "sous-type HxNy" le sous-type viral de type A possédant l'hémagglutinine Hx et la neuraminidase Ny. Les virus influenza de type B et C sont décrits par leur type seul (Grog, 2004).

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

- Le type antigénique : A
- L'espèce animale à partir de laquelle le virus a été isolé
- La localisation géographique de l'isolement (région ou pays)
- Un numéro de référence ou le numéro de la souche
- L'année où le virus a été isolé

- L'identification des deux sous-types H et N, indiqué entre parenthèses.

Exemple : A/dinde/Italie/4580/99 (H7N1) correspond à la souche virale de type A n° 4580, isolée en 1999 en Italie à partir des dindes, et possédant les antigènes de surface H7 et N1. Par convention, aucune espèce n'est indiquée lorsqu'il s'agit d'une souche isolée chez l'homme, comme dans l'exemple suivant : A/Paris/908/97 (H3N2) (Etteradossiet *al.*, 2002).

#### **4 Multiplication virale**

Les virions utilisent les acides sialiques des membranes plasmiques comme récepteurs. L'entrée dans la cellule se fait par endocytose. Une fois attaché au récepteur, le complexe virus-récepteur est internalisé par endocytose. À pH acide, HA change de conformation, devient active et permet la fusion de l'enveloppe virale à la membrane de l'endosome. L'enveloppe virale reste dans les membranes et la nucléocapside (ARN et protéines) est, de ce fait, libérée dans le cytoplasme. L'ARN viral subit alors une réplication et une transcription. Il y a ensuite traduction dans le cytoplasme, assemblage et libération des virions par bourgeonnement (Murphy *et al.*, 1999).

Lors de la transcription du génome, l'ARN polymérase possède un taux d'erreur potentiellement élevé. Cela confère aux virus influenza A une capacité d'adaptation à leur environnement assez rapide, même si souvent les erreurs sont génératrices de virions défectueux ou étant moins bien adaptés à leur hôte (Suarez, 2000).

#### **5 Mécanismes de variation génétique des virus influenza A**

Il y a deux mécanismes principaux distincts : le premier est constant et est appelé glissement antigénique ; le deuxième est plus rare et se produit tous les 10 à 30 ans, c'est la cassure antigénique qui ne concerne que les virus de type A (Kaiser, 2003).

##### **5-1 Mutations ponctuelles**

Tous les virus influenza de type A sont génétiquement instables. Leur composition génétique change en permanence car ils sont incapables de corriger les erreurs qui se produisent au cours de la réplication (Webster et Hulse, 2004).

Les dérives antigéniques découlent d'une accumulation progressive de mutations liées à des erreurs de copies de l'ARN-polymérase, qui ne possède ni fonction de relecture ni fonction de correction. Ceci se traduit par des modifications de la séquence des acides aminés des antigènes de surface (Kaiser, 2003). Les mutations s'accumulent dans le temps (moins pour les virus de type B, encore moins pour les virus de type C) (Buonagurio *et al.*, 1985).

L'accumulation de mutations ponctuelles est plus prononcée pour les gènes codant pour les protéines inductrices de l'immunité humorale, c'est-à-dire pour les gènes codant pour l'hémagglutinine et la neuraminidase (Webster et Hulse, 2004).

### *5-1-1 Importance*

Les conséquences de ces mutations diffèrent selon le type de protéines touchées. Elles sont sous forme de mutations silencieuses, mutations létales et mutations bénéfiques au virus. Ces dernières modifient la séquence primaire des protéines porteuses des propriétés antigéniques (HA et NA), donnant ainsi naissance à un nouvel antigène viral. L'émergence de ces nouveaux variants viraux peuvent échapper à la reconnaissance par les anticorps antiviraux et est responsable du déclenchement d'épidémies (Anonyme, 2000).

Les erreurs répétées lors de la copie de l'ARN par la polymérase virale (mécanisme dit de bégaiement) sont par ailleurs responsables de l'insertion de résidus basiques au site de clivage de HA, principal mécanisme d'acquisition de la virulence (AFSSA, 2006).

### *5-2 Réassortiment génétique*

De par la nature segmentée de leur génome, deux virus influenza provenant de souches virales différentes et infectant une même cellule, peuvent échanger des segments d'ARN. Ce processus aboutit à l'émergence d'un nouveau variant, différent des deux virus dont il est issu : une ou plusieurs protéines virales d'une souche donnée ont été entièrement remplacées par les protéines équivalentes d'une autre souche. Théoriquement, deux virus influenza ayant huit segments d'ARN chacun peuvent générer 256 combinaisons différentes (Webster et Hulse, 2004).

Le phénomène de réassortiment est particulièrement important pour l'évolution antigénique des virus influenza de type A, dans la mesure où il peut conduire au changement complet d'une protéine inductrice de l'immunité. On appelle cassure antigénique le remplacement de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase par une hémagglutinine et/ou une neuraminidase d'un type moléculaire différent (Saegerman *et al.*, 2004).

Un virus généré par réassortiment peut ainsi être composé des gènes internes d'adaptation à l'homme, c'est-à-dire des gènes permettant une réplication efficace au sein de l'espèce humaine, et des gènes codant pour une hémagglutinine et une neuraminidase aviaires ne correspondant pas aux anticorps préexistants dans les populations humaines. Comme les populations n'ont aucune immunité contre un nouveau sous-type ainsi généré et qu'aucun

vaccin ne peut permettre dans l'immédiat de s'en protéger, une cassure antigénique peut être la cause d'une pandémie à mortalité élevée (Etterradossiet *al.*, 2002).

Toutes les espèces pouvant être co-infectées par des virus influenza aviaires et humains peuvent servir de creuset permettant l'émergence de nouvelles variantes. Ainsi le porc (Isaac *et al.* 2004), l'homme (Katz, 2003), les phoques (Anonyme, 2004a), les baleines (Lvov *et al.*, 1978 ; Kaye et Pringle, 2005) peuvent potentiellement être le support de réassortiments génétiques. Il semble toutefois que l'espèce porcine ait une importance particulière, d'une part car les réassortiments génétiques semblent se produire à une fréquence non négligeable chez cette espèce (Saegerman *et al.*, 2004) et d'autre part car les hommes, fréquemment en contact étroit avec les porcs, sont fortement exposés aux nouveaux variants générés.

## 6 Virulence des virus influenza de type A

La virulence est la capacité pour un microorganisme de pénétrer dans un organisme hôte, de s'y multiplier, avec pour conséquence le développement d'une maladie. Cette virulence dépend de l'interaction entre le virus et ses composants, avec un type de cellule, un tissu spécifique ou un organisme entier (Dominguez, 2006).

### A) Pathogénicité

Le pouvoir pathogène varie selon les caractéristiques intrinsèques du virus et selon l'état immunitaire de l'organisme qui subit l'infection. On distingue deux types de souches :

- Les souches mésogènes et lentogènes d'une part (respectivement moyennement et peu virulentes) sont dites faiblement pathogènes. Cette première catégorie regroupe tous les autres sous-types viraux et est désignée par l'abréviation LPAI (Low Pathogenic Avian Influenza), soit Influenza Aviaire Faiblement Pathogène.

- Les souches vélogènes, d'autre part, ou hautement pathogènes, sont sources d'épizooties très meurtrières. Les anglo-saxons les désignent par le sigle HPAI (Highly Pathogenic Avian Influenza), ou Influenza Aviaire Hautement Pathogène en français (Alexander, 2007).

L'IAFP est à l'origine d'infections localisées à l'appareil respiratoire et au tractus digestif des oiseaux, avec des symptômes peu marqués, sauf si d'autres conditions (infections concomitantes ou environnement) permettent une exacerbation de ces symptômes.

L'IAHP est une maladie systémique caractérisée par des taux de mortalité qui peuvent atteindre 100% (Swayne et Halverson, 2003).

La distinction entre les souches de virus hautement pathogènes et les souches faiblement pathogènes s'est faite en 1981. Si, chez les volailles, seuls les sous-types H5 et H7

se révèlent hautement pathogènes, tous les sous-types H5 et H7 ne sont pas forcément hautement pathogènes (Brugère-Picoux, 2007).

### *1 Indice de pathogénicité*

Un indice de cette pathogénicité peut être expérimentalement mis en évidence. Il s'agit de l'index de pathogénicité intraveineuse sur poulet (IPIV). Les souches HP ont généralement un index supérieur à 1,2 (0 correspondant au moins pathogène et 3 au plus pathogène) (Thiermann *et al.*, 2006). Le test IPIV nécessite une installation protégée, des poulets exempts d'organismes pathogènes spécifiés et un personnel expérimenté, pour observer quotidiennement les manifestations cliniques et leur attribuer une cotation allant de 0 à 3 selon leur gravité. Le test dure au maximum 11 jours à dater de l'inoculation mais la réponse peut être obtenue en 24-48 heures pour les souches les plus virulentes. En cas d'absence de manifestation clinique au huitième jour après inoculation (neuvième jour du test), il est déjà acquis que l'indice de pathogénicité ne pourra plus dépasser la valeur limite de 1,2 au-delà de laquelle le virus est considéré comme hautement pathogène.

### *2 Test biologique*

On reconnaît un virus hautement pathogène par un test biologique permettant d'étudier le pouvoir pathogène d'un virus de la grippe aviaire. Huit poulets âgés de quatre à huit semaines sont inoculés avec le virus testé. Après huit jours, si au moins 75% des poulets sont morts, le virus est considéré comme hautement pathogène. En outre, l'analyse du génome viral apporte de précieuses informations sur son pouvoir pathogène et sur son évolution dans le temps (Saluzzo *et al.*, 2006).

### *3 RT-PCR*

On peut également appliquer un test *in vitro* moléculaire de rétro-transcription/polymérisation en chaîne (RT-PCR) qui permet de déduire la séquence en acides aminés correspondant au site de clivage de l'hémagglutinine virale. Cette technique permet de voir si la séquence d'acides aminés est similaire à celles observées pour d'autres virus IAHP. (Jestin et Picault, 2006).

### *B) Support moléculaire de la virulence*

Un certain nombre de déterminants moléculaires de la virulence ont été identifiés :

## 1 *L'hémagglutinine*

L'hémagglutinine virale constitue un déterminant majeur de la virulence, Elle permet l'attachement au récepteur cellulaire et commande la pénétration du virus dans la cellule.

Pour être en mesure de remplir ses fonctions, elle doit être clivée par des protéases cellulaires, sans quoi les virus produits ne sont pas infectieux et le cycle viral s'achève.

Les hémagglutinines des virus influenza faiblement pathogènes ne peuvent être clivées que par des enzymes de type trypsine. La réplication de ces virus est donc limitée aux sites où de telles enzymes sont présentes, c'est-à-dire les voies respiratoires et le tractus intestinal.

En revanche, les hémagglutinines des virus influenza hautement pathogènes peuvent être clivées par des protéases de type furine qui, elles, sont ubiquitaires. La réplication de ces virus n'est donc pas limitée à certains sites biologiques, ce qui leur permet de disséminer à travers tout l'organisme de l'hôte infecté et de provoquer une maladie systémique (Etteradossiet *al.*, 2002).

La comparaison de la séquence des acides aminés présents au niveau du site de clivage des hémagglutinines révèle que celle des virus influenza hautement pathogènes comporte de nombreux acides aminés basiques adjacents, on parle de site de clivage polybasique, alors que celle des virus influenza faiblement pathogènes ne comporte que deux acides aminés basiques. La présence d'acides aminés basiques additionnels, résultant d'insertions ou de substitutions, permet au site d'être reconnu et clivé par des protéases ubiquitaires (Capua *et al.*, 2004). En conséquence, le processus de clivage est plus efficace et peut s'effectuer dans un grand nombre de cellules (Horimoto et Kawaoka, 1994).

## 2 *La neuraminidase*

La neuraminidase joue également un rôle dans l'activation de l'hémagglutinine. La présence de site de glycosylation supplémentaire au niveau de la structure globulaire de NA du virus H5N1 augmente la virulence de celui-ci chez le poulet, peut-être par une augmentation de l'activation des protéases de la cellule hôte (Webster *et al.*, 2004). L'évolution de souches aviaires peu pathogènes vers des souches hautement pathogènes s'accompagne d'une succession de mutations au niveau des gènes de la neuraminidase (Banks *et al.*, 2001 ; Deshpande *et al.*, 1985). On pense qu'un équilibre est nécessaire entre les activités de l'HA et de la NA ; la force de fixation de l'HA sur la cellule hôte, à la période initiale de l'infection, doit être adaptée à l'efficacité de la NA dans la libération des nouveaux virions de la surface cellulaire (Baigent et McCauley, 2001).

### 3 *La protéine PB2*

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

### 4 *La protéine NS1*

Un autre gène, qui code une protéine appelée NS1 (non structurale), qui n'entre pas dans la composition du virus mais participe à sa réplication, pourrait jouer un rôle important dans sa pathogénicité. Pour se défendre contre une infection virale, le système immunitaire met en œuvre la production de plusieurs protéines, notamment l'interféron. Cette substance a pour effet de bloquer l'infection virale. Or la protéine NS1 est un antagoniste de l'interféron: cela signifie qu'elle empêche l'action de l'interféron. En d'autres termes, le virus de la grippe possède les moyens, grâce à cette protéine NS1, de bloquer l'interféron produit par l'organisme et, par conséquent, favorise l'infection virale. Des auteurs ont pu montrer que le transfert du gène codant la protéine NS1 des virus H5N1 au virus H1N1 rend ce dernier beaucoup plus virulent (Saluzzo *et al.*, 2006).

Des études récentes sur les causes de la virulence du virus de la grippe à l'échelle moléculaire démontrent la complexité des mécanismes mis en œuvre, et tendent à prouver que cette virulence est d'origine polygénique, c'est-à-dire que les différents gènes jouent un rôle indépendant ou associatif dans le pouvoir pathogène du virus (Saluzzo *et al.*, 2006).

## *B- L'influenza aviaire*

L'influenza aviaire hautement pathogène figure dans la liste des MRLC. Elle évolue sous forme d'épizooties et est responsable de mortalité de l'ordre de 80 à 90% chez les oiseaux (OMS, 2006a).

### *1- Définition de l'influenza aviaire*

Selon la directive 2005/94/CE du conseil du 20 décembre 2005, parue au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE), concernant les mesures communautaires de lutte contre l'influenza aviaire et abrogeant la directive 92/40/CEE, on entend par :

1- Influenza aviaire hautement pathogène (IAHP), une infection des volailles et autres oiseaux captifs causée par : a) des virus du genre influenza A, appartenant aux sous-types H5 ou H7, avec des séquences génomiques codant de multiples acides aminés basiques sur le site de clivage de la molécule d'hémagglutinine, similaires à celles observées pour d'autres virus IAHP, indiquant que la molécule d'hémagglutinine peut subir un clivage par une protéase ubiquitaire de l'hôte ; ou b) des virus de l'influenza aviaire présentant, chez les poulets âgés de six semaines, un IPIV supérieur à 1,2.

## *2- Statut indemne vis-à-vis de l'influenza aviaire*

Le statut d'un pays vis-à-vis de l'influenza aviaire est défini par le code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE : un pays peut être considéré comme indemne d'IAHP s'il démontre que l'IAHP n'est pas présente depuis au moins trois ans ou depuis 6 mois depuis l'abattage du dernier animal infecté pour les pays dans lesquels une stratégie d'abattage sanitaire est appliquée, avec ou sans vaccination associée. Toujours selon ce code sanitaire, un pays est considéré comme infecté par l'IAHP jusqu'à 21 jours après la confirmation du dernier cas et l'achèvement des opérations d'abattage sanitaire et de désinfection ou 6 mois après la mort ou la guérison clinique du dernier animal atteint si l'abattage sanitaire n'est pas pratiqué.

## *II Les virus influenza de type A : éléments d'épidémiologie*

### *A Hôtes principaux et spécificité d'hôte*

#### *1 Hôtes principaux*

Les dix sept types antigéniques d'hémagglutinine et les dix types antigéniques de neuraminidase circulent chez les oiseaux sauvages, potentiellement dans toutes les combinaisons, bien que toutes n'aient pas été isolées, mais à l'inverse de ce qui est observé dans les espèces aviaires, un nombre très limité de sous-types viraux est inféodé aux mammifères, comme le montrent les tableaux 2 et 3 (Saegerman *et al.*, 2004).

De façon générale, les virus influenza de type A touchent essentiellement les oiseaux sauvages aquatiques. Seul un faible nombre de combinaisons H et N est réellement adapté aux mammifères : espèces équine, porcine ainsi que l'homme. Les virus influenza aviaires, c'est-à-dire des virus inféodés aux oiseaux, peuvent, de manière tout à fait ponctuelle, contaminer des mammifères comme l'homme ou les félinés par exemple, notamment les sous-types H5N1 et H7N7.

Les virus influenza aviaires FP ont été isolés chez au moins 105 espèces aviaires appartenant à 26 familles différentes (Olsen *et al.*, 2006). On les retrouve chez de nombreuses espèces

sauvages telles que les ansériformes (canards, oies, cygnes), les passériformes (passereaux divers tels que les moineaux, les étourneaux, les corbeaux), l'ancien ordre des charadriiformes (sternes, goélands, limicoles), les piciformes (pics), etc. (Alexander, 1993). Ils peuvent également infecter plusieurs espèces de mammifères : homme, équidés, porcins. Des cas sporadiques ont été constatés chez certains mammifères marins comme les cétacés ou les pinnipèdes (Webster *et al.*, 1992).

Tableau 1 : Espèces moléculaires d'hémagglutinine des virus influenza de type A isolés chez les oiseaux aquatiques et les mammifères, dans le cadre d'infections naturelles (Kaye et Pringle, 2005 ; Eterradossiet *al.*, 2002).

Sous-type	Oiseaux aquatiques	Homme	Porcs	Chevaux	Autres mammifères
H1	+	+	+	+	baleines
H2	+	+	-	-	-
H3	+	+	+	+	phoques
H4	+	-	-	-	phoques
H5	+	+	+	-	félidés
H6	+	-	-	-	-
H7	+	+	-	+	phoques
H8	+	-	-	-	-
H9	+	+	+	-	- visons
H10	+	-	-	-	-
H11	+	-	-	-	-
H12	+	-	-	-	baleines
H13	+	-	-	-	-
H14	+	-	-	-	-
H15	+	-	-	-	-

Tableau 2 : Espèces moléculaires de neuraminidase des virus influenza de type A isolés chez les oiseaux aquatiques et les mammifères, dans le cadre d'infections naturelles (Source : Kaye et Pringle, 2005 ; Eterradossiet *al.*, 2002).

Sous-type	Oiseaux aquatiques	Homme	Porcs	Chevaux	Autres mammifères
N1	+	+	+	-	félidés baleines
N2	+	+	+	-	phoques , baleines
N3	+	-	-	-	visons
N4	+	-	-	-	phoques
N5	+	-	-	-	phoques
N6	+	-	-	-	phoques
N7	+	+	+	+	-
N8	+	-	-	+	baleines
N9	+	-	-	-	

## 2 Spécificité d'hôte

Les virus de la grippe sont capables d'infecter plusieurs espèces animales. Mais tous ne sont pas capables d'infecter n'importe quelle espèce. Les virus humains, contenant les hémagglutinines 1,2 et 3 peuvent passer chez le porc, mais pas nécessairement chez d'autres espèces.

Les oiseaux, de leur côté, ont été trouvés porteurs de la totalité sous-types connus qui ne peuvent pas, dans la majorité des cas, se reproduire chez l'homme. Cette notion de barrière d'espèce est assez généralisée (Hannoun, 2009).

On connaît aujourd'hui l'une des raisons de cette spécificité. Les récepteurs cellulaires reconnus par les virus influenza sont des oligosaccharides sialylés portant à leur extrémité terminale des acides sialiques particuliers. Les acides sialiques prépondérants à la surface des cellules ne sont pas identiques dans les différentes espèces.

Ainsi, à titre d'exemple, les oligosaccharides porteurs d'acides sialiques de type 2,3 galactose sont prépondérants à la surface des cellules de volailles alors qu'à la surface des cellules humaines, ce sont les oligosaccharides porteurs d'acides sialiques de type 2,6 galactose. La reconnaissance d'un récepteur par l'hémagglutinine virale et l'hydrolyse de ce récepteur par la neuraminidase virale sont spécifiques d'un type d'acide sialique (Etteradossiet *al.*, 2002).

Il peut cependant y avoir des exceptions : certaines cellules situées plus bas dans le système respiratoire humain portent aussi les récepteurs nécessaires aux virus aviaires. Une contamination massive avec des particules fines peut atteindre exceptionnellement ce niveau et l'infection peut alors se produire, en se limitant à la zone profonde. Ils y a alors risque de pneumonie virale, et c'est ce que l'on observe dans les rares cas de contamination humaine par les virus H5N1 (Hannoun, 2009).

## *B- Infection des oiseaux*

### *1- Infection des oiseaux sauvages aquatiques*

Les oiseaux sauvages sont infectés de façon enzootique par des virus influenza de type A faiblement pathogènes (Stallknecht *et al.*, 1989 ; Parker et Plowright, 1968). Chez ces hôtes naturels, l'infection dure deux à quatre semaines et l'excrétion virale se fait par voie fécale pendant toute cette durée (Ebrahim, 2004). Ainsi, des virus influenza de type A ont été isolés chez des oiseaux sauvages aussi bien en Asie (Chine), en Océanie (Australie), en Europe (France) et en Amérique du Nord, chez près de quatre-vingt dix espèces d'oiseaux sauvages, essentiellement des ansériformes (canards, oies, cygnes), des passériformes (passereaux) et des charadriiformes (sternes, goélands et limicoles) (Jestinet *et al.*, 2003).

Certains de ces oiseaux réservoirs sont des oiseaux migrateurs parcourant de très grandes distances, allant d'un hémisphère à l'autre. L'arrêt temporaire de ces individus migrateurs leur permet de rencontrer des colonies sédentaires de la même espèce ou d'espèce différente, des animaux sauvages sédentaires et des animaux domestiques (Etteradossi *et al.*, 2002).

Après avoir été éliminée de Hong Kong en 1997, la souche H5N1 a été réintroduite fin 2002 et début 2003, avec une virulence accrue : la souche était devenue pathogène pour les oiseaux sauvages aquatiques. Elle a fait de nombreuses victimes parmi les oiseaux aquatiques des parcs Kowloon et Penfold de Hong Kong (Webster, 2004).

Les contacts avec les oiseaux domestiques sont tout particulièrement favorisés dans les zones rurales où les canards et les poulets sont élevés en plein air, se mélangeant ainsi à la faune sauvage et partageant la même source d'eau. On retrouve des virus influenza faiblement pathogènes dans les lacs et les mares où se rassemblent les oiseaux migrateurs. Les contacts entre les volailles et les oiseaux sauvages par l'utilisation des mêmes points d'eau permet donc l'introduction de virus faiblement pathogènes dans les élevages par contamination oro-fécale. Une pratique particulièrement à risque consiste à garder un petit nombre de canards domestiques dans une mare à proximité d'élevages de poulets et de dindes.

En effet, les canards domestiques attirent les canards sauvages et constituent un lien important dans la chaîne de transmission entre les oiseaux sauvages et domestiques (OMS, 2004a).

Bien que les virus influenza excrétés par les oiseaux sauvages soient en règle générale faiblement pathogènes, après transmission aux oiseaux domestiques ou aux mammifères les sous-types H5 et H7 peuvent évoluer rapidement en souches hautement pathogènes (Stegeman *et al.*, 2004).

## *2 Infection des oiseaux domestiques*

Tous les virus influenza infectant les oiseaux aquatiques sauvages peuvent être transmis aux oiseaux domestiques (oiseaux d'ornement et volailles domestiques) et causer des infections cliniquement exprimées ou non (Jestinet *al.*, 2003).

### *a) Infection des oiseaux domestiques par un virus influenza faiblement pathogène*

Chez la volaille domestique, l'IAFP se traduit par des signes respiratoires parfois sévères (toux, jetage, râles, larmolement). On peut également observer une baisse du taux de ponte et du taux d'éclosion. Chez certaines volailles, on constate également un plumage ébouriffé, une apathie, une baisse de la consommation d'aliment et parfois de la diarrhée. Si l'évolution se fait vers la chronicité, on pourra alors constater des surinfections bactériennes, un amaigrissement, une sinusite infra-orbitaire et une aggravation des troubles respiratoires avec un taux de mortalité de 40 à 70% (Brugère-Picoux, 2005). Les expressions cliniques sévères sont principalement rencontrées lors de co-infections virales ou bactériennes ou lorsque les conditions environnementales sont dégradées (Formosa, 2004).

### *b) Infection des oiseaux domestiques par un virus influenza hautement pathogène*

Une infection grippale par une souche hautement pathogène se manifeste très brutalement dans un élevage. De nombreux oiseaux meurent sans prodromes ou après avoir manifesté peu de signes cliniques : apathie, dysorexie, hyperthermie (FAO, 2005). L'expression clinique ne dure que quelques jours, ce qui est très différent de l'IAFP (Sharp *et al.*, 2006). Si la forme est moins fulgurante, avec une évolution de type septicémique sur 3 à 7 jours, on peut observer une dépression sévère, une diminution de l'appétit, ainsi qu'une réduction considérable de la production d'œufs. Les autres signes sont les suivants :

- Des signes nerveux : ataxie, tremblements, décubitus, torticolis, opisthotonos,
- Des signes respiratoires : râles, toux, jetage, sinusite,
- Des signes cutanés : œdème, congestion, hémorragies et nécrose.

Les jeunes oiseaux peuvent présenter des manifestations neurologiques exacerbées. La mortalité varie de 50 à 100% (FAO, 2005).

### *c) Les épisodes d'IAHP dans le monde*

Entre 1959 et 2004, il y a eu plus de 23 épisodes IAHP causés par des virus de sous-type H5 ou H7 à travers le monde ; ce nombre varie selon les sources : 26 selon McKenzie (2005),

24selon Alexander (2007). Les différents foyers de peste aviaire depuis 1959 ont été répertoriés par Alexander dans le tableau suivant :

Tableau 3. Épizooties de virus IAHP recensées dans le monde depuis 1959 (Alexander, 2007).

	Virus IAHP	Sous type
1	A/poulet/Écosse/59	H5N1
2	A/dinde/Angleterre/63	H7N3
3	A/dinde/Ontario/7732/66	H5N9
4	A/poulet/Victoria/76	H7N7
5	A/poulet/Allemagne/79	H7N7
6	A/dinde/Angleterre/199/79	H7N7
7	A/poulet/Pennsylvanie/1370/83	H5N2
8	A/poulet/Irlande/1378/83	H5N8
9	A/poulet/Victoria/85	H7N7
10	A/dinde/Angleterre/50-92/91	H5N1
11	A/poulet/Victoria/1/92	H7N3
12	A/poulet/Queensland/667-6/94	H7N3
13	A/poulet/Mexique/8623-607/94	H5N2
14	A/poulet/Pakistan/447/94	H7N3
15	A/poulet/NSW/97	H7N4
16	A/poulet/Hong Kong/97 <sup>a</sup>	H5N1
17	A/poulet/Italie/330/97	H5N2
18	A/dinde/Italie/99	H7N1
19	A/poulet/Chili/2002	H7N3
20	A/poulet/Pays-Bas/2003	H7N7
21	A/poulet/Euraste et Afrique/2003-2006	H5N1
22	A/poulet/Texas/2004	H5N2
23	A/poulet/Canada-BC/2004	H7N3
24	A/autruche/Afrique du Sud/2004	H5N2

Remarque : Quand les épizooties se sont étendues et ont infecté plusieurs espèces, seul le premier virus rapporté est mentionné.

<sup>a</sup> : Sans doute les prémices de l'épisode 21.

#### d) Excrétion et transmission

Chez les oiseaux domestiques, la période d'incubation de l'influenza aviaire est comprise, en règle générale, entre trois et sept jours, mais elle est variable en fonction de la souche virale, de la dose inoculée, de l'espèce aviaire et de l'âge de l'animal (FAO, 2004). Les oiseaux infectés sont excréteurs de virus influenza pendant au moins dix jours (OMS, 2004b). Les durées d'excrétion varient en fonction des souches virales et des espèces aviaires considérées. Le ré-isollement viral s'est avéré possible à partir d'écouvillonstrachéaux ou cloacaux provenant de sujets infectés expérimentalement, jusqu'à 11 jours après l'inoculation chez les canards, 12 jours chez les autruches, 14 à 18 jours chez les poulets, 18 jours chez les cailles et 21 jours chez les dindes (Jestinet *al.*, 2003).

L'excrétion virale se fait au niveau des voies respiratoires, de la conjonctive et des excréments qui peuvent contenir jusqu'à 10 millions de particules virales par gramme (Jestinet *al.*, 2003).

On peut considérer que la quasi-totalité des oiseaux d'un même lot infecté sont excréteurs de virus (Jestinet *al.*, 2003).

En dehors de leur forte contagiosité, les virus influenza aviaires peuvent se transmettre indirectement d'une exploitation à l'autre par des moyens mécaniques : matériel, véhicules, aliments, cages ou vêtements contaminés par des fientes ou des poussières (OMS, 2004b).

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

Il n'y a pas eu de cas documenté de transmission verticale de l'influenza aviaire, d'après les données disponibles au 31 mars 2005. Les œufs pondus trois à quatre jours après une infection expérimentale peuvent être contaminés superficiellement ou en profondeur. Des œufs naturellement contaminés ont été mis en évidence lors de l'épizootie d'influenza aviaire de 1983-1985 aux États-Unis (Jestinet *al.*, 2003).

Le virus de la grippe n'a jamais encore été transmis par des moustiques (Dellière, 2005).

## *C Infection des mammifères*

### *1 La grippe humaine*

La grippe humaine peut être causée par des virus influenza de type A, B ou C. Les infections à virus influenza de type A sont généralement plus sévères cliniquement que les infections à virus influenza de type B, elles-mêmes plus sévères que les infections à virus influenza de type C (Etteradossiet *al.*, 2002). La grippe humaine sévit annuellement sous forme épidémique et ponctuellement pandémique.

Tous les virus influenza, qu'ils soient aviaires ou non, ne sont pas à l'origine de pandémies. Mais la grippe humaine qui sévit annuellement sous forme épidémique représente un problème de santé publique majeur. Les épidémies saisonnières qui se propagent rapidement dans le monde ont des répercussions économiques considérables en termes d'hospitalisation, de dépenses de santé et de perte de productivité (GEIG, 2007).

Lors de ces épidémies annuelles, 5 à 15% de la population souffre d'infection des voies respiratoires supérieures. Les hospitalisations et les décès surviennent principalement dans les groupes à haut risque (personnes âgées ou atteintes de maladie chronique). Même si ces

chiffres sont difficiles à évaluer, on pense que les épidémies annuelles entraînent entre 3 et 5 millions de cas graves et 250.000 à 500.000 décès par an dans le monde (OMS, 2003).

### *1-1 Manifestation des épidémies grippales*

Les sous-types H3N2 et H1N1 sont cosmopolites. Dans l'hémisphère Nord, les épidémies grippales surviennent principalement d'octobre à mars, dans l'hémisphère Sud principalement d'avril à septembre, et dans les régions équatoriales toute l'année (Etteradossiet *al.*, 2002).

C'est une maladie infectieuse aiguë respiratoire, épidémique et contagieuse, touchant plus volontiers la partie supérieure de l'appareil respiratoire, parfois les bronches mais très rarement les poumons (Dellière, 2005).

#### *1-1-1 Aspects cliniques*

La grippe saisonnière se caractérise par l'apparition brutale d'une forte fièvre (38-41°C) pendant les premiers jours. La fièvre peut baisser transitoirement le quatrième jour pour remonter entre le cinquième et le sixième jour et ensuite diminuer définitivement. Ces symptômes disparaissent en une à deux semaines sans traitement chez la plupart des individus (Le Baclet *et al.*, 2006).

La période d'incubation de la grippe dure entre 1 et 4 jours, soit 2 jours en moyenne. Chez le nourrisson ou le jeune enfant, la transmission par excrétion du virus peut commencer peu de temps avant l'apparition des symptômes et se prolonger durant la deuxième semaine de maladie clinique, tandis que chez l'adulte, l'excrétion virale ne dure généralement que quelques jours. Les enfants qui fréquentent les crèches et les écoles sont des sources importantes de transmission de la grippe dans les communautés (OMS, 2012a)

La grippe clinique peut se signaler par certains ou la totalité des symptômes suivants : fièvre, toux, mal de gorge, écoulement nasal, céphalées, douleurs musculaires et articulaires et vertiges sévères. La fièvre et les douleurs corporelles peuvent perdurer pendant 3-5 jours et la toux pendant 2 semaines ou plus. Chez l'enfant, les signes de forme grave incluent l'apnée, la tachypnée, la dyspnée, la cyanose, la prise alimentaire insuffisante, la déshydratation, l'altération de l'état mental et l'extrême irritabilité. Les pneumonies bactériennes secondaires causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Staphylococcus aureus* sont des complications fréquentes de la grippe (OMS, 2012a).

La grippe fait courir des risques sérieux aux jeunes enfants, aux personnes âgées et aux malades souffrant de pathologies chroniques (pneumopathies, diabète, cancer, pathologies

cardiaques ou rénales). Chez ces sujets, elle peut provoquer de graves complications des pathologies concomitantes, la pneumonie et la mort (Etteradossiet *al.*, 2002).

Le taux de morbidité varie, selon les épidémies, entre 5 et 15%. Le taux moyen de létalité est faible, de l'ordre de 0,1%, mais ne reflète pas les disparités qui existent entre les individus (Etteradossiet *al.*, 2002).

### *1-1-2 Modes de transmission*

Les virus influenza adaptés à l'homme se transmettent facilement d'un individu à l'autre par voie aérienne, au moyen des microgouttelettes et des particules excrétées par les sujets infectés lorsqu'ils toussent ou éternuent. Le virus influenza pénètre dans l'organisme par le rhino-pharynx. Les symptômes apparaissent entre un et quatre jours après la contamination. Les sujets atteints deviennent contagieux un jour avant l'apparition des symptômes et le restent pendant sept jours en moyenne. La maladie se propage rapidement, en particulier lorsque les concentrations de population sont fortes. Les virus influenza survivent plus longtemps à l'extérieur de l'organisme lorsque le temps est sec et froid, raison pour laquelle les épidémies saisonnières surviennent en hiver dans les climats tempérés. Le mot influenza semble d'ailleurs venir de l'expression italienne "*influenza di fredo*" (influence du froid) (Etteradossiet *al.*, 2002).

## *2 Les virus influenza aviaires chez l'homme*

### *a) Historique des cas de transmission des virus influenza d'origine aviaire à l'homme*

Les transmissions de virus d'origine aviaire à l'homme étaient considérées comme exceptionnelles, jusqu'en 1997. Quelques infections humaines ont été décrites, dues à des virus de sous-type H7, provoquant des signes de conjonctivite. On considérait que le passage à l'homme était exceptionnel et nécessitait le porc comme intermédiaire (Dominguez, 2006).

A ce jour, des cas de contamination directe ont été décrits, dus aux sous-types H5N1, H7N3, H7N7 et H9N2 (OMS, 2006b).

À Hong Kong, ce sont les virus H5N1 et H9N2 qui ont sévi. Les premières victimes du virus H5N1 ont été répertoriées en 1997. Dix-huit personnes ont été contaminées et ont souffert de pneumopathies graves, six sont décédées. À cette période, une épizootie due à H5N1 touchait les élevages de volailles de la région. Des études génétiques ont permis d'établir que les souches virales étaient identiques. En février 2003, deux autres personnes furent infectées par H5N1, l'une est décédée.

Le sous-type H9N2, qui n'est pas hautement pathogène chez les oiseaux, est à l'origine d'une maladie bénigne chez deux enfants à Hong Kong en 1999, et chez un enfant à Hong Kong également, à la mi-décembre 2003. Les symptômes étaient ceux d'une infection grippale typique.

Aux Pays-Bas, une flambée de grippe aviaire H7N7 hautement pathogène chez les oiseaux s'est déclarée en février 2003. Elle a provoqué la mort d'un vétérinaire (par syndrome de détresse respiratoire aigu) deux mois plus tard, et des formes bénignes (conjonctivite) chez 89 employés d'élevages de volailles et des membres de leur famille, sur 1.500 ouvriers exposés (OMS, 2004b).

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

Entre le 19 février et le 19 septembre 2011, 45 cas humains confirmés de grippe (H5N1), dont 24 cas mortels, ont été notifiés par le Bangladesh, le Cambodge, l'Égypte et l'Indonésie (OMS, 2011). Du 23 février au 18 septembre 2012, 17 cas humains confirmés de A (H5N1), dont 10 mortels, ont été notifiés par le Bangladesh, le Cambodge, Hong Kong, l'Égypte, l'Indonésie et le Vietnam, pays où le virus de la grippe aviaire hautement pathogène A (H5N1) est présent chez les volailles et/ou les oiseaux sauvages. Depuis décembre 2003, 608 cas au total, parmi lesquels 359 décès, ont été confirmés dans 15 pays. À ce jour, il n'existe aucune preuve qu'une transmission interhumaine durable soit intervenue (OMS, 2012b).

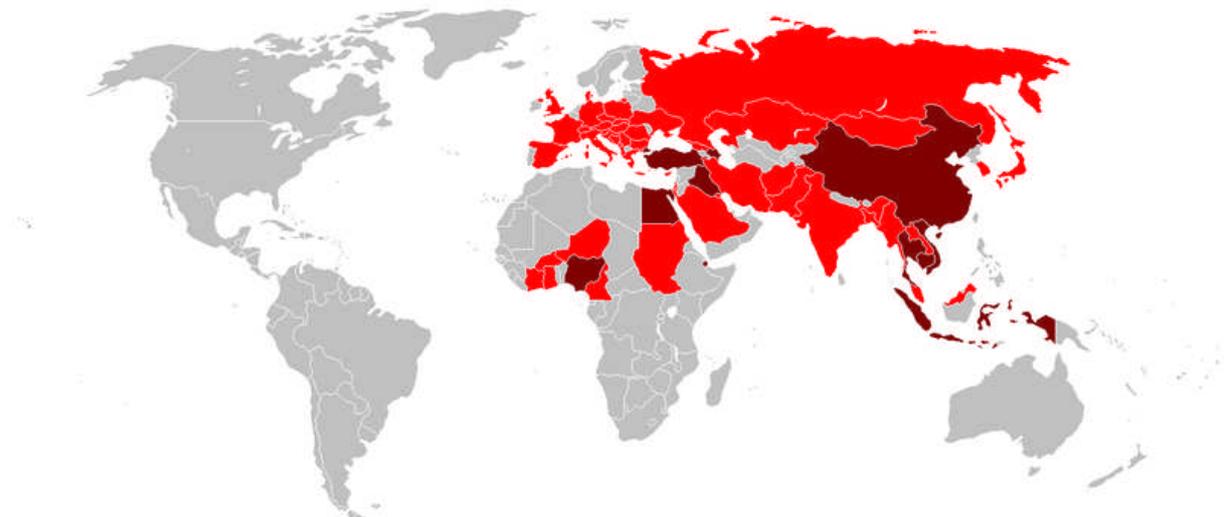


Figure2 : Pays touchés par le virus H5N1 en février 2007 (Wikipédia, 2012).

En rouge, les pays où le H5N1 a tué des oiseaux sauvages ou domestiques. En bordeaux, les pays où le H5N1 a tué des humains.

### *b) Modes de transmission*

Tous les cas rapportés d'infections humaines par des virus influenza d'origine aviaire semblent avoir été provoqués par transmission directe du virus influenza d'oiseaux à l'homme (Jestinet *al.*, 2003).

Le virus de la grippe aviaire de type A ne se transmet qu'exceptionnellement de l'animal à l'homme. La contamination aérienne se fait lors de contacts étroits, prolongés et répétés, dans les espaces confinés, avec des sécrétions respiratoires ou des déjections d'animaux infectés, qu'ils soient vivants ou morts, ce qui concerne surtout les personnes travaillant dans une zone contaminée (éleveurs, vétérinaires, etc.), par voie conjonctivale par le biais de contact des muqueuses oculaires avec ces fines poussières ou par contact œil-main contaminée après avoir manipulé ou touché des matières ou des matériaux souillés par des fientes de volailles infectées (Jestinet *al.*, 2003). Néanmoins pour 2 cas familiaux, l'hypothèse d'une contamination de personne à personne semble fortement probable. L'historique de ces cas a été décrit par Ungchusak *al.* (2005).

On considère qu'il existe une transmission interhumaine quand une personne infectée transmet la maladie à au moins une autre personne. La transmissibilité d'un agent viral est caractérisée par le facteur de reproduction de la maladie et cette valeur doit être supérieure à un pour qu'il existe réellement une transmission interhumaine. Pour le virus H5N1, le facteur de reproduction est actuellement proche de 0,06 (Dellière, 2005).

### *3 La grippe porcine*

La grippe est une pathologie respiratoire très fréquente dans les élevages porcins. Elle fut rapportée pour la première fois aux États-Unis au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Elle est aujourd'hui cosmopolite. Les trois principaux sous-types viraux inféodés à l'espèce porcine sont les sous-types H1N1, H1N2 et H3N2, les mêmes que ceux inféodés à l'espèce humaine (Etteradossiet *al.*, 2002).

Après une courte période d'incubation, de un à trois jours en règle générale, l'infection grippale se manifeste brutalement par une diminution de l'appétit, de l'hyperthermie, de l'abattement et une atteinte respiratoire (jetage, toux, dyspnée). La guérison est le plus souvent rapide (en trois à six jours). Des épizooties grippales à taux de mortalité élevé peuvent se développer dans les populations porcines suite à une dérive antigénique prononcée

d'un virus influenza porcin, à l'introduction d'un nouveau sous-type dans une population naïve, à des co-infections bactériennes ou virales, ou encore dans des conditions environnementales dégradées (Formosa, 2004).

La transmission des sous-types inféodés à l'espèce porcine aux éleveurs de porcs ou au personnel d'abattoir n'est pas rare mais provoque une maladie peu grave et la transmission de personne à personne est limitée (Kaye et Pringle, 2005).

Outre les virus influenza porcins qui lui sont inféodés, l'espèce porcine peut héberger des virus influenza normalement inféodés à l'homme ainsi que des virus influenza normalement inféodés aux espèces aviaires. Cette possibilité de co-infection est permise par une particularité des cellules épithéliales respiratoires porcines : elles comportent à la fois les acides sialiques reconnus préférentiellement par les virus influenza aviaires (acides sialiques 2,3 galactose) et les acides sialiques reconnus préférentiellement par les virus influenza humains (acides sialiques 2,6 galactose). La co-infection par des virus influenza aviaires, humains et porcins peut conduire, par réassortiment génétique, à l'émergence d'une souche hybride ayant une probabilité d'adaptation à l'homme bien supérieure à celle des virus influenza strictement d'origine aviaire et contre laquelle la population humaine n'aurait aucune immunité (Katz, 2003).

#### *4 La grippe des équidés*

##### *a) Épidémiologie*

Les chevaux, les ânes et les individus issus de leur croisement sont naturellement sensibles à l'infection par les virus influenza de type A de sous-types H7N7 et H3N8. La grippe équine est une maladie enzootique pratiquement cosmopolite. Elle sévit le plus souvent par vagues successives, suivies de périodes de relative accalmie. Des modifications mineures des souches apparaissent d'une année sur l'autre mais ces modifications ne semblent pas suffisantes pour expliquer à elles seules les résurgences de la maladie. Celles-ci paraissent plutôt dues à une baisse progressive des taux moyens d'anticorps dans la population au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'épisode initial (Zientara et Dauphin, 2003).

##### *b) Aspects cliniques*

L'épisode grippal se manifeste par l'apparition simultanée ou quasi-simultanée de signes cliniques chez plusieurs chevaux du même élevage ou du même haras. Le taux d'infection dans une population non vaccinée et n'ayant jamais été en contact avec le virus influenza en cause avoisine les 100%. Chez les chevaux vaccinés ou ayant déjà été en contact avec le

virus, l'infection grippale peut être inapparente ou se développer sous une forme mineure : malaise fébrile de courte durée ou hyperthermie modérée et fugace. Chez les chevaux naïfs, l'infection grippale se développe sous une forme clinique majeure qui peut être simple ou compliquée. La forme clinique majeure simple correspond à une laryngo-trachéo-bronchite avec hyperthermie. Chez les chevaux adultes, la mortalité est pratiquement nulle. Chez les poulains, la maladie peut être grave et entraîner une pneumonie virale mortelle. La forme majeure compliquée suit une évolution biphasique : à une première phase de bronchite succède une phase de surinfection bactérienne (Zientara et Dauphin, 2003).

### *5 La grippe des mustélidés*

#### *a) La grippe du furet*

La grippe est une maladie respiratoire fréquente chez les furets domestiques. Aucun sous-type viral n'est spécifiquement inféodé aux furets mais ces animaux sont très sensibles aux virus influenza humains de type A et de type B. La transmission s'effectue par aérosol, de l'homme au furet, de furet à furet et du furet à l'homme. Après une période d'incubation d'environ 48 heures, les furets infectés présentent de l'hyperthermie, de l'anorexie, de l'apathie, et développent des symptômes respiratoires (jetage, toux, éternuements). Le plus souvent, la guérison est spontanée en une à deux semaines, mais des complications pulmonaires peuvent survenir chez les plus jeunes et les adultes affaiblis (Quinton, 2003).

#### *b) La grippe chez le vison*

En 1984, pendant six semaines, plusieurs foyers d'influenza ont été déclarés en Suède dans des élevages de visons. Le sous-type en cause était le sous-type H10N4, fortement apparenté à un virus influenza aviaire en circulation en Europe. L'infection a touché 100.000 visons, avec un taux de morbidité de 100% dans les élevages contaminés et un taux de mortalité de 3%. Après une période d'incubation de 24 à 48 heures, les visons infectés développaient des symptômes respiratoires aigus. Des études expérimentales ont permis de montrer que les visons étaient sensibles à d'autres souches de virus influenza aviaires mais qu'ils ne développaient pas de signes cliniques d'infection avec les autres souches (Englund, 2000).

### *6 La grippe des mammifères marins*

#### *a) Les virus influenza chez les phoques*

##### *a)- 1 Aspects cliniques*

Des virus influenza de type A, fortement apparentés aux virus influenza aviaires, de sous-types H7N7, H4N5, H3N3 et H3N2, ainsi que des virus influenza de type B, ont provoqué des épisodes de grippe chez des populations de phoques. Chez cette espèce, les virus influenza provoquent essentiellement des symptômes respiratoires (pneumonie) (Ito *et al.*, 1999).

#### *a)- 2 Une espèce réservoir*

Si on sait depuis longtemps que les phoques sont sensibles aux virus influenza d'origine aviaire, on a découvert plus récemment qu'ils pouvaient servir de réservoir naturel de souches de virus influenza ayant infecté l'homme par le passé. Jusqu'en 1999, les infections grippales de type B semblaient restreintes à l'homme et l'on ne connaissait aucun réservoir naturel de ce type viral, mais au cours du printemps 1999, douze jeunes phoques ont été admis au Seal Rehabilitation and Research Center (SRRC), en Hollande, pour des troubles respiratoires dont l'étiologie n'était due à aucune des infections habituelles de cette espèce. C'est à partir d'un prélèvement de gorge de l'un de ces phoques qu'un virus influenza de type B a pu être isolé (virus B/Seal/Netherlands/1/99). Le séquençage génétique de ce virus a révélé qu'il était extrêmement proche génétiquement d'une souche ayant circulé chez l'homme quatre à cinq ans plus tôt, ce qui suggérait que cette souche humaine avait été à l'origine de l'infection puis de la propagation du virus dans la population de phoques depuis cette période (Osterhaus *et al.*, 2000).

Cette hypothèse a été confirmée par l'analyse sérologique et virologique rétrospective des sérums collectés chez 971 phoques admis au SRRC montrant que, si aucun d'entre eux n'avait été en contact avec le virus avant 1995 (année de l'infection humaine), 2% l'avaient été depuis. La faible évolution de cette souche virale en quatre ans est inhabituelle et pourrait être due à la faible propagation du virus et à la plus longue durée d'infection observée chez les phoques (Osterhaus *et al.*, 2000).

Il semblerait que le phoque puisse également héberger des virus influenza de type A. En effet, parmi 77 phoques de la mer Caspienne examinés entre 1993 et 2000, des anticorps contre un virus influenza de type A, s'étant propagé mondialement entre 1979 et 1981, ont pu être mis en évidence chez 23 individus (Anonyme, 2004b).

#### *a)-3 Conséquences possibles pour la santé humaine*

Les virus influenza hébergés par les phoques pourraient provoquer des infections humaines par réémergence, par réassortiment génétique ou encore par dérive antigénique (Dominguez, 2006)

### *a)-3-1 Réémergence*

On ignore encore si le phoque pourrait être à l'origine d'une réémergence chez l'homme des souches humaines qu'il semble conserver (Dominguez, 2006).

### *a)-3-2 Réassortiment génétique*

Compte tenu de la possibilité de co-infection du phoque par des virus influenza aviaires et humains, cette espèce pourrait servir de support à des réassortiments génétiques et générer un nouveau variant des virus influenza aviaires adaptés à l'homme (Scheiblaue *et al.*, 1995).

### *a)-3-3 Dérive antigénique*

Des souches de laboratoire dérivant par mutations ponctuelles d'un virus influenza d'origine aviaire isolé chez des phoques (A/Seal/Massachusetts/1/80/H7N7) s'est révélé hautement pathogène pour les volailles et pour certains mammifères, notamment pour le furet, qui est un modèle expérimental de l'infection humaine, et pour le rat, qui n'est d'ordinaire pas sensible aux virus influenza de type A (Scheiblaue *et al.*, 1995 ; Shengqian *et al.*, 1990).

### *b) Les virus influenza chez les baleines*

Les baleines peuvent être naturellement infectées par des virus influenza aviaires et humains, avec les possibilités de réassortiments génétiques que cela implique. Ainsi des virus influenza de sous-types H13N2, H13N9 et H1N3 ont été isolés chez des baleines souffrant de pneumonie, et l'analyse génétique de ces virus a permis de montrer qu'ils étaient d'origine aviaire (Ito *et al.* 1999 ; Ridgway, 1979). Par ailleurs, des virus influenza antigéniquement proches des virus influenza ayant circulé 10 à 20 ans auparavant au sein de la population humaine ont été isolés chez des baleines sauvages ne présentant aucun signe clinique de l'infection (Lvov *et al.*, 1978).

Les baleines semblent donc pouvoir servir de réservoir aux virus influenza humains et la possibilité de réémergence chez l'homme de souches ainsi conservées ne peut être exclue. En effet, il semble que peu de temps avant la réémergence en 1977 de la souche H1N1 après 20 ans d'absence chez l'homme, un virus influenza antigéniquement très proche ait été isolé chez des baleines (Lvov *et al.*, 1978). Compte tenu du phénomène de dérive antigénique, on ignore comment la souche H1N1 a pu être conservée pendant ces 20 années. Pour certains (Lvov *et al.*, 1978), ça pourrait être grâce au plancton.

En effet, les virus influenza aviaires sont répandus dans la mer en grande quantité par les fientes des colonies d'oiseaux contaminés et peuvent soit infecter directement les baleines, soit être transmis au zooplancton. En effet, dans les zones de nidation, les fientes constituent la source alimentaire majeure du plancton qui pourrait conserver un certain temps les virus influenza aviaires. Les baleines se nourrissant de plancton se contamineraient au cours de leur repas (Dominguez, 2006).

### *III. Le virus H5N1 : un virus particulier*

#### *1 L'origine du virus H5N1*

L'émergence régulière d'épisodes d'IAHP à la surface du globe était jusqu'à présent limitée à la mutation de virus FP de sous-types H5 ou H7. Ces épisodes ont toujours été limités et surveillés. La panzootie qui sévit actuellement chez les oiseaux est un événement singulier qui ne peut se comparer ni aux épidémies récurrentes de grippe hivernale chez l'homme ni aux autres épisodes épizootiques. Cette panzootie de virus influenza A/H5N1 HP trouve vraisemblablement son origine dans le réassortiment génétique entre des virus H9N2 et H6N1. La situation sans précédent que nous connaissons actuellement a certainement été permise grâce au commerce de volailles d'une part, et en raison de mouvements d'oiseaux sauvages d'autre part (Van Der Werf, 2006a).

Depuis fin 2003, la panzootie d'IAHP à virus influenza A de sous-type H5N1 s'est propagée tout d'abord dans l'ensemble de l'Asie centrale et du Sud-Est, puis au travers de la Sibérie, vers l'Europe et au Moyen-Orient, et vers l'Afrique. Le premier virus H5N1 aviaire a été détecté en 1996 en Chine du Sud. Il s'agissait de la souche A/oie/Guangdong/1/96 (Gs/Gd) (AFSSA, 2006). En apparence, le virus circulait peu, mais en réalité il était certainement plus présent dans la région (Alexander, 2007). Cette souche a ensuite évolué grâce à des mutations ponctuelles (en moyenne une mutation tous les 104 nucléotides) et des réassortiments. Cela a donné lieu à l'apparition d'une grande diversité de génotypes au cours du temps (AFSSA, 2006). La diversité des génotypes semble avoir été maximale entre 2000 et 2002 pour se restreindre à partir de 2003 à des génotypes dominants que sont les génotypes Z, Z+et V.

Le génotype Z apparaît comme le génotype prédominant en Asie (Capua et Marangon, 2007), surtout dans le Sud de la Chine, en Inde, en Thaïlande et au Vietnam. Il est né des échanges génétiques avec d'autres virus grippaux qui circulent parallèlement chez les oiseaux et les volailles depuis 1997 dans la région d'Asie du Sud-Est (Van Der Werf, 2006b).

#### *1 Les particularités du virus H5N1*

### *2-1 Une virulence accrue*

Cette forme génétique du virus H5N1 se caractérise par une virulence et une mortalité très élevées chez les volailles, et par la capacité à tuer les oiseaux sauvages, ce qui est quelque chose de tout à fait nouveau par rapport à ce que l'on connaissait jusqu'à présent. Ainsi, le virus H5N1 d'origine asiatique qui a circulé en Europe présente la particularité de provoquer des formes sévères de la maladie, avec des taux de mortalité très élevés, non seulement chez les poulets mais aussi chez les cygnes (*Cygnusoloret Cygnuscygnus*), les canards (*Anasplatyrhynchos*), et d'autres espèces du genre *Anasspp.* et *Aythiaspp.* (Sharp *et al.*, 2006).

### *2-2 Hôtes de H5N1*

Le virus H5N1 HP originaire de la volaille dans le sud-est asiatique a été mortel pour plus de 60 espèces d'oiseaux sauvages. Cette souche a également été isolée chez l'homme, le porc, les chats, les tigres et les léopards (Olsen *et al.*, 2006). Il y a une liste de 94 espèces d'oiseaux sauvages et domestiques chez lesquelles le virus H5N1 a pu être identifié expérimentalement ou naturellement. Ces espèces appartiennent à 14 ordres différents. Pour les mammifères, H5N1 a pu être mis en évidence chez 8 espèces différentes, appartenant à 3 ordres : les carnivores (chat, panthère, tigre, fouine, furet, civette), les artiodactyles (porc) et les primates (macaque) (AFSSA, 2006).

Des mammifères sensibles à d'autres virus influenza aviaires, comme les chevaux, les chiens ou les mammifères marins (ordres des pinnipèdes et des cétacés), n'ont pas été reconnus réceptifs au virus H5N1 de type asiatique. Pour le porc, le taux d'infection est très limité dans les conditions naturelles (AFSSA, 2006).

#### *2-2-1 Infection asymptomatique des canards domestiques*

Contrairement à ce qui est observé avec les autres souches des virus influenza hautement pathogènes, la majorité des canards domestiques infectés par la souche H5N1 hautement pathogène ne développent pas de signes cliniques. De plus, une étude menée sur des canards domestiques infectés par le virus influenza H5N1 hautement pathogène montre que, par rapport aux infections causées par la souche qui circulait en Asie en 2003, les canards infectés par la souche circulant en 2004 excrètent les particules virales à de plus fortes concentrations et sur de plus longues périodes, toujours sans manifestations cliniques (Zampaglione, 2004). Les canards domestiques, en excréant de façon inapparente des particules virales hautement pathogènes pendant de longues périodes, pourraient donc

constituer un réservoir silencieux des virus influenza H5N1 hautement pathogènes et avoir acquis un rôle nouveau et important dans la transmission de ce virus aux volailles, voire à l'homme.

### *2-2-2 Infection des félidés*

Le virus H5N1 d'origine asiatique est capable d'infecter les félidés. Les chats domestiques n'étaient habituellement pas sensibles aux virus influenza d'origine aviaire. Les chats peuvent se contaminer par aérosols ou par consommation de volailles porteuses de virus. Dans le Nord de l'Allemagne, en février 2006, des analyses génétiques ont montré une très grande similitude entre la souche responsable de l'infection d'un chat et celle responsable de l'infection de cygnes sur le même site (Weber *et al.*, 2007).

Des cas de contamination de tigres et de léopards, qui seraient liés à la consommation de carcasses d'oiseaux infectés, ont été rapportés à partir de 2003 en Asie du Sud-Est (Thiry *et al.*, 2006).

### *2-2-3 Pathogénicité accrue chez les oiseaux sauvages*

Le virus H5N1 qui est réapparu à Hong Kong en novembre et décembre 2002 a été isolé et analysé. Son évolution antigénique a eu pour effet d'accroître sa pathogénicité chez les oiseaux sauvages aquatiques. En effet, pour la première fois depuis 1961, un virus influenza aviaire avait provoqué la mort d'oiseaux sauvages (dont des canards) dans deux parcs de Hong Kong. Auparavant, les virus IAHP se comportaient plutôt comme des virus FP chez les oiseaux sauvages aquatiques (Sturm-Ramirez *et al.*, 2004).

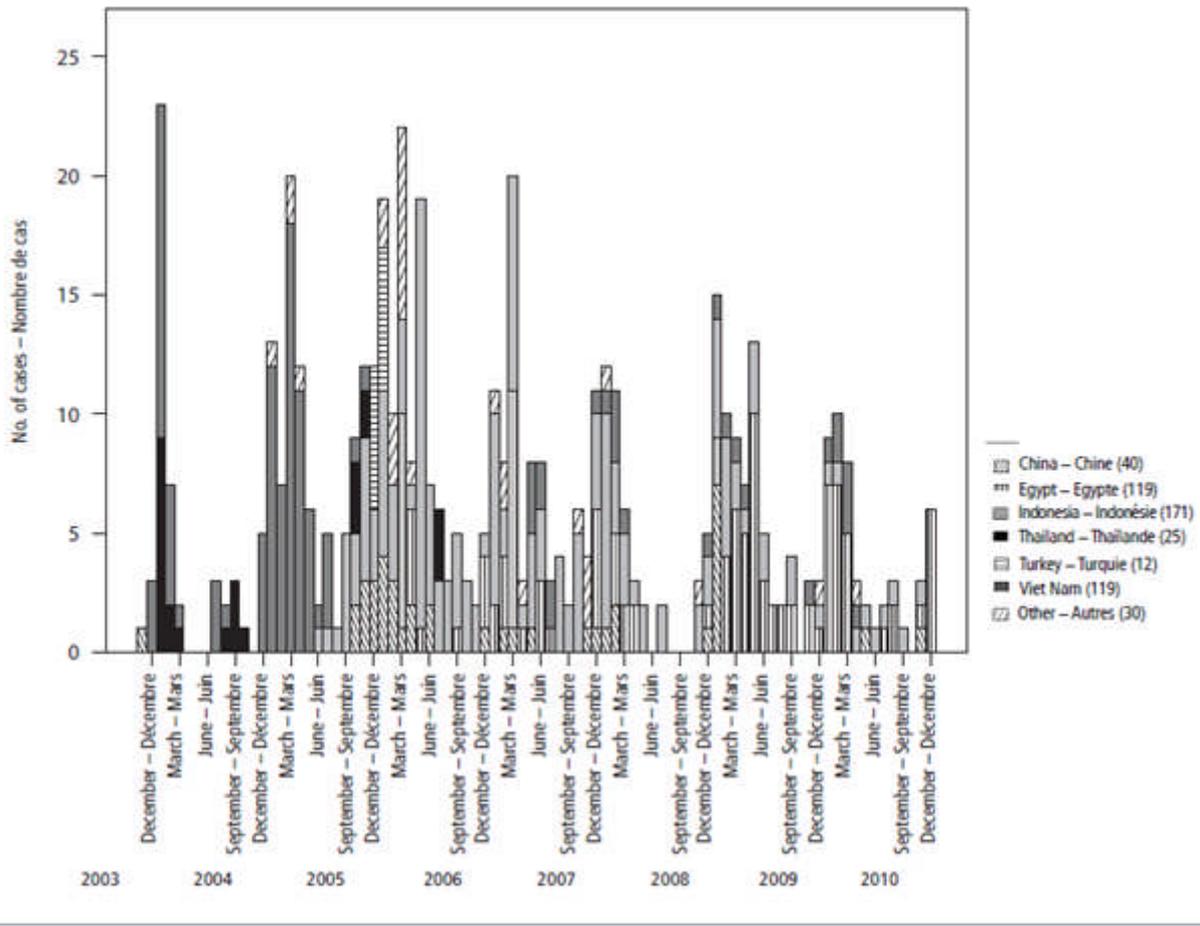
## *2-3 Chez l'homme*

En raison des récentes épidémies dues à H5N1 en Asie, en Europe et en Afrique, les experts de l'OMS ont situé le niveau d'alerte pandémique au niveau 3 à partir de l'automne 2005. Le virus aviaire H5N1 est considéré par l'OMS comme un candidat possible pour l'émergence d'une nouvelle grande pandémie (Poirot, 2007)

### *2-3-1 Cas humains dus à H5N1*

Rappelons que le nombre de cas humains dus au virus H5N1 au 18 septembre 2012 est de 608 cas, dont 359 ont été des cas mortels (OMS, 2012a). De tous les virus grippaux en circulation dans les populations aviaires, H5N1 est le plus préoccupant pour la santé humaine. Le nombre de cas doit être considéré comme faible (Sharp *et al.*, 2006).

Figure3 : Nombre de cas d'infection par le virus de la grippe A (H5N1) confirmés chez l'homme, par mois et par pays, 2003-2010 (OMS, 2011a).



### 2-3-2 Manifestations cliniques du H5N1 chez l'homme

Dans la majorité des cas, une fièvre élevée (supérieure à 38°C) est constatée, avec des signes respiratoires (toux). Les manifestations oto-rhino-laryngologiques ou digestives (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales) sont des signes plus inconstants, tout comme les douleurs pleurales ou l'épistaxis. Dans de rares cas, les patients présentaient une encéphalopathie et une diarrhéesans symptômes respiratoires à l'admission à l'hôpital. Dans certains cas, la diarrhée est le seulsymptôme présent (De Jong et Hien, 2006). Le tableau clinique peut ensuite s'accompagnerd'une pneumonie dont les symptômes sont les suivants : détresse respiratoire avec polypnée, crépitements, expectoration variable parfois hémoptoïque (crachat teinté de sang).L'évolution vers l'insuffisance respiratoire est fréquente par syndrome de détresse respiratoire aiguë en moyenne 6 jours après le début (entre 4 et 13 jours).Le

tableau de défaillance multiviscérale est assez fréquent, avec insuffisance rénale et parfois atteinte cardiaque (dilatation ventriculaire, tachy-arythmie supra-ventriculaire). Contrairement à l'infection par les sous-types H7 ou H9, les signes de conjonctivite sont peu présents lors de l'infection par H5N1.

### *3 Support moléculaire de la virulence de H5N1*

Des insertions d'acides aminés basiques peuvent modifier le site de clivage de l'HA. La coupure peut se faire à l'intérieur de la cellule avant la libération des virus. Le virus acquiert ainsi la possibilité de se multiplier dans des tissus et organes normalement peu ou pas infectés par les virus grippaux, assurant ainsi sa diffusion dans l'organisme infecté. Les virus aviaires comportant de telles hémagglutinines sont hautement virulents et diffusent rapidement dans les élevages en y entraînant fréquemment une mortalité très élevée. La souche H5N1 qui circule en Asie comporte ces mutations de virulence réalisant un site de clivage polybasique lui permettant d'être activée par de nombreuses protéases cellulaires (Grog, 2004). D'autres éléments expliquent la virulence de H5N1 comme :

- La substitution de la glutamine en position 627 par la lysine, au niveau de la protéine PB2 (appartenant au complexe de réplication/transcription) augmente la capacité répliquative du virus.
- La substitution de l'asparagine en position 92 par la glutamine, au niveau de la protéine NS1 accroît la résistance du virus à l'activité antivirale des interférons et du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) *in vitro* (Delvallée, 2006).
- Une délétion des 20 acides aminés sur le gène de la neuraminidase, qui constitue la seule différence entre les souches Z et Z+ (Dominguez, 2006).



## Chapitre II : Stratégies de contrôle des Influenza aviaire hautement pathogènes

### - I Modalités d'entretien d'une épizootie d'influenza aviaire

#### - A Sources de virus influenza hautement pathogènes

Les oiseaux aquatiques constituent un réservoir de virus influenza faiblement pathogènes et peuvent jouer donc un rôle clef dans l'introduction de LPAI dans les populations de volailles domestiques. Une fois introduits dans la population domestique, les virus influenza faiblement pathogènes peuvent être maintenus, puis muter en virus influenza hautement pathogènes et être disséminés d'élevage à élevage, sans intervention des oiseaux sauvages, provoquant une épizootie d'HPAI (FAO, 2004a).

Les matières virulentes sont les déjections et les sécrétions respiratoires des oiseaux infectés. Les virus influenza peuvent donc être transmis aux organismes réceptifs par contagion directe horizontale, c'est-à-dire suite à un contact avec un organisme malade ou infecté de façon inapparente, vivant ou mort (Toma *et al.*, 2004).

Par ailleurs si, d'une façon générale, les virus influenza ne sont pas très résistants dans l'environnement, leur résistance augmente dans l'eau et lorsqu'ils sont protégés par de la matière organique, par exemple par des matières fécales. On estime ainsi que les virus influenza peuvent résister et rester infectieux 4 jours à 22°C dans l'eau et 4 jours à 25°C dans des matières fécales. Les fientes des oiseaux infectés, sauvages ou domestiques, et l'eau contaminée constituent donc des moyens de dissémination virale majeurs (FAO, 2004a).

Les virus influenza peuvent donc également être transmis aux organismes réceptifs par contagion indirecte, c'est-à-dire par l'intermédiaire d'un support souillé par les déjections d'un animal malade ou infecté de façon inapparente, qu'il s'agisse d'un support fixe constituant un danger localisé comme par exemple le sol, les bâtiments, les chemins, les vêtements, les bottes, le matériel utilisé dans l'élevage, ou qu'il s'agisse d'un support mobile comme l'eau, l'air, les véhicules ayant servi à transporter des animaux, l'homme ou les animaux domestiques ou sauvages qui peuvent jouer le rôle de transporteurs mécaniques (Toma *et al.*, 2004).

#### - B Modes de contamination des élevages

##### 1 Introduction du virus

On déduit de la connaissance des sources de virus influenza et des modes de contamination individuelle, que les principaux risques d'introduction de l'influenza aviaire dans un élevage ou dans une région sont (FAO, 2004b ; Toma *et al.*, 2004) :

- L'introduction de matériel ou d'individus contaminés (souillure par des fientes de cages, mangeoires, boîtes à œufs, aliments, véhicules, chaussures, vêtements, mains, etc.),
- L'introduction d'oiseaux domestiques infectés achetés, loués, empruntés ou sortis et réintroduits.
- L'introduction par les oiseaux sauvages, soit par contact direct, ce qui est possible dans les élevages de volailles de plein air, soit par contact indirect, par exemple par souillure de l'eau de boisson ou de l'aliment distribué. La contamination par l'eau de boisson est un mode de contamination répandu pour les canards élevés dans des mares accessibles aux oiseaux sauvages et pour les volailles d'élevage qui boivent l'eau d'une mare non traitée.

Le risque d'introduction de l'influenza aviaire dans un élevage est fonction de la prévalence de la maladie dans la zone ou le pays, de l'intensité des échanges et des mouvements d'animaux et est inversement proportionnel à l'intensité des mesures de prévention appliquées pour contrôler tous les flux entrants (Toma *et al.*, 2004).

## **2 Contamination de voisinage**

La contamination de voisinage correspond à l'introduction d'un virus influenza dans un élevage indemne après un transport sur une courte distance. Ceci implique la présence de l'agent pathogène dans l'environnement immédiat, essentiellement dans les élevages voisins. L'introduction de l'agent pathogène peut se faire sans intervention de l'homme, par des mécanismes naturels dépendants de la proximité entre l'élevage atteint et l'élevage sain : il peut s'agir de contacts entre les animaux présents dans des terrains voisins, d'écoulements pollués, ... (Toma *et al.*, 2004).

Le risque de contamination de voisinage est proportionnel à la durée d'atteinte de l'élevage voisin infecté et est également fonction de la densité en élevage (Toma *et al.*, 2004).

## **3 Résurgence**

La résurgence correspond à la réapparition de l'influenza aviaire dans un élevage antérieurement atteint, puis assaini, sans nouvelle introduction des virus influenza. Ceci implique qu'il ait pu persister dans l'élevage (Toma *et al.*, 2004).

La résurgence peut être liée à l'existence d'oiseaux infectés de façon asymptomatique dans l'élevage, ce qui peut se produire dans des élevages mixtes canards/volailles, par exemple. Elle peut également être liée à un degré insuffisant d'application des mesures d'hygiène, notamment la désinfection. Sa probabilité de survenue est alors inversement proportionnelle à

l'ancienneté de l'atteinte de l'élevage, dans la mesure où le risque de persistance d'un virus influenza dans le milieu extérieur décroît avec le temps (Toma *et al.*, 2004).

## **II Lutte contre l'influenza aviaire : Outils disponibles**

Il existe un certain nombre de stratégies ayant, par le passé, prouvé leur efficacité pour lutter contre les flambées d'influenza aviaire, c'est-à-dire pour prévenir leur propagation et permettre leur éradication. Ces stratégies sont (Toma *et al.*, 2004) :

- L'application de mesures sanitaires qui correspondent à toute une série de précautions ou d'actions visant à éliminer l'agent pathogène et à éviter la contamination des individus sains ;
- L'application de mesures médicales qui consistent en la mise en œuvre de la prophylaxie médicale, en particulier de la vaccination ;
- L'application de mesures médico-sanitaires qui correspondent à la combinaison des deux types de mesures précédents.

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

Parallèlement au réseau de surveillance de la grippe humaine constitué par l'OMS, des réseaux de surveillance épidémiologique de la grippe animale ont été mis en place afin de parvenir à un suivi complet de la circulation des virus grippaux. Les données qu'ils recueillent sont synthétisées par l'office international des épizooties (OIE), notamment pour surveiller l'émergence de nouvelles souches chez les espèces aviaire et porcine, ainsi que dans d'autres populations animales, tels que les chevaux ou les mammifères marins sensibles à la grippe. La collecte et l'analyse de ces données sont coordonnées également par l'OMS (Jean-François *et al.*, 2006).

### **1 Diagnostic**

#### **1-1 Diagnostic épidémioclinique**

Le diagnostic épidémioclinique est fondé sur les symptômes observés (cf. ci-dessus) et les lésions. Ces lésions sont très variables : œdème, septicémie hémorragique, nécrose des différents tissus (respiratoire, digestif, téguments, appareil uro-génital, cœur, rate, muscles...), pétéchies sur les muqueuses internes. Elles sont parfois absentes si l'évolution est fulgurante (Brugère-Picoux, 2005).

## **1-2 Diagnostic différentiel de l'IAHP**

Le diagnostic clinique différentiel est très difficile, voire impossible, et nécessite un diagnostic de laboratoire. L'IAHP peut être confondu avec la maladie de Newcastle qui provoque aussi un abattement des animaux et des troubles respiratoires, avec des lésions d'encéphalite, de trachéite et des hémorragies de la grappe ovarienne. La laryngotrachéite infectieuse aviaire provoque des difficultés respiratoires, une conjonctivite et des lésions hémorragiques sur la trachée. Le choléra des poules (ou pasteurellose aiguë) peut aussi ressembler à l'IAHP dans sa forme aiguë car elle peut provoquer une mortalité importante, avec des lésions de septicémie (Brugère-Picoux et Kodjo, 2007). De manière plus générale, tout phénomène provoquant une mortalité massive et subite des animaux peut faire penser à l'IAHP. On a ainsi soupçonné l'IAHP lors de problèmes de ventilation ayant entraîné une mortalité importante par étouffement dans des bâtiments industriels.

## **1-3 Les différents tests**

Si l'isolement du virus reste la référence en matière de diagnostic et est indispensable à la caractérisation du virus, des tests rapides sont également pratiqués en routine. Il s'agit de l'immuno-chromatographie (détection par immunofluorescence des antigènes viraux) ou la RT-PCR (détection des acides nucléiques viraux). Il existe également des kits ELISA permettant la détection de l'antigène viral en quelques minutes (De Jong et Hien, 2006).

L'inhibition de l'hémagglutination (HI) permet, comme la réaction ELISA, la recherche d'anticorps dirigés contre un sous-type donné. Enfin, l'immunodiffusion en gélose réalisée avec un extrait antigénique riche en antigène nucléocapsidique de type peut être intéressante lorsqu'on ignore le sous-type infectant les oiseaux. Néanmoins, la production d'anticorps précipitants peut être faible ou nulle chez certains oiseaux (Ganière *et al.*, 2005).

## **1-4 Prélèvements**

### **Prélèvements imposés au niveau international et communautaire**

Pour pouvoir identifier l'agent, les prélèvements nécessaires sont des prélèvements trachéaux et cloacaux obtenus par écouvillonnage (ou prélèvements de fèces) chez les oiseaux vivants ou à partir de mélanges d'organes et de fèces, provenant d'oiseaux morts. Pour les tests sérologiques, des échantillons de sang coagulé ou de sérum doivent être prélevés (OIE 2002).

Le manuel de diagnostic pour l'influenza aviaire paru au journal officiel de la Communauté Européenne définit les échantillons standards qui doivent être prélevés et envoyés directement au laboratoire en vue de tests sérologiques et virologiques (Commission européenne, 2006a).

Pour les tests virologiques, l'ensemble standard d'échantillons se compose comme suit :

- Au moins cinq oiseaux malades/morts, s'il y en a, et/ou
- Au moins vingt écouvillons trachéo-oro-pharyngés et vingt écouvillons cloacaux.

Les cadavres doivent provenir d'oiseaux morts peu de temps auparavant ou qui étaient gravement malades ou moribonds et ont été euthanasiés. Le prélèvement d'échantillons doit être effectué en priorité sur les oiseaux présentant des signes cliniques de la maladie.

Pour les tests sérologiques, l'ensemble standard d'échantillons se compose de 20 échantillons de sang au minimum. Le prélèvement d'échantillons doit être effectué en priorité sur les oiseaux qui semblent malades ou se sont apparemment rétablis. Le tableau 4 présente de manière synthétique ces prélèvements imposés au niveau communautaire.

Tableau 4 : Les différents types de prélèvements à réaliser lors d'une suspicion d'IAHP (JOCE, 2006).

	Tests virologiques		Tests sérologiques
<b>Quel Type de prélèvement ?</b>	≥ 5 animaux morts	≥ 20 écouvillons trachéaux ou oropharyngés ≥ 20 écouvillons cloacaux	≥ 20 échantillons de sang
<b>Sur quel type d'animal ?</b>	Animaux moribonds ou morts depuis peu	Animaux malades	Animaux malades ou apparemment rétablis

## 2 Mesures sanitaires

Les mesures sanitaires ont pour but d'éliminer les virus influenza présents dans les élevages infectés grâce à l'application de mesures offensives et de protéger les élevages indemnes de toute introduction de virus influenza grâce à l'application de mesures défensives (Dominguez 2006).

## **2-1 Mesures sanitaires offensives**

### **2-1-1 Principe des mesures sanitaires offensives**

L'HAPI étant une maladie très contagieuse et très dangereuse, l'OIE recommande qu'en cas d'apparition d'un foyer (OIE, 2005m) :

- L'exploitation soit immédiatement mise en interdit,
- L'ensemble des animaux réceptifs présents au sein du foyer soient euthanasiés,
- Leur carcasse soit détruite ainsi que l'ensemble des produits d'origine animale présents au sein du foyer,
- L'environnement soit soigneusement nettoyé et désinfecté et qu'un délai minimal de 21 jours soit respecté avant l'introduction de nouveaux oiseaux.

#### **a) Euthanasie**

##### **Rapide**

L'euthanasie de toutes les espèces domestiques sensibles présentes au sein de l'élevage contaminé doit être mise en œuvre rapidement afin de limiter le risque de contamination de voisinage à partir de ce foyer (FAO, OIE, OMS, 2004).

La mise en place de systèmes de surveillance efficaces, garants d'une détection précoce des introductions virales, semble indispensable au contrôle des épizooties d'influenza aviaire par des mesures sanitaires, la rapidité de la mise en œuvre de ces mesures déterminant pour beaucoup leur efficacité (FAO, 2004a).

##### **Totale**

L'HPAI étant une maladie très contagieuse, l'abattage mis en œuvre au sein des foyers doit être total. Il doit s'appliquer à tous les animaux réceptifs, qu'ils soient vaccinés ou non.

L'euthanasie sur place a le mérite de limiter au mieux le risque de dissémination des virus influenza en raison de l'absence de transport des animaux vivants. La destruction des cadavres doit être réalisée dans des conditions permettant la destruction de l'agent pathogène tout en évitant sa dissémination. L'enfouissement sur place est la méthode satisfaisant le mieux à ces critères (Toma *et al.*, 2004).

La méthode de contrôle des foyers d'HPAI par l'euthanasie rapide et totale des animaux réceptifs a démontré son efficacité lorsqu'elle est accompagnée, d'une part, d'une mise en interdit stricte et d'une désinfection rigoureuse de l'exploitation, et d'autre part de l'établissement d'une zone de surveillance autour de cette exploitation (OMS, 2004b).

### **b) Mise en interdit**

La mise en interdit des élevages contaminés est une mesure qui vise à éviter la diffusion de l'agent pathogène hors de ce foyer (OMS, 2004b). Les mouvements de volailles et de produits dérivés, en provenance et vers les zones contaminées, doivent être suspendus et les mouvements de personnes et de matériel doivent être strictement limités (Manuguerra *et al.*, 1995). Il s'agit d'une mesure importante, notamment pour limiter le risque de contamination de voisinage et le risque d'introduction.

### **c) Désinfection**

La désinfection correspond à l'ensemble des opérations ayant pour but la destruction complète des virus influenza présents dans le milieu ambiant. Il s'agit d'une mesure importante pour limiter le risque de résurgence.

La désinfection va donc de pair avec l'euthanasie : l'euthanasie supprime les sources animales de virus influenza et la désinfection supprime les sources de virus influenza dans le milieu ambiant (Toma *et al.*, 2004).

La désinfection doit comporter trois étapes : le nettoyage puis la désinfection des bâtiments contaminés et de tout ce qui a pu entrer en contact avec les déjections : cages, chaussures, vêtements, etc., puis le vide sanitaire qui doit durer 21 jours au minimum (FAO, 2004c).

Les virus influenza aviaires sont très sensibles aux détergents usuels. En revanche, ils résistent bien à l'eau et un lavage à l'eau claire risque donc de favoriser la dissémination virale par le biais des écoulements. En conséquence, le nettoyage des zones contaminées doit toujours être réalisé avec des détergents : eau savonneuse ou autre désinfectant (phénols synthétiques, sels d'ammoniums quaternaires, oxydants ou alcools).

### **d) Enquête épidémiologique et surveillance**

Suite à la détection d'un foyer d'HPAI, il est nécessaire de conduire une enquête épidémiologique en aval, afin d'identifier les éventuels foyers secondaires créés à partir de ce premier foyer, et une enquête épidémiologique en amont, pour tenter de connaître la source de contamination de ce foyer. Les élevages identifiés par ces enquêtes ainsi que l'ensemble des élevages situés autour du foyer d'infection, dans un périmètre défini par une analyse de risque, doivent faire l'objet d'une surveillance stricte, voire d'un abattage sanitaire préventif en fonction du risque d'infection (FAO, 2004c).

### **e) Levée des mesures sanitaires**

Le repeuplement des élevages contaminés ne peut débuter, au plus tôt, que 21 jours après la fin des travaux de désinfection et ne devrait être autorisé que lorsqu'il a pu être prouvé par le biais d'une surveillance active que les virus influenza ne circulent plus (Webster et Hulse, 2004).

#### **2-1-2 Avantage des mesures sanitaires offensives**

L'avantage majeur des mesures sanitaires offensives est, appliquées rigoureusement, qu'elles peuvent permettre d'obtenir l'éradication des virus influenza circulant dans une zone donnée à relativement court terme (Dominguez 2006).

#### **2-1-3 Limites et inconvénients des mesures sanitaires offensives**

Bien que très efficaces lorsqu'elles sont mises en œuvre avec rigueur, les mesures sanitaires offensives ne peuvent pas toujours être appliquées comme il le faudrait, notamment lorsque l'épizootie (Capua et Marangon, 2003 ; FAO, OIE, OMS, 2004 ; FAO, 2004d) :

- Est très étendue, car les capacités d'intervention des services de santé animale peuvent se trouver dépassées.
- Survient dans un pays où les moyens matériels et humains sont insuffisants pour permettre leur mise en œuvre.
- Survient dans une zone à forte densité de volailles car, dans un tel contexte, les conséquences socio-économiques d'un abattage sanitaire massif peuvent être extrêmement lourdes.

### **2-2 Mesures sanitaires défensives**

Les mesures sanitaires défensives correspondent à un ensemble d'actions destinées à éviter l'introduction d'un virus influenza dans un élevage indemne en tenant compte des différentes catégories de sources de virus : les oiseaux sauvages, les animaux domestiques, l'homme et le matériel (FAO, 2004e).

#### **2-2-1 Principe des mesures sanitaires défensives**

##### **a) Prévenir l'introduction par les oiseaux sauvages infectés**

Les mesures qui doivent être prises afin de prévenir l'introduction de virus influenza dans un élevage par des oiseaux sauvages sont (FAO, 2004 ; FAO, 2004e) :

- L'exclusion des oiseaux aquatiques sauvages des mares et des bassins d'élevage. Lorsque l'exclusion n'est pas réalisable en pratique, l'eau de boisson issue de cette source doit être traitée, notamment par rayons UV ou par chloration.
- La mise en place de barrières physiques (comme des filets ou des bâtiments) permettant de séparer les volailles d'élevage des oiseaux sauvages et prévenir l'introduction par les animaux domestiques infectés.

#### **b) Par les oiseaux**

Les mesures que les éleveurs peuvent prendre afin d'éviter de mêler aux volailles de l'élevage des oiseaux en incubation ou excréteurs de virus influenza sont (FAO, 2004e) :

- S'assurer que toute volaille introduite dans l'élevage est en bonne santé. Un certificat sanitaire devrait être obtenu,
- Mettre en place une zone de quarantaine destinée à l'accueil des nouveaux oiseaux. Cette zone doit être séparée le plus possible des lots de volailles de l'élevage. Dans l'idéal, des personnes différentes devraient manipuler les volailles en quarantaine et les autres volailles de l'élevage. Lorsque cela n'est pas réalisable en pratique, les volailles en quarantaine devraient être manipulées et nourries après les autres volailles.

#### **c) Par d'autres animaux**

Pour limiter le risque de contamination des volailles par les autres animaux pouvant servir de transporteurs passifs de virus influenza, il est nécessaire de mettre en place une barrière interdisant l'accès des poulaillers aux chats, aux chiens, aux rats et autres rongeurs. En effet, il est difficile d'exclure totalement des élevages de volailles mais prévenir leur intrusion dans les poulaillers constitue déjà une première étape (Dominguez, 2006).

#### **d) Prévenir l'introduction par l'homme**

Les mesures à prendre afin de prévenir l'introduction de virus influenza par les personnes amenées à entrer dans l'élevage sont (FAO, 2004e) :

- Réduire les mouvements de personnes au minimum absolu, notamment en interdisant l'accès des poulaillers aux étrangers,
- Fournir des vêtements de protection, y compris des bottes, à toute personne amenée à pénétrer dans l'élevage, Les vêtements de protection fournis par l'élevage ne devraient pas quitter l'exploitation
- Utiliser des pédiluves désinfectants.

### **e) Prévenir l'introduction par le matériel contaminé**

Les mesures que les éleveurs doivent prendre afin de prévenir l'introduction de virus influenza par le matériel entrant dans l'élevage sont (FAO, 2004e) :

- Contrôler l'origine de l'eau et des aliments distribués et s'assurer régulièrement de leur qualité,
- Désinfecter le nouveau matériel introduit dans l'élevage, nettoyer et désinfecter tout le matériel et les instruments ayant été utilisés,
- Éviter la réutilisation de matériaux usagés difficiles à nettoyer et à désinfecter, les boîtes à œufs par exemple,
- Utiliser, lorsque c'est possible, des matériaux non poreux car les matériaux poreux comme le bois et les fibres sont plus difficiles à désinfecter que les matières synthétiques.

### **2-2-2 Avantage des mesures sanitaires défensives**

L'avantage majeur des mesures sanitaires défensives est d'entraîner l'application d'un ensemble de précautions communes à la prévention de plusieurs maladies transmissibles et non pas d'une seule (Toma *et al.*, 2004). Le bénéfice sanitaire retiré de l'application de ces mesures est donc multiple.

Le bénéfice de l'application de cette mesure sera donc double pour l'éleveur car non seulement elle permettra de diminuer le risque de contamination du lot mais elle permettra également une croissance plus rapide et une ponte plus prolifique (FAO, 2004).

### **2-2-3 Limites des mesures sanitaires défensives**

Si les mesures sanitaires défensives peuvent se révéler très efficaces pour protéger les élevages indemnes de l'introduction de virus influenza lorsqu'elles sont mises en œuvre avec rigueur, il peut parfois être difficile des appliquer faute de moyens techniques et financiers et lorsqu'elles peuvent être appliquées, il semble difficile de garantir leur maintien strict dans le temps (Toma *et al.*, 2004).

### **2-2-4 Synthèse des inconvénients des mesures sanitaires**

Si la lutte sanitaire a démontré son efficacité à certaines occasions par le passé pour maîtriser des épizooties d'HPAI, notamment dans des pays développés, la stratégie sanitaire, qu'elle soit offensive ou défensive, comprend plusieurs types de mesures. Son efficacité est nécessairement limitée par la mesure dont le niveau de qualité est le plus faible. Il convient

donc d'essayer d'obtenir le meilleur niveau d'application pour chacune des mesures préconisées.

Par ailleurs, l'application sur le terrain de mesures de lutte sanitaire efficaces est lourde et exigeante techniquement. Elle est incompatible avec certaines structures d'élevage, elle exige des investissements financiers importants et elle nécessite l'existence de services de santé animale suffisamment développés, bien organisés, correctement formés et disposant de moyens. Ceci rend les mesures de lutte sanitaire difficiles à appliquer correctement dans de nombreux pays, notamment les pays en voie de développement (FAO, 2005a).

Enfin, l'efficacité de la lutte sanitaire contre l'HPAI peut être limitée par deux obstacles majeurs l'existence de réservoirs sauvages et la grande contagiosité de cette affection :

- L'existence de réservoirs sauvages représente une difficulté importante pour la lutte sanitaire contre l'HPAI car l'application de mesures sanitaires à une ou plusieurs espèces animales sauvages est difficile, coûteuse et souvent d'efficacité limitée (Toma *et al.*, 2004).
- En raison de la grande contagiosité de l'HPAI, lutter contre cette affection exclusivement à l'aide de mesures sanitaires en zone d'enzootie ou d'épizootie d'HPAI peut se révéler inefficace, voire impossible, car en présence d'un grand nombre de foyers, les mesures sanitaires s'épuisent à suivre l'agent pathogène et ne parviennent pas à prendre les devants (Toma *et al.*, 2004).

### **3 Mesures médicales**

D'ordinaire, les mesures médicales utilisables pour lutter contre les maladies transmissibles animales sont (Toma *et al.*, 2004) :

- Le traitement, c'est-à-dire l'utilisation de différents médicaments chez des animaux malades,
- La chimio-prévention, c'est-à-dire l'administration à des sujets apparemment sains de substances capables d'empêcher le développement ou la multiplication des agents pathogènes,
- L'immunisation, qui peut être active lors de l'administration de vaccins, ou passive lors de l'administration de sérums. L'utilisation de l'immunisation passive est toutefois assez marginale en santé animale au regard de l'utilisation de l'immunisation active.

### **3-1 Chimio-prévention et traitement curatif**

#### **a) Chez les espèces aviaires**

L'usage d'antiviraux agissant sur les virus influenza n'est pas autorisé chez les oiseaux, que ce soit en traitement curatif ou prophylactique. En effet, les antiviraux utilisables chez ces animaux, à savoir les inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs de la neuraminidase, sont les mêmes que ceux en usage chez l'homme.

Leur utilisation large dans les élevages de volailles à titre de chimio-prophylaxie n'aurait pas une efficacité démontrée, serait extrêmement coûteuse et surtout pourrait favoriser l'apparition de résistances et conduire à l'épuisement des possibilités thérapeutiques et chimio-prophylactiques en cas de transmission de la souche résistante de l'oiseau à l'homme (ProMed, 2005a). Leur utilisation en traitement curatif n'aurait pas une efficacité démontrée, serait difficile à mettre en pratique car l'HPAI est une maladie dont l'issue est souvent rapidement fatale, pourrait également favoriser l'apparition de souches résistantes, et pourrait par ailleurs permettre un portage inapparent de virus influenza, ce qui pourrait contribuer à entretenir une épizootie.

#### **b) Chez les autres espèces animales**

La chimio-prévention de l'HPAI chez l'animal peut être ponctuellement autorisée dans le cas d'espèces rares ou protégées. Ainsi, en 2004, un traitement antiviral prophylactique a été administré aux tigres (*Pantheratigris*) du zoo thaïlandais de Racha Sima pour les protéger de l'infection par les virus influenza hautement pathogènes H5N1 (OIE, 2005b). Toutefois, ce traitement chimio-prophylactique ne semble pas avoir été efficace car 147 tigres sont morts ou ont dû être euthanasiés.

### **3-2 Vaccination**

Chez les volailles, la chimio-prévention et le traitement curatif n'étant pas utilisés, la prophylaxie médicale de l'HPAI repose essentiellement sur la vaccination antigrippale.

Nous proposons d'étudier les caractéristiques de la protection vaccinale antigrippale chez la volaille, puis les différents types de vaccins disponibles, les bénéfices attendus de la mise en œuvre de campagnes de vaccination antigrippale des volailles et les précautions à respecter lors de l'adoption d'une politique vaccinale (Dominguez, 2006).

### **a) Protection vaccinale antigrippale chez la volaille**

La protection contre les virus influenza aviaires induite par la vaccination des volailles est le résultat de la réponse immunitaire dirigée contre l'hémagglutinine virale et, dans une moindre mesure, contre la neuraminidase. La réponse immunitaire dirigée contre les protéines internes est, quant à elle, insuffisante pour induire une protection. Il n'existe donc pas de vaccin universel contre l'influenza aviaire : la protection est obtenue pour le sous-type de l'hémagglutinine contenue dans le vaccin (ProMed, 2005b). La formule des vaccins antigrippaux destinés à l'homme doit donc être fréquemment révisée et l'hémagglutinine vaccinale doit être régulièrement adaptée à l'hémagglutinine virale circulante (Normile, 2004). Les vaccins antigrippaux aviaires n'ont, eux, pas besoin d'être fréquemment reformulés pour deux raisons (Normile, 2004 ; ProMed, 2005b) :

- L'hémagglutinine des virus influenza aviaires est génétiquement plus stable que celle des virus influenza humains,
- Chez les volailles, l'hémagglutinine vaccinale n'a pas besoin d'être génétiquement aussi proche de l'hémagglutinine virale circulante que chez l'homme pour permettre une protection immunitaire efficace. Ainsi, les souches vaccinales ont montré qu'elles permettaient d'induire, chez les volailles, une protection contre des virus influenza ne présentant que 88% d'homologie génétique avec elles.

Chez la volaille, l'infection par un virus influenza aviaire est systémique alors que chez l'homme elle est, en règle générale, limitée aux voies respiratoires. La réponse immunitaire aux virus influenza serait donc plus large et plus importante chez les volailles que chez l'homme (ProMed, 2005b).

### **b) Les différents types de vaccins**

Différents types de vaccins antigrippaux peuvent être utilisés chez la volaille (Delvallée, 2004) :

- Les vaccins inactivés, préparés à partir de virus influenza inactivés homologues (la souche vaccinale est la même que la souche contre laquelle on souhaite induire une protection) ou hétérologues (seule l'hémagglutinine de la souche vaccinale est identique à la souche contre laquelle on souhaite induire une protection),
- Les vaccins recombinants, préparés à partir du virus de la variole aviaire ou du virus de la laryngotrachéite infectieuse aviaire, expriment une hémagglutinine de même sous-type que celle de la souche contre laquelle on souhaite induire une protection.

### **b-1 Vaccins inactivés homologues**

Historiquement, les souches de virus influenza sélectionnées pour la production de vaccins homologues inactivés étaient des virus faiblement pathogènes isolés sur le terrain. Les souches hautement pathogènes ont rarement été utilisées pour préparer des vaccins inactivés car l'inactivation de virus influenza hautement pathogènes doit être réalisée dans des laboratoires très spécialisés ayant un niveau de sécurité élevée et de tels laboratoires ne sont pas présents dans toutes les régions du monde (Capua et Marangon, 2003).

Les vaccins inactivés préparés à partir de souches faiblement pathogènes, avec moins de contraintes de sécurité lors de la production, permettent l'induction d'une protection aussi efficace contre les virus influenza hautement pathogènes ayant le même sous-type d'hémagglutinine que les vaccins inactivés préparés à partir de souches hautement pathogènes (Capua et Marangon, 2003). Des études conduites sur le terrain et des données expérimentales ont prouvé l'efficacité des vaccins inactivés homologues dans la prévention de l'expression clinique de l'infection et la réduction de la quantité de virus excrétée dans l'environnement (Capua et Marangon, 2003).

#### **b-1-1 Inconvénients**

L'utilisation de vaccins homologues inactivés présente un inconvénient majeur : elle ne permet pas la différenciation sérologique des oiseaux vaccinés et des oiseaux infectés. Afin de mettre en évidence une circulation virale au sein des lots de volailles vaccinés, il est nécessaire de placer des oiseaux sentinelles non vaccinés au sein de ces lots. Or, la gestion d'oiseaux sentinelles (identification, prises de sang ou écouvillonnage) pendant une campagne de vaccination est particulièrement lourde et souvent compliquée. Par ailleurs, il est souvent difficile d'identifier strictement les oiseaux sentinelles et ils peuvent être remplacés intentionnellement par les éleveurs par des oiseaux sérologiquement négatifs afin d'échapper aux restrictions imposées aux élevages infectés (Capua et Marangon, 2003).

### **b-2 Vaccins inactivés hétérologues**

Le procédé de fabrication des vaccins hétérologues inactivés est similaire au procédé de fabrication des vaccins homologues inactivés. La différence tient au fait que la souche de virus influenza utilisée dans la fabrication de vaccins hétérologues inactivés possède le même sous-type d'hémagglutinine que le virus influenza circulant mais possède une neuraminidase d'un sous-type différent.

Des études ont été menées afin d'évaluer l'efficacité du vaccin hétérologue inactivé produit à partir de la souche A/chicken/Mexico/232/94 (H5N2) pour induire une protection contre les virus influenza H5N1 chez les volailles de Hong Kong en 2001. Ces études ont montré que l'hémagglutinine des virus influenza H5N2 mexicains et l'hémagglutinine des virus influenza H5N1 Hong-Kongais présentaient 94% d'homologie nucléotidique. Elles ont par ailleurs montré que le vaccin permettait de protéger complètement les volailles des signes cliniques de l'infection par les virus influenza H5N1 mais que certaines volailles vaccinées excrétaient tout de même le virus mais en très faible quantité. Néanmoins, l'usage du vaccin hétérologue inactivé A/chicken/Mexico/232/94 (H5N2) dans les élevages de Hong Kong peut être considéré comme efficace puisqu'il a certainement contribué à l'absence de foyers chez les volailles domestiques de Hong-Kong au cours de l'épizootie sud-asiatique de 2004-2005 (Webster et Hulse, 2004).

### **b-2-1 Avantages**

L'utilisation de vaccins hétérologues inactivés présente deux avantages : elle permet la différenciation sérologique des oiseaux vaccinés et des oiseaux infectés et elle autorise la création de banques de vaccins (Dominguez 2006).

#### **b-2-1-1 Différenciation sérologique des oiseaux vaccinés et des oiseaux infectés**

Suite à l'administration d'un vaccin hétérologue inactivé, la protection vaccinale est assurée par la réaction immunitaire produite par l'hémagglutinine. Les anticorps dirigés contre la neuraminidase du virus circulant peuvent, quant à eux, servir de marqueurs de l'infection sur le terrain (Capua et Marangon, 2003).

#### **b-2-1-2 Création de banques de vaccins**

Dans le cas des vaccins hétérologues inactivés, le degré de protection vaccinale n'est pas strictement corrélé au degré d'homologie entre les gènes de l'hémagglutinine du vaccin et les souches circulantes. Cela a pour grand avantage de permettre la création de banques vaccinales car les vaccins peuvent être préparés à partir d'un isolat existant avant une épizootie (Capua et Marangon, 2003).

Ainsi la souche mexicaine A/chicken/Mexico/232/94 (H5N2) et la souche britannique A/turkey/England/N-28/73 (H5N2) ont toutes deux permis la création de banques de vaccins hétérologues inactivés contre le sous-type H5 qui ont été utilisées respectivement à Hong Kong et en Chine contre les virus influenza H5N1 (Capua et Marangon, 2003).

### **b-3 Vaccins recombinants**

Des vaccins recombinants préparés à partir de poxvirus aviaires ou du virus de la laryngotrachéite infectieuse et exprimant le gène de l'hémagglutinine H5 ont été développés. L'efficacité des vaccins recombinants poxaviaries a été bien étudiée. Il semble qu'ils présentent une innocuité satisfaisante et qu'ils permettent de prévenir durablement l'apparition de signes cliniques après infection et d'empêcher l'excrétion des virus influenza aviaires par voie fécale. Cependant, en termes de réduction de l'excrétion par voie respiratoire, son efficacité semble liée au degré d'homologie de l'hémagglutinine de la souche sauvage et de la souche vaccinale (Etteradossiet *al.*, 2002).

#### **\*Différenciation des oiseaux infectés et vaccinés**

La vaccination par des vaccins hétérologues inactivés ou par des vaccins recombinants permet de différencier sérologiquement les oiseaux infectés et les oiseaux vaccinés (FAO, OIE, OMS, 2004).

Si dans un pays aucun vaccin recombinant n'a obtenu une autorisation, il est alors préférable, dans les situations d'urgence, de pratiquer la vaccination hétérologue plutôt qu'homologue puisque le développement et l'application d'un test approprié permettra la différenciation entre les oiseaux vaccinés et ceux naturellement exposés. Actuellement, le seul test validé et disponible est celui fondé sur l'anti-neuraminidase (Capua et Marangon, 2003).

#### **\* Recherche**

Le développement de nouveaux vaccins candidats et de nouveaux tests permettant la détection des oiseaux infectés au sein des populations vaccinées doit constituer une priorité pour l'industrie pharmaceutique et les instituts de recherche.

Il serait intéressant de développer de nouveaux vaccins car les vaccins inactivés et les vaccins recombinants doivent être administrés par injection, ce qui limite leur usage en raison du coût lié à l'administration individuelle et en raison de la faisabilité pratique. Des recherches axées sur le développement de nouveaux vaccins pouvant être administrés par la nourriture ou par l'eau de boisson doivent être rapidement menées (FAO, 2005b).

### **c)Bénéfices attendus de la vaccination antigrippale des volailles**

#### **c)-1 Chez le poulet**

La grande majorité des études réalisées sur la vaccination antigrippale des oiseaux a ciblé les poulets. L'usage correct de vaccins de bonne qualité permet de protéger les poulets des signes cliniques de la maladie et confère une bonne résistance à l'infection. La grande majorité des

poulets vaccinés exposés aux virus influenza correspondants ne deviennent pas infectés et ne multiplient donc pas le virus. Pour les poulets vaccinés et tout de même infectés, l'excrétion virale est significativement réduite, à la fois en ce qui concerne la concentration des particules virales excrétées et en ce qui concerne la durée d'excrétion (FAO, 2004d et 2005b).

Chez le poulet, on estime que la protection vaccinale est obtenue 18 jours après administration et que la protection induite dure au moins 20 semaines (Etteradossiet *al.*, 2002).

### **c)-2 Chez les autres espèces de volailles**

La plupart des études conduites sur les vaccins contre l'influenza aviaire ont ciblé les poulets et dans une moindre mesure les dindes, mais avec des changements dans l'épidémiologie des virus influenza H5N1 hautement pathogènes en Asie. L'infection des canards domestiques et des oies jouent désormais un rôle essentiel dans la conservation, la multiplication et la dissémination des virus influenza. Les vaccins antigrippaux habituellement utilisés chez le poulet ont montré leur efficacité pour réduire significativement la réplication et l'excrétion des virus influenza chez les oies et les canards domestiques (ProMed, 2005b).

### **d) Objectif de la vaccination**

Au vu des propriétés des vaccins antigrippaux chez le poulet, on peut attendre de l'utilisation de la vaccination qu'elle permette, lors d'une épizootie d'HPAI, de réduire (FAO, OIE, OMS, 2004 ; FAO, 2004f ; FAO, 2005b ; FAO, 2005a) :

- La sensibilité des individus vaccinés,
- Les pertes causées par l'infection,
- Le niveau de contamination de l'environnement grâce à une réduction du niveau d'excrétion virale,
- La probabilité de transmission du virus d'oiseaux à oiseaux,
- La probabilité de transmission du virus des oiseaux à l'homme,
- Créer des barrières immunitaires entre les zones infectées et les zones indemnes et donc aider au contrôle et à l'éradication de l'épizootie.

Contrôler une épizootie d'HPAI par la vaccination semble donc être un excellent prélude à son éradication.

### **e) Précautions à respecter lorsque la prophylaxie vaccinale est mise en œuvre**

Lorsque les autorités sanitaires prennent la décision de mettre en œuvre une campagne de vaccination dans une zone ou un pays, elles doivent (ProMed, 2005b) :

- Définir précisément le protocole vaccinal, c'est-à-dire identifier les oiseaux à vacciner,
- S'assurer de la qualité des vaccins,
- S'assurer de la mise à disposition de quantités de vaccins suffisantes pour assurer le suivi du plan de vaccination,
- Prévoir les modalités logistiques de stockage, de distribution et d'administration des vaccins,
- S'assurer que les équipes de vaccination sont suffisamment formées, prévoir la stratégie de sortie qui permettra de mettre fin à la vaccination.

Au vu des différents points énoncés précédemment, il semble évident que pour que la vaccination puisse être mise en œuvre rapidement et correctement en réponse à une situation sanitaire urgente, il est nécessaire que les autorités sanitaires aient étudié l'option vaccinale au préalable et qu'un plan d'urgence préétabli soit prêt à être appliqué.

#### **f) Définir un protocole vaccinal**

Quand il est décidé de vacciner les volailles d'une zone ou d'un pays, la désignation des volailles à vacciner prioritairement doit suivre un algorithme décisionnel simple. Ainsi, par ordre de priorité décroissante, doivent être vaccinés (ProMed, 2005b) :

- Les oiseaux présents dans les zones à haut risque d'infection, c'est-à-dire autour des foyers d'infection,
- Les oiseaux rares (espèces menacées d'extinction), notamment les oiseaux appartenant à des collections zoologiques,
- Les volailles ayant une haute valeur génétique (les volailles appartenant à des lignées pures et les lignées grands-parentales par exemple) ou ayant une haute valeur commerciale, ainsi que les volailles ayant une durée de vie longue (poules pondeuses et volailles parentales par exemple).

Les lots d'oiseaux infectés ne doivent bien sûr en aucun cas être vaccinés (AIDE news, 2005a).

D'ordinaire on considère que les poulets de chair abattus à 45 jours ne doivent pas être inclus dans les programmes de vaccination mais dans les situations où le risque infectieux est très élevé, la vaccination de toutes les volailles, y compris les volailles de chair, peut être recommandée dans les élevages où le niveau d'hygiène est bas et ne permet pas de prévenir l'introduction de l'infection (FAO, 2005b).

### **g) Avantages de la prophylaxie vaccinale**

Les avantages de la prophylaxie médicale vaccinale sont de deux ordres. En premier lieu, l'avantage de la vaccination contre l'HPAI est la protection clinique qu'elle confère vis-à-vis de cette affection et la diminution considérable de la mortalité et de la morbidité qu'elle permet (Toma *et al.*, 2004). En second lieu, l'avantage de la vaccination contre l'HPAI est épidémiologique puisqu'elle permet de réduire la circulation des virus influenza correspondants (Toma *et al.*, 2004).

### **h) Limites et inconvénients de la prophylaxie vaccinale**

#### **h)-1 Réactions individuelles à la vaccination**

Des effets indésirables (réaction allergique, réaction générale ou locale) peuvent apparaître suite à la vaccination (Toma *et al.*, 2004).

#### **h)-2 Maintien d'une circulation virale silencieuse et propagation inapparente de l'infection**

La vaccination des oiseaux contre l'HPAI protège contre les symptômes de la maladie, mais elle ne semble pas suffire à empêcher totalement et systématiquement la multiplication des virus influenza et leur excrétion, qui semblent seulement réduites (FAO, 2004). Une circulation silencieuse des virus influenza contre lesquels les volailles sont vaccinées peut donc persister sans que la maladie soit observée (TranTinhHien *et al.*, 2004).

#### *h)-3 Possibilité de sélection de nouveaux variants antigéniques*

De nouveaux variants antigéniques peuvent être sélectionnés en particulier lorsque le vaccin utilisé est faiblement immunogène et qu'il induit un faible niveau de protection immunitaire ou lorsque la vaccination est utilisée sur une longue période (Normile, 2004). Toutefois, il convient de garder à l'esprit que de nouveaux variants peuvent être sélectionnés et émerger indépendamment de l'usage de la vaccination (Ellis *et al.*, 2004).

### **4 Mesures médico-sanitaires**

Il est possible de ne pas se limiter au seul choix dichotomique mesures sanitaires ou mesures médicales, mais d'appliquer dans la même exploitation, ou dans la même zone, pendant la même période, des mesures médicales et des mesures sanitaires et de bénéficier ainsi de la complémentarité de ces deux types de mesures et de l'effet synergique pouvant naître de leur association bien conduite. On parle alors de mesures médico-sanitaires (Toma *et al.*, 2004).

L'emploi de la vaccination dans une stratégie médico-sanitaire permet de réduire la susceptibilité des oiseaux vaccinés à l'infection et donc les pertes animales directement liées à la maladie ainsi que les pertes animales liées à l'application des mesures sanitaires au sein des foyers. Elle permet de réduire également le niveau d'excrétion des virus influenza par les animaux infectés. Elle permet donc, au total, de réduire la circulation virale dans une zone.

Le respect strict de mesures sanitaires défensives peut dans le même temps permettre de limiter toute propagation inapparente de l'infection ; une surveillance régulière dans les élevages vaccinés et l'abattage systématique des oiseaux vaccinés qui s'infectent peut permettre d'interrompre précocement toute circulation virale silencieuse. Outre la mise en évidence de toute circulation virale cliniquement inapparente, la surveillance des lots vaccinés peut également permettre d'évaluer la qualité de la réponse vaccinale et de détecter rapidement toute modification des propriétés virales (ProMed, 2005c).

#### **4-1 Les différentes associations médico-sanitaires possibles**

Il existe différentes modalités d'association des mesures médicales et des mesures sanitaires, pour lutter contre l'HPAI dans une zone donnée (FAO, 2005a) :

- Utilisation de la vaccination, sur une échelle plus ou moins large, sans dépistage de l'infection, avec application au sein des foyers de mesures sanitaires offensives (euthanasie) et de mesures sanitaires défensives et mise en œuvre d'une vaccination ciblée au sein des exploitations situées autour des foyers d'infection au sein d'un périmètre défini par une analyse de risque (vaccination en anneau).
- Suite à la détection d'une circulation virale par un système d'alerte précoce, utilisation de la vaccination associée à un dépistage de l'infection dans les exploitations exposées à un risque infectieux élevé (élevages de plein air par exemple).
- Suite à la détection d'une circulation virale par un système d'alerte précoce, vaccination systématique et dépistage systématique de toutes les volailles dans une zone ou un pays ou de tous les oiseaux de certaines catégories comme les oiseaux à haute valeur génétique ou les oiseaux rares, dans une zone ou un pays.

L'association des mesures sanitaires et médicales retenue pour lutter contre l'influenza aviaire dépendra à la fois des moyens disponibles (vaccins, tests de dépistage), de la situation épidémiologique et des objectifs fixés. Elle pourra évoluer au cours du temps avant de laisser la place à la prophylaxie sanitaire exclusive, en vue de parvenir à l'éradication de l'épizootie (Toma *et al.*, 2004).

#### 4-1-1 Principe de la vaccination en anneau

L'objectif de la vaccination en anneau est de limiter les possibilités de propagation de l'infection et d'extension de l'épizootie à partir des foyers primaires. Elle n'est alors pas utilisée au sein des foyers d'infection ni même au sein des élevages directement situés autour des foyers d'infection.

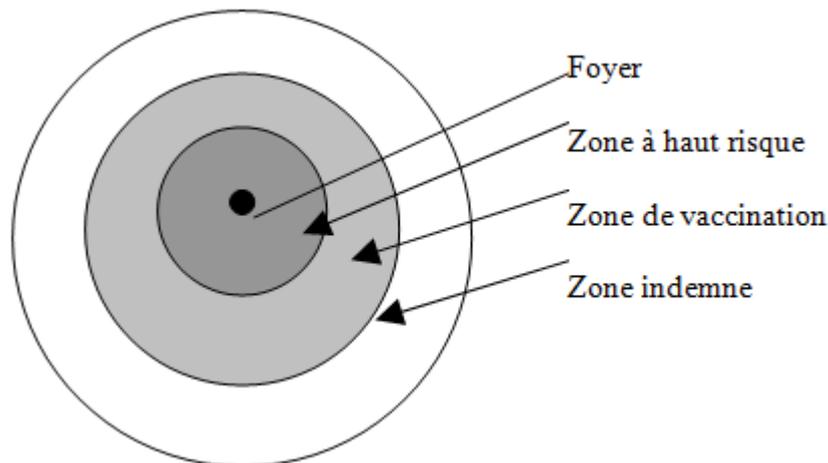


Figure 4 : Représentation des différentes zones définies autour du foyer lorsque la vaccination en anneau est mise en œuvre (FAO, 2004)

Ainsi, lorsque la vaccination en anneau est pratiquée, les oiseaux appartenant aux élevages infectés sont abattus et les élevages infectés sont mis en interdit. Les élevages directement situés autour des élevages infectés (en règle générale au sein d'un périmètre de plusieurs kilomètres) sont considérés comme des élevages à haut risque et ils sont mis en interdit, soumis à une surveillance active et le plus souvent dépeuplés. La vaccination est utilisée dans les élevages situés autour du périmètre à haut risque. L'application de la stratégie vaccinale en anneau permet de créer une zone tampon et une barrière immunitaire entre la zone à haut risque d'infection et la zone indemne (Guilleri, 2005). En revanche, au sein de la zone à haut risque, on n'utilise pas la vaccination car on redoute que les oiseaux soient exposés au virus circulant et deviennent infectés avant que l'immunité vaccinale ne s'installe complètement, ce qui pourrait favoriser l'excrétion virale asymptomatique.

L'application de la stratégie vaccinale en anneau est difficile à mettre en œuvre lorsque la densité des élevages de volaille est forte (Ellis *et al.*, 2004).

#### ***4-1-2 Inconvénients de la stratégie médico-sanitaire***

Les principaux inconvénients liés à l'application d'une stratégie médico-sanitaire sont son coût, d'une part, et son exigence technique, d'autre part. Le cumul du coût des mesures médicales (vaccination) et des mesures sanitaires (dépistage, abattage) est prohibitif lorsque la stratégie médico-sanitaire est maintenue dans le temps, ce qui conduit souvent à souhaiter limiter sa période d'application (Toma *et al.*, 2004). Par ailleurs, l'application rigoureuse sur le terrain de mesures médico-sanitaires est très exigeante techniquement. Elle nécessite beaucoup de temps, de travail, de persévérance et de moyens. Et les résultats de cette stratégie lourde et coûteuse peuvent être de mauvaise qualité, tant au niveau de l'exploitation qu'à celui d'une zone, surtout si son application est incorrecte ou de qualité hétérogène, d'autant plus si la densité d'exploitations est élevée et si la prévalence de l'infection est forte (Toma *et al.*, 2004).

### Chapitre III : Préparation à l'émergence potentielle d'une pandémie grippale

#### Historique

Les pandémies de grippe sont des événements imprévisibles mais récidivants qui peuvent avoir de graves conséquences sur la société dans son ensemble. Depuis le XVI<sup>e</sup> siècle, des pandémies de grippe ont été décrites à des intervalles allant de 10 à 50 ans, leur gravité et leur impact étant variables (OMS, 2009).

Tableau 5 : caractéristiques des trois pandémies du XX<sup>e</sup> siècle. (OMS, 2009).

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

Alors que le mécanisme à l'origine des pandémies de 1957–1958 et de 1968–1969 semble avoir été le réassortiment, on pense que la cause de la pandémie de 1918–1919 aurait été une mutation directe d'une souche aviaire et son adaptation à l'homme (OMS, 2006a)

Si le virus H5N1 est actuellement le virus grippal potentiellement pandémique le plus visible, ce n'est pas le seul (OMS, 2009)

L'attention est focalisée sur le virus H5N1 alors que la prochaine pandémie grippale pourrait tout aussi bien trouver son origine avec un virus, aviaire ou non, faiblement pathogène ou non, à la suite d'une recombinaison (Peiris *et al.*, 2007).

Le principal facteur de risque pour l'homme d'acquérir une infection zoonotique à H5N1 est le contact direct avec de la volaille infectée ou une exposition directe à celle-ci, même si le virus ne se transmet pas facilement à l'homme. La lutte contre le H5N1 parmi la volaille est indispensable pour réduire le risque d'infection humaine et prévenir ou réduire les graves pertes économiques causées par ces flambées. Compte tenu de la persistance du virus H5N1, un engagement à long terme des pays et une étroite coordination entre les autorités chargées de la santé humaine et de la santé animale s'imposent si l'on veut relever le défi (OMS, 2009)

## **1 Mode de surveillance de l'apparition d'une souche au potentiel pandémique par l'OMS**

Parce qu'il est impossible de prédire si une pandémie grippale va émerger ou non, les systèmes de surveillance ont une importance cruciale pour qu'une éventuelle pandémie soit détectée dès ses prémices (Rezza, 2004).

### **1-1 Définition d'une pandémie**

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

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

Les chercheurs ont identifié trois conditions pour qu'une pandémie puisse se déclencher (OMS, 2005a) :

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

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

### **1-2 Réseau de surveillance de la grippe**

L'OMS a développé, depuis 1947, un programme mondial de contrôle et de surveillance de la grippe qui vise à coordonner les actions globales et nationales, à centraliser et analyser les données recueillies afin de gérer les épidémies annuelles et de préparer une éventuelle pandémie. Le réseau de surveillance de la grippe de l'OMS est extrêmement développé. Ainsi, 135 institutions réparties dans 93 pays sont reconnues comme des centres de référence pour la grippe. L'activité principale de ce réseau est la compilation d'informations en vue de

la préparation annuelle d'un vaccin contre la grippe humaine adapté aux souches circulantes. Ces informations proviennent de l'analyse des isolats de virus influenza collectés dans les différents pays membres (OMS 2011a).

Ce réseau est également un système d'alerte précoce qui avertit les pays en cas d'émergence de nouvelles souches ayant un potentiel pandémique ou un degré de pathogénicité inhabituel. C'est dans ce cadre que les cas humains d'influenza aviaire sont recensés par l'OMS qui réalise l'analyse antigénique des isolats (Ferguson *et al.*, 2004).

### **1-3 Lacunes du système de détection précoce**

Le fonctionnement du réseau de surveillance de la grippe en tant que système d'alerte précoce connaît d'importantes lacunes qui nuisent à son efficacité. La plus importante de ces lacunes est le manque de coopération des pays dans lesquels des cas d'infection humaine par un virus influenza aviaire sont identifiés. Par ailleurs, les paramètres pris en compte par l'OMS pour détecter l'initiation d'une pandémie grippale sont discutés par certains experts.

#### **1-3-1 Insuffisance de coopération des pays membres**

De nombreux pays ne fournissent pas, aux laboratoires de l'OMS, les isolats viraux collectés sur leurs patients. Ceci a plusieurs conséquences : tout d'abord ces cas ne sont pas recensés par l'OMS et il est donc difficile d'estimer le nombre de cas d'infection humaine ; ensuite les données cliniques relatives à ces cas ne sont pas communiquées à l'OMS et il est donc difficile de caractériser les symptômes de l'infection ; enfin, et c'est certainement la conséquence la plus regrettable, les caractéristiques de la souche infectante et leur éventuelle évolution ne peuvent pas être établies, ce qui pourrait retarder la détection de l'émergence d'une souche au potentiel pandémique et qui pourrait faire perdre un temps précieux pour la mise au point d'un vaccin efficace contre cette souche (Normile et Enserink, 2004).

Pour expliquer cette tendance à la démobilité, on peut avancer qu'il y a sans doute eu, au fil du temps, une certaine banalisation des cas d'infection humaine pour la souche H5N1 dans les pays ayant recensé de nombreux cas et que l'importance de l'analyse virale de chaque souche aviaire transmise à l'homme n'est peut-être pas pleinement perçue par les équipes soignantes de ces pays (Dominguez, 2006).

Par ailleurs, lorsque les isolements réalisés chez les patients infectés par le virus H5N1 sont envoyés aux laboratoires de l'OMS, le délai de l'envoi est en règle générale bien trop long, souvent de l'ordre de plusieurs semaines. Le fait que toutes les souches ne soient pas envoyées à l'OMS et le manque de réactivité avec lequel les souches envoyées le sont, nuit

gravement à l'efficacité du système d'alerte précoce de l'OMS, ce qui pourrait avoir des conséquences absolument désastreuses si une souche ayant la capacité de se transmettre efficacement de personne à personne apparaissait (Dominguez, 2006).

### **1-3-2 Objet de la surveillance**

Actuellement, l'OMS recense le nombre de transmissions de virus influenza de l'oiseau à l'homme et le nombre de transmissions interhumaines probables ou confirmées. La confirmation d'un seul cas de transmission d'un virus influenza d'origine aviaire de personne à personne peut entraîner l'augmentation du niveau d'alerte pandémique, ce qui peut provoquer la mise en place de mesures lourdes et extrêmement coûteuses pour les pays affectés (Ferguson *et al.*, 2004). Or, de l'avis de certains experts (Ferguson *et al.*, 2004), la constatation d'un faible niveau de transmission d'un virus influenza de personne à personne n'est pas un événement clef à prendre en compte pour caractériser l'initiation d'une pandémie grippale.

## **2 Préparation à l'émergence potentielle d'une pandémie grippale**

En 2004, une souche H5N1 du virus a été médiatisée en raison de sa dangerosité et de sa transmissibilité à l'homme. À l'heure actuelle, on n'a observé que des transmissions d'oiseaux à hommes qui restent rares. Toutefois, l'OMS craint que le virus ne mute, créant ainsi une pandémie hautement mortelle. Les premières estimations optimistes évaluent à 7-8 millions de morts ; les estimations pessimistes à plusieurs centaines de millions. Ce virus reste actif chez les oiseaux, essentiellement en Asie du Sud-Est et le risque d'une pandémie est toujours présent. (Wikipedia, 2012).

L'approche globale de préparation à une pandémie doit comprendre (Lazzari et Stohr, 2004) :

- La mise en œuvre de mesures permettant de réduire le risque d'apparition d'une souche ayant les qualités nécessaires à l'initiation d'une pandémie, c'est-à-dire la maîtrise de la circulation virale chez l'animal et la réduction de l'exposition humaine aux virus aviaires.
- L'amélioration des systèmes d'alerte précoce qui passe par une meilleure implication des différents pays dans le réseau de l'OMS contre la grippe et peut-être par le développement de nouveaux indicateurs.
- L'amélioration des plans nationaux de réponse aux pandémies grippales et des capacités de réponse nationales.

## **2-1 Éléments à prendre en compte pour développer des stratégies de réponse à l'émergence d'une pandémie grippale**

Les plans de lutte contre les pandémies grippales doivent être élaborés en tenant compte des instruments de contrôle disponibles et des différentes étapes que l'on peut distinguer dans l'émergence d'une pandémie de grippe. Les outils thérapeutiques de contrôle d'une épidémie grippale sont les antiviraux et les vaccins (Dominguez, 2006).

La probabilité d'une pandémie grippale à H5N1 étant directement corrélée à la quantité de virus circulant chez les animaux, la FAO et l'OIE ont privilégié des politiques d'aide au renforcement des services vétérinaires des pays touchés (Coppalle, 2007).

### **A Outils médicaux**

#### **a) Antiviraux**

##### **a-1) Les différentes classes d'antiviraux disponibles**

Il existe 2 classes de médicaments antiviraux contre la grippe: les inhibiteurs des canaux ioniques transmembranaires (protéine M2) (amantadine, rimantadine) et les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir et plus récemment peramivir et laninamivir) (OMS, 2012a).

##### **a-1-1) Inhibiteurs de la protéine M2**

###### **a-1-1-1) Mode d'action**

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

###### **a-1-1-2) 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 de virus influenza de type A (Libbey, 1999).

### **a-1-1-3) Effets secondaires**

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

### **a-1-1-4) Apparition de résistances**

L'apparition de résistances aux inhibiteurs de la protéine M2 se fait rapidement (Delvallée, 2004). Chez l'homme, l'émergence de variants résistants s'observe en 2 à 5 jours chez environ 30% des patients traités par l'amantadine ou la rimantadine, dénotant la capacité des virus résistants à supplanter le virus influenza sauvage (Libbey, 1999).

Le séquençage du gène M des virus A (H1N1) et A (H3N2) a révélé que ceux qui ont été testés présentaient une substitution de la sérine en asparagine au niveau de l'acide aminé 31 (S31N) de la protéine M2 qui est connue pour conférer la résistance à l'amantadine et à la rimantadine (OMS, 2011b).

Au bilan, l'inefficacité des inhibiteurs de la protéine M2 sur les virus influenza 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).

## **a-1-2 Inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir)**

### **a-1-2-1 Mode d'action**

Les inhibiteurs de la neuraminidase (zanamivir et oseltamivir), sont des analogues de l'acide sialique. Ils bloquent la neuraminidase virale au niveau de son site de clivage et empêchent ainsi la dissémination des virions (Delvallée, 2004). Ils sont actifs sur les virus influenza 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).

### **a-1-2-2 Bénéfices thérapeutiques**

Chez l'homme, les inhibiteurs de la neuraminidase réduisent notablement la prolifération des virus influenza dans l'organisme (TranTinhHien, 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).

L'administration précoce et à grande échelle des inhibiteurs de la NA s'est accompagnée d'une réduction des hospitalisations et de la mortalité, en particulier pendant la pandémie de 2009 (OMS, 2012a).

L'OMS recommande d'utiliser des inhibiteurs de la neuraminidase en tant que traitement de première intention pour les patients nécessitant un traitement antiviral, dans la mesure où la plupart des virus circulant actuellement sont résistants aux inhibiteurs de la M2. Chez les individus à haut risque, les inhibiteurs de la NA doivent être administrés à un stade précoce de l'évolution de la maladie (OMS, 2012a).

#### **a-1-2-3 Effets secondaires**

Les inhibiteurs de la neuraminidase ont moins d'effets secondaires que l'amantadine et la rimantadine. Après commercialisation de l'oseltamivir (Tamiflu ND), l'analyse des données de pharmacovigilance a mis en évidence des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes (Ministère de la Santé, 2005). 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) (Ministère de la Santé, 2005).

#### **a-1-2-4 Apparition de résistances**

Parmi les inhibiteurs de la NA, l'oseltamivir est le plus largement utilisé, avec des données d'innocuité qui s'accumulent, notamment pour le traitement des jeunes enfants et des femmes enceintes (OMS 2012a).

L'utilisation prophylactique de ces médicaments ou le traitement des personnes immunodéprimées sont associés à un accroissement de la probabilité d'émergence d'une résistance aux antiviraux, d'où la nécessité d'une surveillance étroite (OMS, 2012a).

Plusieurs passages en culture cellulaire sont nécessaires pour générer des virus résistants au zanamivir ou à l'oseltamivir, contrairement à l'amantadine et la rimantadine (Saegerman *et al.*, 2004).

La grande majorité des virus grippaux A (H1N1) ont été sensibles à l'oseltamivir. Parmi le petit nombre de virus résistants à l'oseltamivir dépistés, la plupart étaient liés à l'utilisation de ce médicament à titre prophylactique ou thérapeutique. Toutefois, dans certains pays comme

les États-Unis, le Japon et le Royaume-Uni, et notamment dans un groupe de cas en Australie, on a constaté une augmentation du nombre de cas de résistance sans qu'il y ait eu d'exposition connue à l'oseltamivir. Dans tous ces cas, la résistance a été due à une substitution de l'histidine par la tyrosine au niveau de l'acide aminé 275 (H275Y) de la neuraminidase, des virus grippaux A (H1N1) (OMS, 2011b).

Au bilan, les inhibiteurs de la neuraminidase 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.

### **a-2 Efficacité des différentes classes d'antiviraux contre la souche H5N1**

Des études chez la souris ont montré l'efficacité du zanamivir (par inhalation) et de l'oseltamivir (par voie orale) dans la prévention et le traitement des infections expérimentales par les virus influenza H5N1 circulant en Asie. En revanche, le virus influenza H5N1 est résistant à l'amantadine et la rimantadine (ProMed-mail, 2005d).

L'oseltamivir serait l'antiviral de premier choix en réponse à une pandémie provoquée par le virus influenza H5N1 car il peut être administré par voie orale au contraire de l'autre antiviral efficace sur cette souche, le zanamivir (ProMed-mail, 2005e). L'OMS recommande, utilisé en traitement curatif, qu'il soit administré à raison de 75mg, deux fois par jour, pendant cinq jours et, utilisé en traitement préventif, qu'il soit administré pendant quatre à six semaines, à la dose de 75 mg par jour (Delvallée, 2004).

Cependant, un cas de résistance partielle du virus H5N1 à l'oseltamivir a été décrit chez un patient vietnamien. Or, le nombre de cas confirmés d'infections humaines étant très faible, l'apparition de résistances dans ce petit échantillon suggère que des souches résistantes pourraient émerger rapidement en cas d'utilisation massive de cet antiviral et fait craindre que la souche résistante devienne alors dominante et se propage de personne à personne, mettant fin aux espoirs d'endiguement de la grippe aviaire par l'oseltamivir (ProMed-mail, 2005e).

## **b) Vaccination**

### **Vaccins dirigé contre une souche pandémique**

Si une souche ayant un potentiel pandémique émergeait, il serait possible d'élaborer un vaccin contre cette souche afin d'en protéger les populations et de réduire la morbidité et la mortalité élevées qui s'associent normalement aux pandémies grippales mais, dans la mesure où on ne peut prévoir avec certitude qu'elle sera la prochaine souche pandémique, il est difficile de mettre au point un tel vaccin à l'avance (OMS, 2004d). Néanmoins, il faut environ six mois pour produire un vaccin contre un variant particulier de virus influenza, pour en tester l'innocuité et pour le distribuer massivement, ce qui est beaucoup trop long pour répondre à l'initiation d'une pandémie et qui rend nécessaire la mise au point d'un vaccin contre une éventuelle souche pandémique avant son apparition (Delvallée, 2004).

Les virus H5N1 sont diversifiés sur le plan génétique et antigénique, d'où la nécessité de mettre au point plusieurs virus vaccinaux candidats dans le cadre de la préparation à une pandémie.

La mise au point de virus vaccinaux candidats représentatifs, coordonnée par l'OMS, reste une composante essentielle de la stratégie mondiale de préparation à une pandémie grippale. La comparaison entre virus vaccinaux candidats sous l'angle de l'antigénicité et de la parenté avec les nouveaux virus émergents se poursuivent et l'OMS en rendra compte périodiquement (OMS, 2012c).

Actuellement, des vaccins sont fabriqués à partir de la souche H5N1. Ce vaccin, dit pré-pandémique, pourrait être utilisé pour vacciner les professionnels de santé en contact avec les personnes malades et les professionnels en contact avec un élevage atteint (Delliè, 2005)

Le stock vaccinal de l'OMS comprendra initialement 150 millions de doses de vaccin anti-H5N1 à utiliser selon les conseils d'experts, y compris le Groupe scientifique consultatif d'experts. A titre indicatif :

i) 50 millions de doses à utiliser dans les pays touchés en fonction des risques pour la santé publique et des besoins pour aider à endiguer la ou les premières flambées marquant le début d'une pandémie ;

ii) 100 millions de doses à distribuer, dès le début d'une pandémie, aux pays en développement qui n'ont pas de vaccin anti-H5N1 ou qui n'y ont pas accès, en fonction du nombre d'habitants, lesdits pays ayant à en déterminer l'utilisation (OMS, 2012c).

## B Étapes d'émergence d'une pandémie grippale

L'OMS a instamment invité les États membres à élaborer et à mettre en œuvre des plans nationaux de préparation aux pandémies grippales (OMS, 2005b). Pour cela, elle a édité, en 1999, un guide de préparation des plans de lutte nationaux contre les pandémies grippales sur lesquels les différents États peuvent s'appuyer pour élaborer leur stratégie de réponse et l'adapter à leurs spécificités et leurs capacités nationales. Parce que l'émergence d'une pandémie grippale peut se faire par différentes étapes qui exigeront chacune une réponse différente (OMS, 2005b), le plan de l'OMS définit différentes phases et différents niveaux d'alerte pandémique (tableau 6).

Tableau 6 : description des phases de pandémie et principe mesures par phase (oms,2009)

	Probabilité estimée d'une pandémie	Description	Principales mesures dans les pays touchés	Principales mesures dans les pays non encore touchés
Phase 1	Incertaine	Aucun cas d'infection chez l'homme due à un virus circulant chez les animaux n'a été signalé.	Élaboration, mise en œuvre, essai et harmonisation des plans nationaux de préparation et d'action en cas de pandémie de grippe, avec les plans nationaux de préparation et d'intervention d'urgence.	
Phase 2		Un virus grippal animal circulant chez des animaux domestiques ou sauvages a provoqué des infections chez l'homme et est de ce fait considéré comme constituant une menace potentielle de pandémie.		
Phase 3		Un virus grippal réassorti animal ou animal-humain a été à l'origine de cas sporadiques ou de petits groupes de cas de grippe dans la population, mais n'a pas entraîné de transmission interhumaine suffisamment efficace pour maintenir les flambées à l'échelon communautaire.		
Phase 4	Moyenne à élevée	La transmission interhumaine d'un virus grippal réassorti animal ou animal-humain capable de provoquer des flambées à l'échelon communautaire a été vérifiée.	Endiguement rapide.	Préparation de la riposte à la pandémie.
Phase 5	Élevée à certaine	Le même virus a provoqué des flambées soutenues à l'échelon communautaire dans au moins deux pays d'une région de l'OMS.	Riposte à la pandémie : chaque pays doit mettre en œuvre	Être prêt pour une riposte imminente.

Phase 6	Pandémie en cours	Outre les critères définis pour la phase 5, le même virus a provoqué des flambées soutenues à l'échelon communautaire dans au moins un pays d'une autre région de l'OMS.	les mesures précisées dans son plan national.	
Période suivant le pic de la pandémie		Le nombre de cas de grippe pandémique a chuté en dessous de celui du pic dans la plupart des pays exerçant une surveillance adéquate.	-Évaluation de la riposte ; remise en état ; préparation à une éventuelle deuxième vague.	
Nouvelle vague éventuelle		L'activité de la grippe pandémique augmente à nouveau dans la plupart des pays exerçant une surveillance adéquate.	Riposte	
Période post-pandémique		L'activité grippale a retrouvé les niveaux normalement observés pour la grippe saisonnière dans la plupart des pays exerçant une surveillance adéquate.	Évaluation de la riposte ; révision des plans ; remise en état.	

## 1 Utilisations possibles des différents outils aux différentes phases d'alerte pandémique

Tableau 7 : Usage possible des différentes mesures sanitaires aux différentes phases d'alerte pandémique.

Caractéristiques de la transmissibilité virale	Stratégies d'utilisation des différentes mesures non médicales
Épizootie d'HPAI sans cas d'infection humaine	Mesures d'hygiène et port d'équipements de protection individuelle par le personnel de santé animale prenant en charge les foyers d'épizootie
Cas d'infection humaine mais sans transmission interhumaine	Mesures d'hygiène et port d'équipements de protection individuelle par le personnel de santé animale prenant en charge les foyers d'épizootie et le personnel soignant prenant en charge des cas suspects
Transmission interhumaine limitée	Idem + quarantaine des contacts, isolement des cas, restriction des mouvements de personnes et des regroupements sociaux
Pandémie déclarée	Mesures d'hygiène, utilisation d'équipements de protection individuelle dans les groupes prioritaires, restriction des mouvements de personnes et des regroupements sociaux

Tableau 8 : Usage possible des antiviraux aux différentes phases d'alerte pandémique.

Caractéristiques de la transmissibilité virale	Stratégies d'utilisation des antiviraux
Epizootie d'HPAI sans cas d'infection humaine	possibilité d'un usage prophylactique chez les personnes à risque (personnel de santé animale prenant en charge des foyers d'épizootie et soignants prenant en charge de cas suspects) en fonction des caractéristiques de l'épizootie et du risque particulier de réassortiment lié au type d'élevage contaminé
Cas d'infection humaine mais sans transmission interhumaine	usage prophylactique chez les personnes à risque (personnel de santé animale prenant en charge des foyers d'épizootie et soignants prenant en charge de cas suspects), traitement curatif des cas
Transmission interhumaine limitée	Idem + usage prophylactique chez les contacts ou toutes les personnes de la communauté
Pandémie déclarée	usage prophylactique dans les groupes prioritaires

Tableau 9 : Usage possible des différents vaccins aux différentes phases d'alerte pandémique.

Caractéristiques de la transmissibilité virale	Stratégies d'utilisation des différents vaccins
Épizootie d'HPAI sans cas d'infection humaine	Vaccination par le vaccin saisonnier trivalent du personnel de santé animale prenant en charge des foyers d'épizootie
Cas d'infection humaine sans transmission interhumaine	Vaccination par le vaccin saisonnier des personnes à risque (personnel de santé animale prenant en charge des foyers d'épizootie et soignants exposés à la prise en charge de cas suspects)
Transmission interhumaine limitée	Idem + vaccination par le vaccin précurseur du personnel exposé (personnel de santé animale prenant en charge des foyers d'épizootie et soignants exposés à la prise en charge de cas suspects) + vaccination par le nouveau vaccin, dès sa disponibilité, du même personnel exposé
Pandémie déclarée	Vaccination par le vaccin précurseur des groupes prioritaires dans les limites des disponibilités vaccinales + vaccination par le nouveau vaccin, dès sa disponibilité, des mêmes groupes prioritaires, dans la limite des disponibilités vaccinales

### *La grippe aviaire en Algérie*

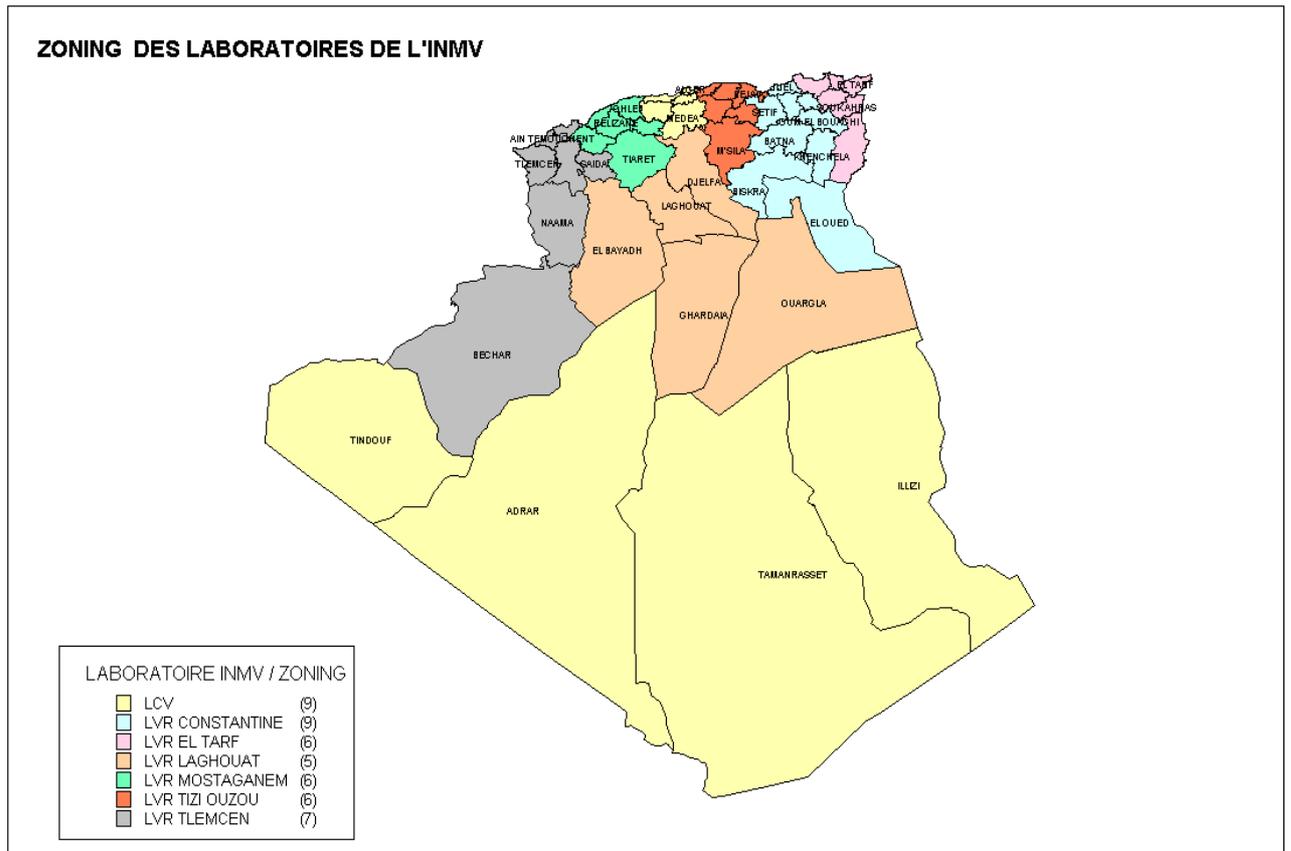
Dès l'apparition de la grippe aviaire dans les certains pays dans le monde, l'Algérie a adopté une série de mesures préventives et a débloqué des enveloppes financières pour la lutte contre cette pathologie, à savoir :

- Interdiction de toute importation d'intrants avicoles ou de produits d'origine aviaire, à partir de pays atteints.
- Obligation de confinement et interdiction de toute vente de volailles vivantes ou abattues, à l'air libre.
- Sensibilisation des voyageurs se rendant dans les régions infectées.
- Suspension des importations d'oiseaux d'ornement de toute origine.
- Mise en place d'une commission de veille et de suivi de l'évolution de la grippe aviaire par décision ministérielle.
- Tout produit à base de viande blanche est soumis au régime de la dérogation sanitaire.
- Evaluation financière, préparation à une nouvelle introduction de la maladie.
- Mise en place de cellules de veille à l'échelle wilaya.
- Diffusion aux DSA-IVW-DG forêts et DG INMV d'une fiche technique sur la grippe aviaire.
- Communication à l'ensemble des IVW du protocole de prélèvement en cas de forte suspicion (mortalité et /ou signes nerveux et respiratoires).
- INMV : journées d'information et modalités de prélèvements au niveau des 4 laboratoires.
- Mise en place d'une surveillance active dans les zones humides.
- Renforcement de la sensibilisation et appel à la vigilance à l'attention de nombreux partenaires : DG des forêts, NA, MICL, MC, Douanes, Transport.
- Elaboration et adoption d'un plan d'intervention d'urgence.
- Installation par décret exécutif d'une Commission nationale et de Commissions de wilaya.
- Réalisation d'exercices de simulation de grippe aviaire au niveau des wilayas.

En matière de diagnostic, les laboratoires de diagnostic de maladies relèvent principalement de l'Institut National de Médecine Vétérinaire (INMV) qui peut, en cas de nécessité, s'appuyer sur d'autres laboratoires sous tutelle d'autres ministères tels que l'Institut Pasteur d'Algérie et certains laboratoires privés (DSV, 2012).

Figure n 5 : zoning des laboratoires de l'INMV (INMV, 2012).

## ZONING DES LABORATOIRES DE L'INMV



L'Institut National de Médecine Vétérinaire et ses 7 laboratoires vétérinaires (6 laboratoires vétérinaires régionaux et un laboratoire central) sont répartis à travers le territoire national, soit Alger, Tlemcen, Mostaganem, Laghouat, Tizi-Ouzou, Constantine et El Tarf, constituent une structure d'appui des services de santé animale. Leur mission principale est le diagnostic des maladies animales et l'appui aux programmes nationaux d'éradication des maladies animales. En effet, 6.673 prélèvements ont été effectués sur des oiseaux, et surtout dans les zones humides, durant la période allant du mois d'octobre 2005 au 31 octobre 2010. Tous les résultats se sont révélés négatifs au virus de la grippe aviaire (INMV, 2012).

## Conclusion

Une circulation ancienne du virus influenza H5N1 hautement pathogène, 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, a résulté, au cours de l'hiver 2003, en l'apparition d'une épizootie d'influenza aviaire dans toute l'Asie du Sud-Est. La maladie s'est rapidement propagée vers le nord en été 2005. Ce virus a fait son apparition sur le continent européen durant l'hiver 2005-2006 et l'Afrique en 2007.

L'avifaune sauvage a été durement touchée, des pertes importantes ont également été enregistrées chez les volailles domestiques. Ses conséquences sur le secteur de l'élevage des volailles et des économies nationales ont été lourdes pour chacun des pays affectés, et véritablement désastreuses pour certains. Des cas de transmission de l'influenzavirus en cause à l'homme, souvent fatals, ont été identifiés.

La plupart des pays sont soumis à des niveaux de risque similaires concernant l'introduction du virus dans la faune sauvage.

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.

Même si une contamination des volailles à partir de la faune sauvage est toujours envisageable malgré des mesures de biosécurité, il paraît possible d'empêcher la diffusion de la maladie vers d'autres élevages.

L'objectif de la réponse sanitaire doit rester de la contrôler dans les pays infectés et d'éviter sa propagation éventuelle à d'autres régions. Pour cela, il semble souhaitable que les pays n'étant pas parvenus à maîtriser l'épizootie par une stratégie de lutte sanitaire adoptent rapidement une stratégie de lutte vaccinale. Cette mesure sera non seulement favorable à la maîtrise de la circulation virale, mais elle sera également bénéfique du point de vue de la protection de la santé animale et humaine et du point de vue économique. Cependant, sa mise en œuvre correcte nécessitera un soutien fort, notamment financier.

Par ailleurs, une des leçons clef qui doit être tirée du retard à la détection de l'épizootie dans certains pays est l'importance pour chaque pays de disposer des capacités cliniques,

scientifiques et techniques permettant l'identification de l'émergence d'une maladie infectieuse et des connaissances nécessaires pour la combattre. En revanche, la réforme des pratiques traditionnelles d'élevage et de commercialisation des volailles, mesure indispensable à l'amélioration des possibilités de prévention et de gestion des épizooties futures, semble difficilement conductible à court ou moyen terme en raison des obstacles sociaux auxquels elle se heurterait.

Néanmoins, ceci ne doit pas conduire à négliger la menace pour la santé humaine représentée par la souche en cause car le risque d'initiation d'une pandémie grippale, en liaison avec un possible réassortiment viral entre la souche aviaire H5N1 et une souche grippale humaine restera tant que la circulation virale persistera. Cette situation justifie la préparation internationale à une éventualité pandémique, notamment le développement d'un vaccin précurseur, la mise à disposition d'antiviraux et la finalisation des plans de lutte et de leur mise en œuvre opérationnelle.

AFSSA. (2006) Avis de l'AFSSA sur le rôle des espèces réceptives dans la circulation du virus Influenza H5N1 HP et sur le risque qu'elles représentent pour l'homme ou les animaux. Saisine n°2006-SA-0134  
In : Site de l'AFSSA, le point sur l'IA. [en-ligne], Maisons-Alfort : AFSSA  
[<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/36443-39370.pdf>].

ALEXANDER DJ. (1993) Orthomyxovirus infection. In : MCFERRAN J.B. and MCNULTY M.S, editors.  
Virus infection of vertebrates 4, HORZINEK MC. Amsterdam : Elsevier science publishers 287-317.

ALEXANDER DJ. (2007) An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine* 25, 5637-5644.

ANONYME. (2000) bien connaitre le virus. <http://jvdb.chez.Tiscali.fr/virus.htm>.

ANONYME. (2004a) Que fait un phoque quand il éternue. *Lancet*. 363 (N°9404).

ANONYME. (2004b) Les phoques de la mer Caspienne atteints d'un virus que l'on pensait disparu. In :  
Faune aquatique. [en-ligne], Petit Surfeur. net  
[[http://www.petitsurfeur.net/modules.php?name=News&new\\_topic=25](http://www.petitsurfeur.net/modules.php?name=News&new_topic=25)].

ANONYME. (2004c) Bulletin du RCSA, Hiver 2004, 9<sup>e</sup> édition. [www.CAHNet.ORG](http://www.CAHNet.ORG) comment faire face  
à la menace d'une pandémie de grippe aviaire  
[http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_GIP\\_06\\_8-FR.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_GIP_06_8-FR.pdf)

ANONYME. (2006) supplément technique n 97 a la dépêche vétérinaire du 24 décembre 2005 au 06  
janvier 2006.

BAIGENTSJ and McCAULY JW. (2001) «Glycosylation of haemagglutinin and stalk-length of  
neuraminidase combine to regulate the growth of avian influenza viruses in tissue culture » *Virus Res*  
79(1-2) : 177-85.

BANKS J, SPEIDEL ES, MOOR E, PLORIGHT L, PICCIRILO A, CAPUA I, CORDIOLI P, FIORETTI A and  
ALEXANDER DJ. (2001) « Changes in the haemagglutinin and the neuraminidase genes prior to the  
emergence of highly pathogenic H7N1 avian influenza viruses in Italy » *Archives of virology* 146(5) :  
963-973.

BEBY-DEFAUX A, GIRAUDEAU G, BOUGUERMOUH S, AGIUS G. (2003) La grippe humaine : aspects  
virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. *Méd. Mal. Inf.* 33, 134-142.

## BIBLIOGRAPHIE

BRUGÈRE-PICOUX J, KODJO A. (2007) Le diagnostic différentiel de l'influenza aviaire. In : Diagnostic  
différentiel de l'influenza aviaire. *Influenza Aviaire, actualités vétérinaires, ENVA*, Maisons-Alfort.  
Maisons-Alfort : Chaire de pathologie médicale du bétail, 111-120.

BRUGÈRE-PICOUX J. (2005) Le point sur l'IA, *Dépêche vét.* (Dépêche technique suppl. n° 97), 27p.

BRUGÈRE-PICOUX J. (2007) L'IA à virus HP. In : Site de l'académie vétérinaire de France [en-ligne]  
Paris : Académie vétérinaire [<http://academieveterinaire.free.fr/fiche/influenza.html>].

- BUONAGURIO, D. A., NAKADA, S., DESSELBERGER, U., KRUSTAL, and, P. (1985) Noncumulative sequence changes in the hemagglutinin genes of influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 348(9031), 901-2
- CAPUA H, DENNIS J, ALEXANDER D.J. (2004) Avian Influenza : recent developments. *Avi. Path.*, 33, (4), 393-404.
- CAPUA H, MARANGON S. (2003) La vaccination en tant qu'outil utilisable contre l'influenza aviaire. In : 71ème Session Générale de l'organisation mondiale de la santé animale. [en-ligne], OIE.int [[http://www.oie.int/download/71SG\\_2003/F\\_71%20SG\\_12\\_CS3E.pdf](http://www.oie.int/download/71SG_2003/F_71%20SG_12_CS3E.pdf)].
- CAPUA I, MARANGON S. (2007) Control and prevention of avian influenza in an evolving scenario *Vaccine*, 25, 5645-5652.
- CLAUDE HANNOUN. (2009) « la grippe, ennemie intime » 270.
- COMMISSION EUROPÉENNE. (2006) Décision de la Commission du 27 mars 2006 relative à certaines mesures de protection touchant les importations en provenance de Bulgarie comptetenu de la présence de l'IAHP dans ce pays tiers, JOUE, 2006/247/CE.
- COPPALLE J. (2007) Quand les poules auront des dents... Essai sur l'imaginaire et les enjeux de la grippe aviaire. Soumis à publication.
- DE JONG D, HIEN T. (2006) Avian influenza A (H5N1) *J. Clin.Virol.* 35, 2-13.
- DELVALLEE T. (2004) La grippe aviaire et sa transmission chez l'homme. In : grippe aviaire-synthèse documentaire. [en-ligne], CNRS-Institut de l'Information Scientifique et Technique [<http://breves.inist.fr/Dossier/dossier.html>].
- DELVALLÉE T. (2006) Actualités sur la grippe aviaire et sa transmission chez l'homme. In : Site du CNRS et de l'INIST, la grippe aviaire et l'homme, le dossier de synthèse. [en-ligne], [<http://grippeaviaire.veille.inist.fr/SyntheseGAMai%202006.pdf>].
- DESHPANDE KL, NAEVE CW and WEBSTER RG. (1985) « The neuraminidases of the virulent and avirulent A/chicken/Pennsylvania/83 (H5N1) influenza viruses : sequence and virology » *J. Virol.* 49(1) : 49-60.
- DOMINGUEZ M. (2006) Influenza aviaire hautement pathogène à H5N1 : bilan en Asie du Sud-Est au 31 mars 2005. Thèse Méd. Vét., Alfort, n°18.
- DSV. (2012) DIRECTION DES SERVICES VETERINAIRE.
- EBRAHIM G. J. (2004) Avian Flu and Influenza Pandemics in Human Populations. *J. Trop. Pediatr.*, 50, (4), 192-4.
- ELLIS T, LEUNG C, CHOW M, BISSETT L, WONG W, GUAN Y, et al. (2004) Vaccination of chickens against H5N1 avian influenza in the face of outbreak interrupts virus transmission. *Av. Path.*, 33,(4), 405-412.

- ENGLUND L. (2000) Studies on Influenza Viruses H10N4 and H10N7 of Avian Origin in Mink. *Vet. Microb.* 74: 101-107.
- 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 aviaires. In : AFSSA, publications, éditions. [en-ligne], AFSSA [<http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/rapportinfluenza.pdf>].
- FAO AIDE NEWS. (2004a) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°26. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2004b) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°3. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2004d) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°23. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2004e) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°22. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2004f) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°7. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2005a) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°28. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2005b) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°27. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO ANIMAL HEALTH SPECIAL REPORT. (2005) Birdflu : FAO sends experts to North Korea. In : FAO, Animal health special report, avian influenza. [en-ligne], [[http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/en/health/diseases-cards/special\\_avian.html](http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/en/health/diseases-cards/special_avian.html)].
- FAO EMERGENCY PREVENTION SYSTEM. (2004) Special Issue Avian Influenza. *EMPRES Transboundary Animal Dis. Bul.* 25, 55p.
- FAO NEWS ROOM. (2004c) Avian Influenza : High geographic concentration of animals may have favoured the spread of avian flu. In : FAO, newsroom, focus on the issues, 2004. [en-ligne], FAO.org.
- FERGUSON N, FRASER C, DONNELLY C, GHANI A, ANDERSON R. (2004) Public health risk from the avian H5N1 Influenza Epidemic. *Science*, 304: 968-969.
- FORMOSA S. (2004) Episodes de grippe aviaire à Hong Kong en 1997 et 1999 : Conséquences épidémiologiques. Thèse Méd. Vét., Toulouse, n° 42, 96p.

- FOUCHIER R, MUNSTER V, WALLENSTEN A. (2005) Characterization of a novel Influenza A virus Hemagglutinin subtype (H16) obtained from Black-Headed Gulls. *Jour. Virol.*, 79 : 2814-22.
- GANIÈRE J.-P. et al. (2005) Maladies réputées contagieuses et maladies à déclaration obligatoire des oiseaux, Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Écoles vétérinaires françaises, Lyon : Mérial, 26 p.
- GEIG. (2007) L'impact médico-économique de la grippe In : Site du GEIG, Question/Réponses, [en-ligne], Lyon : GEIG [[http://www.grippegeig.com/pages\\_web/memo.htm](http://www.grippegeig.com/pages_web/memo.htm)].
- GROG (2004) Virus grippal : une carte d'identité complexe. In : Informations- Documents- Grippe et autres infections respiratoires aiguës. [en-ligne], Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe [<http://www.grog.org/documents/cartevirus.pdf>].
- GUILLERI M. (2005) Grippe aviaire une crise majeure à redouter. In : dossiers sensibles. [en-ligne], MGVM Consultants [<http://www.gestiondecrise.com/dossiers.php?id=24>].
- HALVSON, DA. (2002) *Avian Pathol*, 31, 5 Halvorson, DA, *Avian Pathol*, 2002, 31, 5.
- HORIMOTO T, KAWAOKA Y. (1994) Reverse Genetics Provides Direct Evidence for a Correlation of Hemagglutinin Cleavability and Virulence of an Avian Influenza A Virus. *Jour. Virol.* 68, 3120-3128
- INMV. (2012) INSTITUT NATIONAL DE MEDECINE VETERINAIRE.
- ISAACS D, DWYER D, HAMPSON A. (2004) Avian Influenza and planning for pandemics. *Med. Jour. Aust.*, 181, (2): 62-63.
- ITO T, KAWAOKA Y, NOMURA A, OTSUKI K. (1999) Receptor Specificity of Influenza A Viruses from Sea Mammals Correlates with Lung Sialyloligosaccharides in These Animals. *J. Vet. Med. Sci.*, 61, (8) : 955-958.
- JESTIN V, MANUGUERRA J. C, ETERADOSSI N. (2003) Risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaries. *Bul. Epidemio. AFSSA.*, 11, 1-2.
- JESTIN V, PICAULT JP. (2006) Influenza aviaire, monographie. In : BOISSELEAU D, DIALLO A, GOFFETTE R, GOURREAU JM, JESTIN V, LE POTIER MF et al. Guide pratique de diagnostic et de gestion des épizooties, [cd-rom], DGAL, Sous-direction SPA, Bureau SA. Paris : DGAL.
- KAISER. (2003) Principale maladie parasitaire et infectieuses du bétail, ED TEC, pp323-334.
- KALETA EF, HERGARTEN G, YILMAZ A. (2005) Avian influenza A viruses in birds – an ecological, ornithological and virological view. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 112, 448-456.
- KATZ J.M. (2003) The Impact of Avian Influenza Virus on Public Health. *Avi. Dis.*, 47, 914- 920.
- KAYE D, PRINGLE C.R. (2005) Avian Influenza Viruses and their Implication for Human Health. *Clinic. Infect. Dis.*, 40, (1), 108-12.
- LAZZARI S, STOHR K. (2004) Avian Influenza and influenza pandemics. *Bul. of the WHO*, 82, (4), 242.

LE BACLE C, DUCLOVEL-PAME N, DURAND E. (2006) Influenza aviaire, grippe aviaire et menace de pandémie : un nouvel enjeu en santé au travail. In : Site de l'INRS, documents pour le médecin du travail n°106, dossier médico-technique [en-ligne] Paris : INRS [<http://www.inrs.fr/htm/tc107.pdf>].

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

LVOV D.K, ZDANOV V.M, SAZONOV A. (1978) Comparaison of influenza viruses isolated from man and from whales. *Bull. WHO*, 56, (6), 923-930.

MANUGUERRA J.C, DUBREUIL G, BENET J.J. (1995) Les gripes. In : Département des sciences de la vie, Zoonoses, Maladie d'origine virale, Les gripes. [en-ligne], CNRS [<http://www.cnrs.fr/SDV/Dept/gripes.pdf>].

MARC DELLIERE. (2005) gripes et grippe aviaire, p 83.

MCKENZIE I. (2005) L'influenza aviaire, In : RAIZO, Avertissement vétérinaire [en-ligne] n°39, 4p. [<http://www.mapaq.gouv.qc.ca/NR/rdonlyres/17E09240-062B-4394-B4FA-1D613EDD2B1C/0/influenzaaviaireAvertissementveterinaire.pdf>].

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS. (2006) Grippe aviaire : formation, information, communication, kit à l'usage des professionnels de santé [cd-rom], Paris : Cabinet du MSS.

MINISTERE DE LA SANTE. (2005) Doctrine d'utilisation des antiviraux. In : dossiers- grippe-préparation à une pandémie grippale-fiches techniques. [en-ligne], Ministère de la Santé [[http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/grippe/pandemiegrippale\\_fiches/doctrine\\_antiviraux.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/grippe/pandemiegrippale_fiches/doctrine_antiviraux.pdf)].

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

NORMILE D, ENSERINK M. (2004) Avian influenza makes a comeback, reviving pandemic worries. *Science*, 305: 321.

NORMILE D. (2004) Vaccinating birds may help to curtail virus's spread. *Science*, 306 : 398-399.

OIE. (2002) IAHP (peste aviaire) In : *Maladies animales, Recueil de données par maladies, IA, fiche technique*. [en-ligne], Paris : OIE [[http://www.oie.int/fr/maladies/fiches/f\\_a150.htm](http://www.oie.int/fr/maladies/fiches/f_a150.htm)].

OIE. (2005a) Influenza aviaire hautement pathogène fiche technique. In : *maladies animales, recueil de données par maladie*. [en-ligne], oie.int [[http://www.oie.int/fr/maladies/fiches/f\\_A150.htm](http://www.oie.int/fr/maladies/fiches/f_A150.htm)].

OIE. (2005b) Point sur la situation de l'influenza aviaire chez les animaux en Asie (Type H5). In : *OIE, maladies animales, influenza aviaire hautement pathogène, Thaïlande*. [en-ligne], OIE.int [[http://www.oie.int/download/AVIAN%20INFLUENZA/f\\_AI-Asia.htm](http://www.oie.int/download/AVIAN%20INFLUENZA/f_AI-Asia.htm)].

OLSEN B, MUNSTER V, WALLENSTEN A, WALDENSTRÖM J, OSTERHAUS A, FOUCHIER R. (2006) Global Patterns of Influenza A Virus in Wild Birds. *Science* 312, 384-388.

OMS (2003) La grippe, aide-mémoire n°211 In : Site de l'OMS, Centre des médias, aides mémoires, [en-ligne], Genève : OMS, [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>].

OMS. (2004a) Grippe aviaire : le point sur les risques de transmission du H5N1 à l'homme suite aux rapports récents. *Week. Epidemio. Rec.*, 29, 265-269.

OMS. (2004b) Grippe aviaire A (H5N1)-Situation en Asie (volailles) au 2 mars 2004 : nécessité d'une action sur le long terme, comparaison avec les flambées précédentes. *Week. Epidemio. Rec.*, 10, 96-99.

OMS. (2004c) La Grippe aviaire : foire aux questions. *Week. Epidemio. Rec.* 8, 77-84.

OMS. (2004d) Grippe aviaire, Thaïlande. *Week. Epidemio. Rec.*, 79, 377-378.

OMS. (2005a) Dix choses qu'il faut savoir sur la grippe pandémique, In : Site de l'OMS, alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie. [en-ligne], Genève : OMS. [<http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic10things/fr/index.html>].

OMS. (2005b) Pandémie de grippe : préparation et action rapport du secrétariat. In : Documentation EB-WHA. [en-ligne], who.int [[http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB115/B115\\_44-fr.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB115/B115_44-fr.pdf)].

OMS. (2006a) Additional two million treatment courses of oseltamivir donated to WHO to help countries which cannot afford the treatment. OMS Media Center. 17 janvier.

OMS. (2006b) Avian influenza (« birdflu »), factsheet, In : Site de l'OMS, Avian influenza, General information. [en-ligne], Genève : OMS. [[http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian\\_influenza/en/#role](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/#role)].

OMS. (2009) préparation et action en cas de grippe pandémique.

OMS. (2011a) *Week. Epidemio. Rec.*, 86, 161–172 <http://www.who.int/wer>.

OMS. (2011b) *Week. Epidemio. Rec.*, 86, 457–468 <http://www.who.int/wer>.

OMS. (2012) Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS : Cadre de préparation en cas de grippe pandémique pour l'échange des virus grippaux et l'accès aux vaccins et autres avantages. ISBN 978 92 4 250308 1 (Classification NLM: WC 515).

OMS. (2012a) *Week. Epidemio. Rec.*, 87, 461–476 <http://www.who.int/wer>.

OMS. (2012b) *Week. Epidemio. Rec.*, 87, 389–400 <http://www.who.int/wer>.

OMS. (2012c) *Week. Epidemio. Rec.*, 87, 401–412 <http://www.who.int/wer>.

OSTERHAUS A, RIMMELZWAAN G, MARTINA B, BESTEBROER T, FOUCHIER R. (2000) Influenza B Virus in Seals. *Science*, 288 : 1051-1053.

PARKER J, PLOWRIGHT W. (1968) Evidence of Infection with Influenza Viruses in Migratory Waterfowl. *Nature.*, 219, 523-525.

PEIRIS JSM, DE JONG MD, GUAN Y. (2007) Avian Influenza Virus (H5N1): a Threat to Human Health. *Clin Microbiol Rev.* 20 (2) 2243-267.

- ProMED-mail. (2005a) Avian influenza, poultry - China: antiviral treatment. In : 21 juin, 20050621.1740 [en-ligne], ProMED-mail [<http://www.promedmail.org>].
- ProMED-mail. (2005b) Avian influenza, Poultry Vaccines : areview. In : 07 mars, 20050307.0680. [en-ligne], ProMED-mail [<http://www.promedmail.org>] (consultée le 08 mars 2005).
- ProMED-mail. (2005c) Avian influenza – easternasia (18) : Vietnam. In : 08 février, 20050208.0426. [en-ligne], ProMED-mail [<http://www.promedmail.org>].
- ProMED-mail. (2005d) Avian influenza, human - East Asia (93): CDC advice. In : 22 juin, 20050622.1744 [en-ligne], ProMED-mail [<http://www.promedmail.org>].
- ProMED-mail. (2005e) Avian influenza, human - East Asia (81). In : 14 mai, 20050522.1415 [en-ligne], ProMED-mail [<http://www.promedmail.org>].
- PUZELLI S, DI TRANI L, FABIANI C, CAMPITELLI L, DE MARCO MA, CAPUA I, et al. (2005) Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J. Infect. Dis.* 8, 1318-22.
- QUINTON J.F. (2003) Nouveaux animaux de compagnie : petits mammifères. 1st Ed. Masson, 221p.
- REZZA G. (2004) Avian influenza : a human pandemic threat. *Jour. of Epidemio. and Com. Health.*, 58, (10), 807-808.
- RIDGWAY S. (1979) Reported Causes of Death of Captiv Killer Whales. *Jour. Wildlife. Dis.*, 15 : 99-103.
- 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.
- SALUZZO JEAN-FRANCOIS et CATHERINE- L. (2006) « Grippe aviaire Somme nous prêts ? » 65-71 (janvier 2006).
- SCHEIBLAUER H, KENDAL A, ROTT R. (1995) Pathogenicity of influenza A/Seal/Mass/1/80 virus mutants for mammalian species. *Arch. Virol.*, 140: 341-348.
- SHARP J, BROOM D, CLOUGH H, CROSTA L, DORRESTEIN G, KALETA E. (2006) Scientific Report on Animal health and welfare risks associated with the import of wild birds other than poultry into the European Union. Annex to the EFSA Journal [en-ligne] 410, 1-55, [[http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/ahaw/ahaw\\_opinions/ej410\\_captive\\_birds.Par.0001.File.dat/ahaw\\_report\\_captivebirds\\_en.pdf](http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/ahaw/ahaw_opinions/ej410_captive_birds.Par.0001.File.dat/ahaw_report_captivebirds_en.pdf)].
- SHENGQIANG L, ORLICH M, ROTT R. (1990) Generation of Seal Influenza Virus Variants Pathogenic for Chickens, because of Hemagglutinin Cleavage Site Changes. *Jour. Virol.*, 64, (7), 3297-3303.
- SHINYA K, HAMM S, HATTA M, ITO T and KAWAOKA Y. (2004) PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency. But not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice. « *virology* 320(2) : 258-66.

- STALLKNECHT D.E, SHANE S.M, ZWANK P.J, SENNE D, KEARNEY M. (1989) Avian Influenza viruses from Migratory and Resident Ducks of Coastal Louisiana. *Avi. Dis.*, 34, (98), 398-405.
- STEGEMAN A, BOUMA A, ELBERS A, De JONG M, NODELIJK, KOCH G.(2004) Avian Influenza A Virus (H7N7) Epidemics in the Netherlands in 2003 : Course of the Epidemic and Effectiveness of Control Measures. *Jour. Infect. Dis.*, 190 (12) 2088-2095.
- STURM-RAMIREZ K, ELLIS T, BOUSFIELD B, BISSETT L, DYRTING K, REHG J, et al. (2004) Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *J. Virol.* 78, 4892-4901.
- SUAREZ DL. (2000) Evolution of avian influenza viruses. *Vet. Microbiol.* 74, 15-27.
- SWAYNE DE ET HALVERSON DA. (2003) Influenza. In : Saif YM, Barnes HJ, Glisson JR, Fadly AM, Macdougald LR, editors. *Diseases of poultry*. 11th ed. Iowa State University Press, 135-160.
- THIERMANN A, VALDER WA, MACDIARMID SC, HASSAN A, PANIN A, HARGREAVES S. (2006) Avian influenza. In : *Terrestrial animal health code*. 15th ed. Paris : OIE. 302-310.
- THIRY E, ZICOLA A, ADDIE D, EGBERINK H, HARTMANN K, LUTZ H, et al. (2007) Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in cats and other carnivores. *Vet Microbiol.* 122 25-31.
- TOMA B, DUFOUR B, SANAA M, BENET J.J, SHAW A, MOUTOU F, et al. (2004) Les armes disponibles In : *Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures*. 2ème éd. 339-409.
- 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.
- UNGCHUSAK K, AUEWARAKUL P, DOWELL S, KITPHATI R, AUWANIT W, PUTHAVATHANA P, et al. (2005) Probable person to person transmission of avian influenza H5N1. *N.Eng. Jour. Med.*, 352, (4) : 333-340.
- VAN DER WERF S. (2006a) Grippe aviaire/pandémie: point épidémiologique et virologique. In : XIème journée internationale des GROG. [en-ligne]. Paris : GROG [http://www.grog.org/documents/jour\_2006/point\_epidemie\_viro.pdf].
- VAN DER WERF S. (2006b) Savoir et se former : Paroles d'experts. In : *Grippe aviaire : formation, information, communication*. Kit à l'usage des professionnels de santé. [cd-rom], Paris : MSS, service de l'information et de la communication.
- 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.
- WEBER S, HARDER T, STARICK E, BEER M, WERNER O, HOFFMANN B. et al. (2007) Molecular analysis of highly pathogenic avian influenza virus of subtype H5N1 isolated from wild birds and mammals in northern Germany. *J. Gen. Virol.* 88, 554-558.
- WEBSTER R, BEAN W, GORMAN O, CHAMBERS T, KAWAOKA Y. (1992) Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. *Microbiol. Reviews.* 56, 152-179.

WEBSTER R. (2004) Wetmarkets, a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza. *Lancet*, 363, 234-236.

WEBSTER R. et HULSE D.J. (2004) Microbial adaptation and change : avian influenza. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.*, 23, (2) : 453-465.

WIKIPEDIA. (2012) [Http://fr.wikipedia.org/wiki/Grippe\\_aviaire](http://fr.wikipedia.org/wiki/Grippe_aviaire) 2012.

ZAMPAGLIONE M. (2004) Les canards domestiques pourraient représenter une nouvelle menace de grippe aviaire. In : Communiqués de presse de l'OIE. [en-ligne], OIE [[http://www.oie.int/fr/press/fr\\_041111.htm](http://www.oie.int/fr/press/fr_041111.htm)].

ZIENTARA S, DAUPHING. (2003) La Grippe des Equidés. In : Réseau d'épidémiosurveillance des maladies équine. [en-ligne], RESPE [[http://www.respe.net/internet/doc/18632\\_1grippegr.pdf#search='La grippe des équidés'](http://www.respe.net/internet/doc/18632_1grippegr.pdf#search='La grippe des équidés')].

## Résumé :

L'influenza aviaire hautement pathogène, à sous-type H5N1 est exceptionnel tant du point de vue de son extension géographique que de celui de ses conséquences sur la santé animale et humaine, mais peut provoquer de lourdes pertes économiques en cause.

Une synthèse des connaissances scientifiques concernant les virus influenza aviaries et le sous-type H5N1 est tout d'abord réalisée. Puis, les mesures de lutte et de contrôle sont passées en revue.

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 une épidémiologie-surveillance correcte de la faune sauvage, et l'application rigoureuse de mesures sanitaires et mesures médicales.

Sa circulation persistante accroît la probabilité de survenue d'un réassortiment génétique pouvant résulter en une augmentation de sa transmissibilité chez l'Homme et provoquer une nouvelle pandémie qui peut tuer jusqu'à 2 % de la population humaine.

## Summary:

The H5N1 sub-type of highly pathogenic avian influenza, exceptional both in terms of its geographic expansion and that of its impact on human and animal health, and the economic losses involved.

A synthesis of scientific knowledge about the virus and avian influenza subtype H5N1 was first performed. Then, control measures and monitoring is performed.

The eradication of the disease in wildlife does not seem feasible at present but the protection of domestic poultry seems perfectly possible through a proper epidemiological surveillance of wildlife, and the rigorous application of sanitary or medical-sanitary measures.

Its persistent circulation increases the probability of occurrence of genetic reassortment can result in an increase of its transmissibility in humans and caused a pandemic capable of killed up to 2% of the human population.

## ملخص

يشكل النوع الفرعي أنفلونزا الطيور H5N1 الشديدة الأمراض، استثناءاً من حيث التوسع الجغرافي، تأثيره على صحة الإنسان والحيوان، والخسائر الاقتصادية الهائلة التي يتسبب بها. بادئاً حوصلة من المعرفة العلمية المتعلقة بفيروسات أنفلونزا الطيور بما في ذلك النوع الفرعي H5N1 تم التطرق إليها. ومن ثم تمت مناقشة مختلف الأساليب المتاحة للحد من انتشاره و الوقاية منه. القضاء على المرض عند الحيوانات البرية شبه مستحيل، لكن حماية الطيور الداجنة ممكن عن طريق المراقبة الوبائية الجادة و التطبيق الصارم لتدابير الوقاية الصحية بالإضافة الى التدابير الطبية اذا لزم الامر. ان استمرار وجوده و انتشاره الواسع يزيد من احتمال وقوع الاندماج الوراثي مما قد يؤدي الى اكتسابه القدرة على الانتقال بين الاشخاص محدثاً وباء افتكاكاً في امكانه التسبب بهلاك 2% من البشر.

## Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

<i>Introduction</i> .....	1
Chapitre I : Les virus influenza de type A, éléments de virologie et d'épidémiologie.....	2
<i>I Les virus influenza de type A : éléments de virologie</i> .....	3
<b>A- Les virus influenza de type A</b> .....	3
Les différents types des virus influenza.....	3
1- Propriétés des virus influenza de type A.....	3
2- Nomenclature des virus influenza de type A.....	5
3- Multiplication virale.....	6
5-Mécanismes de variation génétique des virus influenza A.....	6
5-1- Mutations ponctuelles.....	6
5-1-1 Importance.....	7
5-2- Réassortiments génétiques.....	7
6-Virulence des virus influenza de type A.....	8
A Pathogénicité.....	8
1 Indice de pathogénicité.....	9
2 Tests biologiques.....	9
3 RT-PCR.....	9
B Support moléculaire de la virulence.....	9
1 L'hémagglutinine.....	10
2 La neuraminidase.....	10
3 La protéine PB2.....	11
4 La protéine NS1.....	11
<b>B- L'influenza aviaire</b>	
1-Définition de l'influenza aviaire.....	11
2- Statut indemne vis-à-vis de l'influenza aviaire.....	12
<i>II- Les virus influenza de type A : éléments d'épidémiologie</i> .....	12
<b>A- Hôtes principaux et spécificité d'hôte</b> .....	12
1- Hôtes principaux.....	12
2- Spécificité d'hôte.....	14

<b>B- Infection des oiseaux</b> .....	15
1- Infection des oiseaux sauvages aquatiques.....	16
2- Infection des oiseaux domestiques.....	16
a) Infection des oiseaux domestiques par un virus influenza faiblement pathogène.....	16
b) Infection des oiseaux domestiques par un virus influenza hautement pathogène.....	16
c) Épisodes de l'HP dans le monde .....	16
d) Excrétion et transmission.....	17
<b>C Infection des mammifères</b> .....	18
1 La grippe humaine.....	18
1-1 Manifestation des épidémies grippales .....	19
1-1-1 Aspects cliniques.....	19
1-1-2 Modes de transmission.....	20
2 Les virus influenza aviaires chez l'homme .....	20
a) Historique des cas de transmission des virus influenza d'origine aviaire à l'homme...20	
b) Modes de transmission.....	21
3 La grippe porcine.....	22
4 La grippe des équidés.....	23
a) Épidémiologie.....	23
b) Aspects cliniques .....	23
5- La grippe des mustélidés .....	24
a) La grippe du furet.....	24
b) La grippe chez le vison.....	24
6 La grippe des mammifères marins .....	24
a) Les virus influenza chez les phoques .....	24
a)-1 Aspects cliniques .....	25
a)-2 Une espèce réservoir .....	25
a)-3 Conséquences possibles pour la santé humaine.....	25
a)3-1 Réémergence.....	25
a)3-2 Réassortiment génétique.....	26
a)3-3 Dérive antigénique.....	26
b) Les virus influenza chez les baleines .....	26
<b>III. Le virus H5N1 : un virus particulier</b> .....	27
1 L'origine du virus H5N1.....	27
2 Les particularités du virus H5N1 .....	27

2-1 Une virulence accrue.....	27
2-2 Hôtes de H5N1.....	28
2-2-1 Infection asymptomatique des canards domestiques.....	28
2-2-2 Infection des félinés.....	28
2-2-3 Pathogénicité accrue chez les oiseaux sauvages.....	29
2-3 Chez l'homme.....	29
2-3-1 Cas humains dus à H5N1.....	29
2-3-2 Manifestations cliniques du H5N1 chez l'Homme.....	30
2 Support moléculaire de la virulence de H5N1.....	31
Chapitre II : Stratégies de contrôle des Influenza aviaire hautement pathogènes.....	32
<b>- I Modalités d'entretien d'une épizootie d'influenza aviaire.....</b>	<b>32</b>
- A Sources de virus influenza hautement pathogène.....	32
- B Modes de contamination des élevages.....	32
1 Introduction de virus.....	32
2 Contamination de voisinage.....	33
3 Résurgence.....	33
<b>II Lutte contre l'influenza aviaire : outils disponibles.....</b>	<b>34</b>
1 Diagnostic.....	34
1-1 Diagnostic épidémiologique-clinique.....	34
1-2 Diagnostic différentiel de l'IAHP.....	35
1-3 Les différents tests.....	35
1-4 Prélèvements.....	35
2 Mesures sanitaires.....	37
2-1 Mesures sanitaires offensives.....	37
2-1-1 Principe des mesures sanitaires offensives.....	37
a) Euthanasie.....	37
b) Mise en interdit.....	38
c) Désinfection.....	38
d) Enquête épidémiologique et surveillance.....	38
e) Levée des mesures sanitaires.....	39
2-1-2 Avantage des mesures sanitaires offensives.....	39
2-1-3 Limites et inconvénients des mesures sanitaires offensives.....	39
2-2 Mesures sanitaires défensives.....	39

2-2-1 Principe des mesures sanitaires défensives.....	39
a) Prévenir l'introduction par les oiseaux sauvages infectés.....	39
b) Par les oiseaux.....	40
c) Par d'autres animaux.....	40
d) Prévenir l'introduction par l'homme.....	40
e) Prévenir l'introduction par le matériel contaminé.....	41
2-2-2 Avantage des mesures sanitaires défensives.....	41
2-2-3 Limites des mesures sanitaires défensives.....	41
2-2-4 Synthèse des inconvénients des mesures sanitaires.....	41
3 Mesures médicales.....	42
3-1 Chimio-prévention et traitement curatif.....	43
a) Chez les espèces aviaires.....	43
b) Chez les autres espèces animales.....	43
3-2 Vaccination.....	43
a) Protection vaccinale antigrippale chez la volaille.....	44
b) Les différents types de vaccins.....	44
b-1 Vaccins inactivés homologues.....	45
b-1-1 Inconvénients.....	45
b-2 Vaccins inactivés Hétérologues.....	45
b-2-1 Avantages.....	46
b-2-1-1 Différenciation sérologique des oiseaux vaccinés et des oiseaux infectés.....	46
b-2-1-2 Création de banques de vaccins.....	46
b-3 Vaccins recombinant.....	47
*Différenciation des oiseaux infectés et vaccinés : stratégie vaccinale.....	47
c) Bénéfices attendus de la vaccination antigrippale des volailles.....	47
c-1 Bénéfices attendus de la vaccination antigrippale chez le poulet.....	47
c-2 Propriétés de la vaccination chez les autres espèces de volailles.....	48
d) objectif de la vaccination.....	48
e) Précautions à respecter lorsque la prophylaxie médicale vaccinale est mise en œuvre.....	48
f) Définir un protocole vaccinal.....	49
g) Avantages de la prophylaxie médicale vaccinale.....	50
h) Limites et inconvénients de la prophylaxie médicale Vaccinale.....	50
h-1 Réactions individuelles à la vaccination.....	50

h)-2 Possibilité de maintien d'une circulation virale silencieuse et propagation inapparente de l'infection.....	50
h)-3 Possibilité de sélection de nouveaux variants antigéniques .....	50
4 Mesures médico-sanitaires.....	50
4-1 Les différentes associations médico-sanitaires possibles.....	51
4-1-1 Principe de la vaccination en anneau.....	52
4-1-2 Inconvénients de la réponse médico-sanitaire.....	53
<b>Chapitre III Préparation à l'émergence potentielle d'une pandémie grippale .....</b>	<b>54</b>
<b>HISTORIQUE.....</b>	<b>54</b>
<b>1 Mode de surveillance de l'apparition d'une souche au potentiel pandémique par l'OMS .....</b>	<b>55</b>
1-1 Définition d'une pandémie .....	55
1-2 Réseau de surveillance de la grippe.....	55
1-3 Lacunes du système de détection précoce.....	56
1-3-1 Insuffisance de coopération des Pays Membres.....	56
1-3-2 Objet de la surveillance.....	57
<b>2 Préparation à l'émergence potentielle d'une pandémie grippale.....</b>	<b>57</b>
<i>2-1 Éléments à prendre en compte pour développer des stratégies de réponse à l'émergence d'une pandémie grippale .....</i>	<i>58</i>
<b>A Outils médicaux.....</b>	<b>58</b>
<b>a) Antiviraux .....</b>	<b>58</b>
<b>a-1) Les différentes classes d'antiviraux disponibles .....</b>	<b>58</b>
a-1-1) Inhibiteurs de la protéine M2.....	58
a-1-1-1) Mode d'action.....	58
a-1-1-2) Bénéfices thérapeutiques.....	58
a-1-1-3) Effets secondaires.....	59
a-1-1-4) Apparition de résistances.....	59
a-1-2) Inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir) .....	59
a-1-2-1) Mode d'action.....	59
a-1-2-2) Bénéfices thérapeutiques.....	59
a-1-2-3) Effets secondaires.....	60
a-1-2-4) Apparition de résistances.....	60

<b>a-2) Efficacité des différentes classes d'antiviraux contre la souche H5N1 .....</b>	<b>61</b>
<b>b) Vaccin.....</b>	<b>62</b>
Vaccins dirigé contre une souche pandémique.....	62
<b>B Étapes d'émergence d'une pandémie grippal.....</b>	<b>63</b>
1 Utilisations possibles des différents outils aux différentes phases d'alerte pandémique.....	64
La grippe aviaire en Algérie.....	66
Conclusion.....	68

## *Introduction*

Sous le nom de grippe aviaire se cache une maladie animale connue depuis l'antiquité. Autrefois appelée peste aviaire, il a fallu l'apparition de la grippe du poulet due à un virus influenza H5N1 à Hong Kong en 1997 pour que l'on évoque pour la première fois un risque avéré de contamination de la poule vers l'homme de cette peste aviaire qui ne semblait spécifique qu'aux oiseaux (Poirot, 2007).

Depuis leur réémergence en 2003, les virus de la grippe aviaire A (H5N1) hautement pathogène sont devenus enzootiques dans certains pays et continuent de provoquer des flambées chez les volailles et des infections sporadiques chez l'homme (Dominguez, 2006).

L'activité de la grippe A (H5N1) n'a pas cessé. Au cours de l'année 2012, des virus A (H5N1) ont été détectés chez des oiseaux en Afrique, en Asie et au Moyen-Orient, ainsi que chez un chat en Palestine. Des infections humaines ont été notifiées à l'OMS par le Bangladesh, le Cambodge, Hong Kong, l'Égypte, l'Indonésie et le Viet Nam, pays où l'on a également recensé des cas d'infection chez les oiseaux. Au 18 septembre 2012, 608 cas au total, parmi lesquels 359 décès, ont été confirmés dans 15 pays. À ce jour, il n'existe aucune preuve qu'une transmission interhumaine durable soit intervenue (OMS, 2012a). Par contre, sans aucun doute le virus de la grippe aviaire est devenu l'un des agents pathogène les plus dangereux pour l'homme (Saluzzo *et al.*, 2006).

Ces très vives inquiétudes concernant le virus H5N1 peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs : l'ampleur mondiale qu'a pris la maladie animale en quelques mois et ce malgré les efforts internationaux pour juguler le fléau, ses conséquences économiques, le potentiel zoonotique de cette maladie, et surtout la menace de pandémie (Poirot, 2007).

De par l'évolution constante des propriétés antigéniques et de la virulence des virus influenza, de l'existence de réservoirs sauvages (oiseaux sauvages aquatiques et éventuellement oiseaux sauvages migrateurs) assurant une large contamination de l'environnement, de l'existence d'un grand nombre d'espèces hôtes (les oiseaux, les porcs, l'homme et éventuellement les félidés), de l'extrême contagiosité et de sa forte morbidité avec mortalité très élevée (FAO, 2004), rend la lutte et le contrôle des épizooties très difficile, son coût d'une part et son exigence technique d'autre part. Par ailleurs, l'application rigoureuse sur le terrain de ces mesures est très exigeante techniquement. Elle nécessite beaucoup de temps, de travail, de persévérance et de moyens. Et les résultats de cette stratégie lourde et coûteuse peuvent être de mauvaise qualité (Poirot, 2007). Pour cela nous avons dressé une étude des connaissances scientifiques disponibles à ce jour sur les virus influenza aviaires de type A.

Le présent travail tente de synthétiser les particularités du virus de sous-type H5N1. Les différentes mesures de lutte et de contrôle pour prévenir leur propagation et permettre leur éradication, ainsi que les avantages et les inconvénients des méthodes mises en œuvre, sont passées en revue. Par ailleurs, nous étudions la manière dont d'autres pays se préparent en réponse au risque pandémique que fait peser cette épizootie persistante.

## Chapitre I : Les virus influenza de type A, éléments de virologie et d'épidémiologie

I - Les virus influenza de type A : éléments de virologie

### *ALes virus influenza de type A*

#### *1 Les différents types des virus influenza*

La famille des *Orthomyxoviridae* comprend trois genres : le premier regroupe les virus influenza de type A et B, le second les virus influenza de type C, et enfin le dernier genre les *Thogotovirus*. La classification des virus influenza en types s'appuie sur les différences antigéniques des protéines virales de nucléocapside et de matrice (Formosa, 2004).

Les virus grippaux de type A infectent divers mammifères (porcs et chevaux, par exemple) et des espèces aviaires, tandis que les infections par des virus de type B ou C se limitent dans une large mesure à l'homme. Seuls les virus grippaux de type A ou B peuvent provoquer chez l'homme une maladie préoccupante. Les êtres humains sont habituellement infectés par des virus appartenant aux sous-types H1, H2, H3 et N1 ou N2 (OMS, 2012a), également responsables des gripes équine, mammifères marins (phoques et baleines) et visons (Klenk, 1995), ainsi que les mustélidés et les félidés (Ebrahim, 2004), bien que des virus influenza de type C aient également été isolés chez des porcs (Kaye et Pringle, 2005)

#### *2 Propriétés des virus influenza de type A*

Les virus influenza de type A sont des virus à ARN enveloppés par deux couches lipidiques, de forme sphérique ou filamenteuse, d'un diamètre variant de 80 à 120 nm (Kaiser, 2003).

Leur génome est constitué de huit segments d'ARN monocaténaire, codant pour dix protéines virales. Parmi elles, deux glycoprotéines d'enveloppe (de surface), l'hémagglutinine (notée HA) et la neuraminidase (notée NA), sont les principaux inducteurs d'anticorps protecteurs chez l'hôte infecté. L'hémagglutinine permet l'attachement du virus influenza à un récepteur cellulaire de l'hôte par reconnaissance des acides sialiques que ce récepteur porte (Etteradossiet *al.*, 2002).

L'hémagglutinine est activée et confère son pouvoir infectieux au virus après clivage en deux parties, HA1 et HA2, qui restent liées par un pont disulfure, et permet la fixation du virus sur l'acide sialique terminal des cellules de l'épithélium cilié de l'arbre respiratoire (De Jong et Hien, 2006). Elle est la protéine de surface la plus représentée : on en dénombre environ 300 à 500 par particule virale (Fouchier *et al.*, 2005). La neuraminidase (NA ou N-acétylneuraminyl-hydrolase) favorise la libération de virions. La NA des virus de type A possède la

structure d'untétramère. Elle assure le clivage de la liaison HA-acide sialique afin de libérer les virus néoformés et de permettre leur dissémination (Beby-Defaux *et al.*, 2003).

Sous cette enveloppe se trouvent des protéines structurales internes M1, M2, NP, PA, PB1, PB2 et NS2, et non structurale NS1 (Devallée, 2006).

La majorité des 17 sous-types de HA et des 10 sous-types de NA du virus grippal A actuellement identifiés restent confinés chez les populations d'oiseaux sauvages, à l'exception du nouveau sous-type H17 N10 que l'on a retrouvé chez des chauves-souris (OMS, 2012a).

Chez les oiseaux, les sous-types d'hémagglutinine les plus fréquemment isolés sont les hémagglutinines H3, H4 et H6. Les moins fréquents sont H5 et H7 (Kaleta *et al.*, 2005).

Ils sont sensibles à la chaleur (30 minutes à 56°C), aux acides (pH 3) et aux solvants lipidiques mais sont particulièrement résistants dans les tissus et dans l'environnement, notamment dans l'eau (Formosa, 2004). Ils sont sensibles aux désinfectants chimiques usuels comme le chlore, l'eau de Javel, les aldéhydes, les acides organiques (acide formique) ammoniums quaternaires (Kaleta *et al.*, 2005). Selon l'organisation mondiale de la santé animale (OIE), des désinfectants comme le formol et les composés iodés peuvent être utilisés contre les virus influenza (Van Reeth, 2006). 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 (Van Reeth, 2006). Leur résistance est favorisée en milieu humide et froid. Ainsi, le virus peut survivre pendant 105 jours dans le lisier en hiver (Brugère-Picoux, 2005). Dans les fientes de poulet, leur survie peut être d'un mois à 4°C et de 7 jours à 20°C (Swayne et Halverson, 2003). Enfin, comme tous les virus, ils survivent à la congélation.

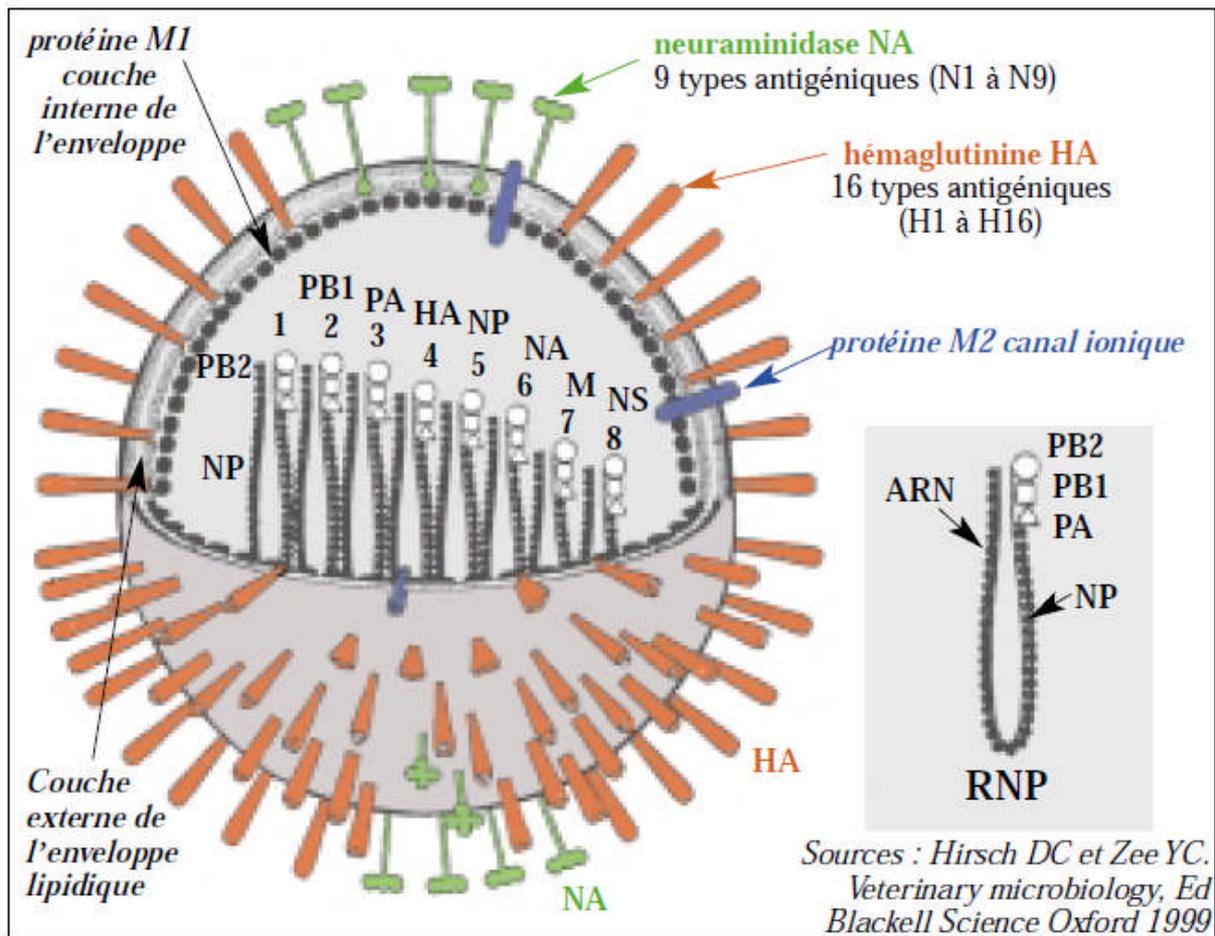


Figure 1 : Schéma d'un virus influenza A (Anonyme, 2006)

### 3 Nomenclature des virus influenza de type A

Un virus influenza possède un sous-type d'hémagglutinine et un sous-type de neuraminidase, combinés de manière apparemment aléatoire (Alexander et Brown, 2000). Cette combinaison est à la base du sous-typage des virus influenza de type A : on désigne par l'expression "sous-type HxNy" le sous-type viral de type A possédant l'hémagglutinine Hx et la neuraminidase Ny. Les virus influenza de type B et C sont décrits par leur type seul (Grog, 2004).

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

- Le type antigénique : A
- L'espèce animale à partir de laquelle le virus a été isolé
- La localisation géographique de l'isolement (région ou pays)
- Un numéro de référence ou le numéro de la souche
- L'année où le virus a été isolé

- L'identification des deux sous-types H et N, indiqué entre parenthèses.

Exemple : A/dinde/Italie/4580/99 (H7N1) correspond à la souche virale de type A n° 4580, isolée en 1999 en Italie à partir des dindes, et possédant les antigènes de surface H7 et N1. Par convention, aucune espèce n'est indiquée lorsqu'il s'agit d'une souche isolée chez l'homme, comme dans l'exemple suivant : A/Paris/908/97 (H3N2) (Etteradossiet *al.*, 2002).

#### **4 Multiplication virale**

Les virions utilisent les acides sialiques des membranes plasmiques comme récepteurs. L'entrée dans la cellule se fait par endocytose. Une fois attaché au récepteur, le complexe virus-récepteur est internalisé par endocytose. À pH acide, HA change de conformation, devient active et permet la fusion de l'enveloppe virale à la membrane de l'endosome. L'enveloppe virale reste dans les membranes et la nucléocapside (ARN et protéines) est, de ce fait, libérée dans le cytoplasme. L'ARN viral subit alors une réplication et une transcription. Il y a ensuite traduction dans le cytoplasme, assemblage et libération des virions par bourgeonnement (Murphy *et al.*, 1999).

Lors de la transcription du génome, l'ARN polymérase possède un taux d'erreur potentiellement élevé. Cela confère aux virus influenza A une capacité d'adaptation à leur environnement assez rapide, même si souvent les erreurs sont génératrices de virions défectueux ou étant moins bien adaptés à leur hôte (Suarez, 2000).

#### **5 Mécanismes de variation génétique des virus influenza A**

Il y a deux mécanismes principaux distincts : le premier est constant et est appelé glissement antigénique ; le deuxième est plus rare et se produit tous les 10 à 30 ans, c'est la cassure antigénique qui ne concerne que les virus de type A (Kaiser, 2003).

##### **5-1 Mutations ponctuelles**

Tous les virus influenza de type A sont génétiquement instables. Leur composition génétique change en permanence car ils sont incapables de corriger les erreurs qui se produisent au cours de la réplication (Webster et Hulse, 2004).

Les dérives antigéniques découlent d'une accumulation progressive de mutations liées à des erreurs de copies de l'ARN-polymérase, qui ne possède ni fonction de relecture ni fonction de correction. Ceci se traduit par des modifications de la séquence des acides aminés des antigènes de surface (Kaiser, 2003). Les mutations s'accumulent dans le temps (moins pour les virus de type B, encore moins pour les virus de type C) (Buonagurio *et al.*, 1985).

L'accumulation de mutations ponctuelles est plus prononcée pour les gènes codant pour les protéines inductrices de l'immunité humorale, c'est-à-dire pour les gènes codant pour l'hémagglutinine et la neuraminidase (Webster et Hulse, 2004).

### *5-1-1 Importance*

Les conséquences de ces mutations diffèrent selon le type de protéines touchées. Elles sont sous forme de mutations silencieuses, mutations létales et mutations bénéfiques au virus. Ces dernières modifient la séquence primaire des protéines porteuses des propriétés antigéniques (HA et NA), donnant ainsi naissance à un nouvel antigène viral. L'émergence de ces nouveaux variants viraux peuvent échapper à la reconnaissance par les anticorps antiviraux et est responsable du déclenchement d'épidémies (Anonyme, 2000).

Les erreurs répétées lors de la copie de l'ARN par la polymérase virale (mécanisme dit de bégaiement) sont par ailleurs responsables de l'insertion de résidus basiques au site de clivage de HA, principal mécanisme d'acquisition de la virulence (AFSSA, 2006).

### *5-2 Réassortiment génétique*

De par la nature segmentée de leur génome, deux virus influenza provenant de souches virales différentes et infectant une même cellule, peuvent échanger des segments d'ARN. Ce processus aboutit à l'émergence d'un nouveau variant, différent des deux virus dont il est issu : une ou plusieurs protéines virales d'une souche donnée ont été entièrement remplacées par les protéines équivalentes d'une autre souche. Théoriquement, deux virus influenza ayant huit segments d'ARN chacun peuvent générer 256 combinaisons différentes (Webster et Hulse, 2004).

Le phénomène de réassortiment est particulièrement important pour l'évolution antigénique des virus influenza de type A, dans la mesure où il peut conduire au changement complet d'une protéine inductrice de l'immunité. On appelle cassure antigénique le remplacement de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase par une hémagglutinine et/ou une neuraminidase d'un type moléculaire différent (Saegerman *et al.*, 2004).

Un virus généré par réassortiment peut ainsi être composé des gènes internes d'adaptation à l'homme, c'est-à-dire des gènes permettant une réplication efficace au sein de l'espèce humaine, et des gènes codant pour une hémagglutinine et une neuraminidase aviaires ne correspondant pas aux anticorps préexistants dans les populations humaines. Comme les populations n'ont aucune immunité contre un nouveau sous-type ainsi généré et qu'aucun

vaccin ne peut permettre dans l'immédiat de s'en protéger, une cassure antigénique peut être la cause d'une pandémie à mortalité élevée (Etteradossiet *al.*, 2002).

Toutes les espèces pouvant être co-infectées par des virus influenza aviaires et humains peuvent servir de creuset permettant l'émergence de nouvelles variantes. Ainsi le porc (Isaac *et al.* 2004), l'homme (Katz, 2003), les phoques (Anonyme, 2004a), les baleines (Lvov *et al.*, 1978 ; Kaye et Pringle, 2005) peuvent potentiellement être le support de réassortiments génétiques. Il semble toutefois que l'espèce porcine ait une importance particulière, d'une part car les réassortiments génétiques semblent se produire à une fréquence non négligeable chez cette espèce (Saegerman *et al.*, 2004) et d'autre part car les hommes, fréquemment en contact étroit avec les porcs, sont fortement exposés aux nouveaux variants générés.

## 6 Virulence des virus influenza de type A

La virulence est la capacité pour un microorganisme de pénétrer dans un organisme hôte, de s'y multiplier, avec pour conséquence le développement d'une maladie. Cette virulence dépend de l'interaction entre le virus et ses composants, avec un type de cellule, un tissu spécifique ou un organisme entier (Dominguez, 2006).

### A) Pathogénicité

Le pouvoir pathogène varie selon les caractéristiques intrinsèques du virus et selon l'état immunitaire de l'organisme qui subit l'infection. On distingue deux types de souches :

- Les souches mésogènes et lentogènes d'une part (respectivement moyennement et peu virulentes) sont dites faiblement pathogènes. Cette première catégorie regroupe tous les autres sous-types viraux et est désignée par l'abréviation LPAI (Low Pathogenic Avian Influenza), soit Influenza Aviaire Faiblement Pathogène.

- Les souches vélogènes, d'autre part, ou hautement pathogènes, sont sources d'épizooties très meurtrières. Les anglo-saxons les désignent par le sigle HPAI (Highly Pathogenic Avian Influenza), ou Influenza Aviaire Hautement Pathogène en français (Alexander, 2007).

L'IAFP est à l'origine d'infections localisées à l'appareil respiratoire et au tractus digestif des oiseaux, avec des symptômes peu marqués, sauf si d'autres conditions (infections concomitantes ou environnement) permettent une exacerbation de ces symptômes.

L'IAHP est une maladie systémique caractérisée par des taux de mortalité qui peuvent atteindre 100% (Swayne et Halverson, 2003).

La distinction entre les souches de virus hautement pathogènes et les souches faiblement pathogènes s'est faite en 1981. Si, chez les volailles, seuls les sous-types H5 et H7

se révèlent hautement pathogènes, tous les sous-types H5 et H7 ne sont pas forcément hautement pathogènes (Brugère-Picoux, 2007).

### *1 Indice de pathogénicité*

Un indice de cette pathogénicité peut être expérimentalement mis en évidence. Il s'agit de l'index de pathogénicité intraveineuse sur poulet (IPIV). Les souches HP ont généralement un index supérieur à 1,2 (0 correspondant au moins pathogène et 3 au plus pathogène) (Thiermann *et al.*, 2006). Le test IPIV nécessite une installation protégée, des poulets exempts d'organismes pathogènes spécifiés et un personnel expérimenté, pour observer quotidiennement les manifestations cliniques et leur attribuer une cotation allant de 0 à 3 selon leur gravité. Le test dure au maximum 11 jours à dater de l'inoculation mais la réponse peut être obtenue en 24-48 heures pour les souches les plus virulentes. En cas d'absence de manifestation clinique au huitième jour après inoculation (neuvième jour du test), il est déjà acquis que l'indice de pathogénicité ne pourra plus dépasser la valeur limite de 1,2 au-delà de laquelle le virus est considéré comme hautement pathogène.

### *2 Test biologique*

On reconnaît un virus hautement pathogène par un test biologique permettant d'étudier le pouvoir pathogène d'un virus de la grippe aviaire. Huit poulets âgés de quatre à huit semaines sont inoculés avec le virus testé. Après huit jours, si au moins 75% des poulets sont morts, le virus est considéré comme hautement pathogène. En outre, l'analyse du génome viral apporte de précieuses informations sur son pouvoir pathogène et sur son évolution dans le temps (Saluzzo *et al.*, 2006).

### *3 RT-PCR*

On peut également appliquer un test *in vitro* moléculaire de rétro-transcription/polymérisation en chaîne (RT-PCR) qui permet de déduire la séquence en acides aminés correspondant au site de clivage de l'hémagglutinine virale. Cette technique permet de voir si la séquence d'acides aminés est similaire à celles observées pour d'autres virus IAHP. (Jestin et Picault, 2006).

### *B) Support moléculaire de la virulence*

Un certain nombre de déterminants moléculaires de la virulence ont été identifiés :

## 1 *L'hémagglutinine*

L'hémagglutinine virale constitue un déterminant majeur de la virulence, Elle permet l'attachement au récepteur cellulaire et commande la pénétration du virus dans la cellule.

Pour être en mesure de remplir ses fonctions, elle doit être clivée par des protéases cellulaires, sans quoi les virus produits ne sont pas infectieux et le cycle viral s'achève.

Les hémagglutinines des virus influenza faiblement pathogènes ne peuvent être clivées que par des enzymes de type trypsine. La réplication de ces virus est donc limitée aux sites où de telles enzymes sont présentes, c'est-à-dire les voies respiratoires et le tractus intestinal.

En revanche, les hémagglutinines des virus influenza hautement pathogènes peuvent être clivées par des protéases de type furine qui, elles, sont ubiquitaires. La réplication de ces virus n'est donc pas limitée à certains sites biologiques, ce qui leur permet de disséminer à travers tout l'organisme de l'hôte infecté et de provoquer une maladie systémique (Eterradossiet *al.*, 2002).

La comparaison de la séquence des acides aminés présents au niveau du site de clivage des hémagglutinines révèle que celle des virus influenza hautement pathogènes comporte de nombreux acides aminés basiques adjacents, on parle de site de clivage polybasique, alors que celle des virus influenza faiblement pathogènes ne comporte que deux acides aminés basiques. La présence d'acides aminés basiques additionnels, résultant d'insertions ou de substitutions, permet au site d'être reconnu et clivé par des protéases ubiquitaires (Capua *et al.*, 2004). En conséquence, le processus de clivage est plus efficace et peut s'effectuer dans un grand nombre de cellules (Horimoto et Kawaoka, 1994).

## 2 *La neuraminidase*

La neuraminidase joue également un rôle dans l'activation de l'hémagglutinine. La présence de site de glycosylation supplémentaire au niveau de la structure globulaire de NA du virus H5N1 augmente la virulence de celui-ci chez le poulet, peut-être par une augmentation de l'activation des protéases de la cellule hôte (Webster *et al.*, 2004). L'évolution de souches aviaires peu pathogènes vers des souches hautement pathogènes s'accompagne d'une succession de mutations au niveau des gènes de la neuraminidase (Banks *et al.*, 2001 ; Deshpande *et al.*, 1985). On pense qu'un équilibre est nécessaire entre les activités de l'HA et de la NA ; la force de fixation de l'HA sur la cellule hôte, à la période initiale de l'infection, doit être adaptée à l'efficacité de la NA dans la libération des nouveaux virions de la surface cellulaire (Baigent et McCauley, 2001).

### 3 *La protéine PB2*

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

### 4 *La protéine NS1*

Un autre gène, qui code une protéine appelée NS1 (non structurale), qui n'entre pas dans la composition du virus mais participe à sa réplication, pourrait jouer un rôle important dans sa pathogénicité. Pour se défendre contre une infection virale, le système immunitaire met en œuvre la production de plusieurs protéines, notamment l'interféron. Cette substance a pour effet de bloquer l'infection virale. Or la protéine NS1 est un antagoniste de l'interféron: cela signifie qu'elle empêche l'action de l'interféron. En d'autres termes, le virus de la grippe possède les moyens, grâce à cette protéine NS1, de bloquer l'interféron produit par l'organisme et, par conséquent, favorise l'infection virale. Des auteurs ont pu montrer que le transfert du gène codant la protéine NS1 des virus H5N1 au virus H1N1 rend ce dernier beaucoup plus virulent (Saluzzo *et al.*, 2006).

Des études récentes sur les causes de la virulence du virus de la grippe à l'échelle moléculaire démontrent la complexité des mécanismes mis en œuvre, et tendent à prouver que cette virulence est d'origine polygénique, c'est-à-dire que les différents gènes jouent un rôle indépendant ou associatif dans le pouvoir pathogène du virus (Saluzzo *et al.*, 2006).

## *B- L'influenza aviaire*

L'influenza aviaire hautement pathogène figure dans la liste des MRLC. Elle évolue sous forme d'épizooties et est responsable de mortalité de l'ordre de 80 à 90% chez les oiseaux (OMS, 2006a).

### *1- Définition de l'influenza aviaire*

Selon la directive 2005/94/CE du conseil du 20 décembre 2005, parue au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE), concernant les mesures communautaires de lutte contre l'influenza aviaire et abrogeant la directive 92/40/CEE, on entend par :

1- Influenza aviaire hautement pathogène (IAHP), une infection des volailles et autres oiseaux captifs causée par : a) des virus du genre influenza A, appartenant aux sous-types H5 ou H7, avec des séquences génomiques codant de multiples acides aminés basiques sur le site de clivage de la molécule d'hémagglutinine, similaires à celles observées pour d'autres virus IAHP, indiquant que la molécule d'hémagglutinine peut subir un clivage par une protéase ubiquitaire de l'hôte ; ou b) des virus de l'influenza aviaire présentant, chez les poulets âgés de six semaines, un IPIV supérieur à 1,2.

## *2- Statut indemne vis-à-vis de l'influenza aviaire*

Le statut d'un pays vis-à-vis de l'influenza aviaire est défini par le code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE : un pays peut être considéré comme indemne d'IAHP s'il démontre que l'IAHP n'est pas présente depuis au moins trois ans ou depuis 6 mois depuis l'abattage du dernier animal infecté pour les pays dans lesquels une stratégie d'abattage sanitaire est appliquée, avec ou sans vaccination associée. Toujours selon ce code sanitaire, un pays est considéré comme infecté par l'IAHP jusqu'à 21 jours après la confirmation du dernier cas et l'achèvement des opérations d'abattage sanitaire et de désinfection ou 6 mois après la mort ou la guérison clinique du dernier animal atteint si l'abattage sanitaire n'est pas pratiqué.

## *II Les virus influenza de type A : éléments d'épidémiologie*

### *A Hôtes principaux et spécificité d'hôte*

#### *1 Hôtes principaux*

Les dix sept types antigéniques d'hémagglutinine et les dix types antigéniques de neuraminidase circulent chez les oiseaux sauvages, potentiellement dans toutes les combinaisons, bien que toutes n'aient pas été isolées, mais à l'inverse de ce qui est observé dans les espèces aviaires, un nombre très limité de sous-types viraux est inféodé aux mammifères, comme le montrent les tableaux 2 et 3 (Saegerman *et al.*, 2004).

De façon générale, les virus influenza de type A touchent essentiellement les oiseaux sauvages aquatiques. Seul un faible nombre de combinaisons H et N est réellement adapté aux mammifères : espèces équine, porcine ainsi que l'homme. Les virus influenza aviaires, c'est-à-dire des virus inféodés aux oiseaux, peuvent, de manière tout à fait ponctuelle, contaminer des mammifères comme l'homme ou les félinés par exemple, notamment les sous-types H5N1 et H7N7.

Les virus influenza aviaires FP ont été isolés chez au moins 105 espèces aviaires appartenant à 26 familles différentes (Olsen *et al.*, 2006). On les retrouve chez de nombreuses espèces

sauvages telles que les ansériformes (canards, oies, cygnes), les passériformes (passereaux divers tels que les moineaux, les étourneaux, les corbeaux), l'ancien ordre des charadriiformes (sternes, goélands, limicoles), les piciformes (pics), etc. (Alexander, 1993). Ils peuvent également infecter plusieurs espèces de mammifères : homme, équidés, porcins. Des cas sporadiques ont été constatés chez certains mammifères marins comme les cétacés ou les pinnipèdes (Webster *et al.*, 1992).

Tableau 1 : Espèces moléculaires d'hémagglutinine des virus influenza de type A isolés chez les oiseaux aquatiques et les mammifères, dans le cadre d'infections naturelles (Kaye et Pringle, 2005 ; Eterradossiet *al.*, 2002).

Sous-type	Oiseaux aquatiques	Homme	Porcs	Chevaux	Autres mammifères
H1	+	+	+	+	baleines
H2	+	+	-	-	-
H3	+	+	+	+	phoques
H4	+	-	-	-	phoques
H5	+	+	+	-	félidés
H6	+	-	-	-	-
H7	+	+	-	+	phoques
H8	+	-	-	-	-
H9	+	+	+	-	- visons
H10	+	-	-	-	-
H11	+	-	-	-	-
H12	+	-	-	-	baleines
H13	+	-	-	-	-
H14	+	-	-	-	-
H15	+	-	-	-	-

Tableau 2 : Espèces moléculaires de neuraminidase des virus influenza de type A isolés chez les oiseaux aquatiques et les mammifères, dans le cadre d'infections naturelles (Source : Kaye et Pringle, 2005 ; Eterradossiet *al.*, 2002).

Sous-type	Oiseaux aquatiques	Homme	Porcs	Chevaux	Autres mammifères
N1	+	+	+	-	félidés baleines
N2	+	+	+	-	phoques , baleines
N3	+	-	-	-	visons
N4	+	-	-	-	phoques
N5	+	-	-	-	phoques
N6	+	-	-	-	phoques
N7	+	+	+	+	-
N8	+	-	-	+	baleines
N9	+	-	-	-	

## 2 Spécificité d'hôte

Les virus de la grippe sont capables d'infecter plusieurs espèces animales. Mais tous ne sont pas capables d'infecter n'importe quelle espèce. Les virus humains, contenant les hémagglutinines 1,2 et 3 peuvent passer chez le porc, mais pas nécessairement chez d'autres espèces.

Les oiseaux, de leur côté, ont été trouvés porteurs de la totalité sous-types connus qui ne peuvent pas, dans la majorité des cas, se reproduire chez l'homme. Cette notion de barrière d'espèce est assez généralisée (Hannoun, 2009).

On connaît aujourd'hui l'une des raisons de cette spécificité. Les récepteurs cellulaires reconnus par les virus influenza sont des oligosaccharides sialylés portant à leur extrémité terminale des acides sialiques particuliers. Les acides sialiques prépondérants à la surface des cellules ne sont pas identiques dans les différentes espèces.

Ainsi, à titre d'exemple, les oligosaccharides porteurs d'acides sialiques de type 2,3 galactose sont prépondérants à la surface des cellules de volailles alors qu'à la surface des cellules humaines, ce sont les oligosaccharides porteurs d'acides sialiques de type 2,6 galactose. La reconnaissance d'un récepteur par l'hémagglutinine virale et l'hydrolyse de ce récepteur par la neuraminidase virale sont spécifiques d'un type d'acide sialique (Etteradossiet *al.*, 2002).

Il peut cependant y avoir des exceptions : certaines cellules situées plus bas dans le système respiratoire humain portent aussi les récepteurs nécessaires aux virus aviaires. Une contamination massive avec des particules fines peut atteindre exceptionnellement ce niveau et l'infection peut alors se produire, en se limitant à la zone profonde. Ils y a alors risque de pneumonie virale, et c'est ce que l'on observe dans les rares cas de contamination humaine par les virus H5N1 (Hannoun, 2009).

## *B- Infection des oiseaux*

### *1- Infection des oiseaux sauvages aquatiques*

Les oiseaux sauvages sont infectés de façon enzootique par des virus influenza de type A faiblement pathogènes (Stallknecht *et al.*, 1989 ; Parker et Plowright, 1968). Chez ces hôtes naturels, l'infection dure deux à quatre semaines et l'excrétion virale se fait par voie fécale pendant toute cette durée (Ebrahim, 2004). Ainsi, des virus influenza de type A ont été isolés chez des oiseaux sauvages aussi bien en Asie (Chine), en Océanie (Australie), en Europe (France) et en Amérique du Nord, chez près de quatre-vingt dix espèces d'oiseaux sauvages, essentiellement des ansériformes (canards, oies, cygnes), des passériformes (passereaux) et des charadriiformes (sternes, goélands et limicoles) (Jestinet *et al.*, 2003).

Certains de ces oiseaux réservoirs sont des oiseaux migrateurs parcourant de très grandes distances, allant d'un hémisphère à l'autre. L'arrêt temporaire de ces individus migrateurs leur permet de rencontrer des colonies sédentaires de la même espèce ou d'espèce différente, des animaux sauvages sédentaires et des animaux domestiques (Etteradossi *et al.*, 2002).

Après avoir été éliminée de Hong Kong en 1997, la souche H5N1 a été réintroduite fin 2002 et début 2003, avec une virulence accrue : la souche était devenue pathogène pour les oiseaux sauvages aquatiques. Elle a fait de nombreuses victimes parmi les oiseaux aquatiques des parcs Kowloon et Penfold de Hong Kong (Webster, 2004).

Les contacts avec les oiseaux domestiques sont tout particulièrement favorisés dans les zones rurales où les canards et les poulets sont élevés en plein air, se mélangeant ainsi à la faune sauvage et partageant la même source d'eau. On retrouve des virus influenza faiblement pathogènes dans les lacs et les mares où se rassemblent les oiseaux migrateurs. Les contacts entre les volailles et les oiseaux sauvages par l'utilisation des mêmes points d'eau permet donc l'introduction de virus faiblement pathogènes dans les élevages par contamination oro-fécale. Une pratique particulièrement à risque consiste à garder un petit nombre de canards domestiques dans une mare à proximité d'élevages de poulets et de dindes.

En effet, les canards domestiques attirent les canards sauvages et constituent un lien important dans la chaîne de transmission entre les oiseaux sauvages et domestiques (OMS, 2004a).

Bien que les virus influenza excrétés par les oiseaux sauvages soient en règle générale faiblement pathogènes, après transmission aux oiseaux domestiques ou aux mammifères les sous-types H5 et H7 peuvent évoluer rapidement en souches hautement pathogènes (Stegeman *et al.*, 2004).

## *2 Infection des oiseaux domestiques*

Tous les virus influenza infectant les oiseaux aquatiques sauvages peuvent être transmis aux oiseaux domestiques (oiseaux d'ornement et volailles domestiques) et causer des infections cliniquement exprimées ou non (Jestinet *al.*, 2003).

### *a) Infection des oiseaux domestiques par un virus influenza faiblement pathogène*

Chez la volaille domestique, l'IAFP se traduit par des signes respiratoires parfois sévères (toux, jetage, râles, larmolement). On peut également observer une baisse du taux de ponte et du taux d'éclosion. Chez certaines volailles, on constate également un plumage ébouriffé, une apathie, une baisse de la consommation d'aliment et parfois de la diarrhée. Si l'évolution se fait vers la chronicité, on pourra alors constater des surinfections bactériennes, un amaigrissement, une sinusite infra-orbitaire et une aggravation des troubles respiratoires avec un taux de mortalité de 40 à 70% (Brugère-Picoux, 2005). Les expressions cliniques sévères sont principalement rencontrées lors de co-infections virales ou bactériennes ou lorsque les conditions environnementales sont dégradées (Formosa, 2004).

### *b) Infection des oiseaux domestiques par un virus influenza hautement pathogène*

Une infection grippale par une souche hautement pathogène se manifeste très brutalement dans un élevage. De nombreux oiseaux meurent sans prodromes ou après avoir manifesté peu de signes cliniques : apathie, dysorexie, hyperthermie (FAO, 2005). L'expression clinique ne dure que quelques jours, ce qui est très différent de l'IAFP (Sharp *et al.*, 2006). Si la forme est moins fulgurante, avec une évolution de type septicémique sur 3 à 7 jours, on peut observer une dépression sévère, une diminution de l'appétit, ainsi qu'une réduction considérable de la production d'œufs. Les autres signes sont les suivants :

- Des signes nerveux : ataxie, tremblements, décubitus, torticolis, opisthotonos,
- Des signes respiratoires : râles, toux, jetage, sinusite,
- Des signes cutanés : œdème, congestion, hémorragies et nécrose.

Les jeunes oiseaux peuvent présenter des manifestations neurologiques exacerbées. La mortalité varie de 50 à 100% (FAO, 2005).

### *c) Les épisodes d'IAHP dans le monde*

Entre 1959 et 2004, il y a eu plus de 23 épisodes IAHP causés par des virus de sous-type H5 ou H7 à travers le monde ; ce nombre varie selon les sources : 26 selon McKenzie (2005),

24selon Alexander (2007). Les différents foyers de peste aviaire depuis 1959 ont été répertoriés par Alexander dans le tableau suivant :

Tableau 3. Épizooties de virus IAHP recensées dans le monde depuis 1959 (Alexander, 2007).

	Virus IAHP	Sous type
1	A/poulet/Écosse/59	H5N1
2	A/dinde/Angleterre/63	H7N3
3	A/dinde/Ontario/7732/66	H5N9
4	A/poulet/Victoria/76	H7N7
5	A/poulet/Allemagne/79	H7N7
6	A/dinde/Angleterre/199/79	H7N7
7	A/poulet/Pennsylvanie/1370/83	H5N2
8	A/poulet/Irlande/1378/83	H5N8
9	A/poulet/Victoria/85	H7N7
10	A/dinde/Angleterre/50-92/91	H5N1
11	A/poulet/Victoria/1/92	H7N3
12	A/poulet/Queensland/667-6/94	H7N3
13	A/poulet/Mexique/8623-607/94	H5N2
14	A/poulet/Pakistan/447/94	H7N3
15	A/poulet/NSW/97	H7N4
16	A/poulet/Hong Kong/97 <sup>a</sup>	H5N1
17	A/poulet/Italie/330/97	H5N2
18	A/dinde/Italie/99	H7N1
19	A/poulet/Chili/2002	H7N3
20	A/poulet/Pays-Bas/2003	H7N7
21	A/poulet/Euraste et Afrique/2003-2006	H5N1
22	A/poulet/Texas/2004	H5N2
23	A/poulet/Canada-BC/2004	H7N3
24	A/autruche/Afrique du Sud/2004	H5N2

Remarque : Quand les épizooties se sont étendues et ont infecté plusieurs espèces, seul le premier virus rapporté est mentionné.

<sup>a</sup> : Sans doute les prémices de l'épisode 21.

#### d) Excrétion et transmission

Chez les oiseaux domestiques, la période d'incubation de l'influenza aviaire est comprise, en règle générale, entre trois et sept jours, mais elle est variable en fonction de la souche virale, de la dose inoculée, de l'espèce aviaire et de l'âge de l'animal (FAO, 2004). Les oiseaux infectés sont excréteurs de virus influenza pendant au moins dix jours (OMS, 2004b). Les durées d'excrétion varient en fonction des souches virales et des espèces aviaires considérées. Le ré-isollement viral s'est avéré possible à partir d'écouvillonstrachéaux ou cloacaux provenant de sujets infectés expérimentalement, jusqu'à 11 jours après l'inoculation chez les canards, 12 jours chez les autruches, 14 à 18 jours chez les poulets, 18 jours chez les cailles et 21 jours chez les dindes (Jestinet *al.*, 2003).

L'excrétion virale se fait au niveau des voies respiratoires, de la conjonctive et des excréments qui peuvent contenir jusqu'à 10 millions de particules virales par gramme (Jestinet *al.*, 2003).

On peut considérer que la quasi-totalité des oiseaux d'un même lot infecté sont excréteurs de virus (Jestinet *al.*, 2003).

En dehors de leur forte contagiosité, les virus influenza aviaires peuvent se transmettre indirectement d'une exploitation à l'autre par des moyens mécaniques : matériel, véhicules, aliments, cages ou vêtements contaminés par des fientes ou des poussières (OMS, 2004b).

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

Il n'y a pas eu de cas documenté de transmission verticale de l'influenza aviaire, d'après les données disponibles au 31 mars 2005. Les œufs pondus trois à quatre jours après une infection expérimentale peuvent être contaminés superficiellement ou en profondeur. Des œufs naturellement contaminés ont été mis en évidence lors de l'épizootie d'influenza aviaire de 1983-1985 aux États-Unis (Jestinet *al.*, 2003).

Le virus de la grippe n'a jamais encore été transmis par des moustiques (Dellièvre, 2005).

## *C Infection des mammifères*

### *1 La grippe humaine*

La grippe humaine peut être causée par des virus influenza de type A, B ou C. Les infections à virus influenza de type A sont généralement plus sévères cliniquement que les infections à virus influenza de type B, elles-mêmes plus sévères que les infections à virus influenza de type C (Etteradossiet *al.*, 2002). La grippe humaine sévit annuellement sous forme épidémique et ponctuellement pandémique.

Tous les virus influenza, qu'ils soient aviaires ou non, ne sont pas à l'origine de pandémies. Mais la grippe humaine qui sévit annuellement sous forme épidémique représente un problème de santé publique majeur. Les épidémies saisonnières qui se propagent rapidement dans le monde ont des répercussions économiques considérables en termes d'hospitalisation, de dépenses de santé et de perte de productivité (GEIG, 2007).

Lors de ces épidémies annuelles, 5 à 15% de la population souffre d'infection des voies respiratoires supérieures. Les hospitalisations et les décès surviennent principalement dans les groupes à haut risque (personnes âgées ou atteintes de maladie chronique). Même si ces

chiffres sont difficiles à évaluer, on pense que les épidémies annuelles entraînent entre 3 et 5 millions de cas graves et 250.000 à 500.000 décès par an dans le monde (OMS, 2003).

### *1-1 Manifestation des épidémies grippales*

Les sous-types H3N2 et H1N1 sont cosmopolites. Dans l'hémisphère Nord, les épidémies grippales surviennent principalement d'octobre à mars, dans l'hémisphère Sud principalement d'avril à septembre, et dans les régions équatoriales toute l'année (Etteradossiet *al.*, 2002).

C'est une maladie infectieuse aiguë respiratoire, épidémique et contagieuse, touchant plus volontiers la partie supérieure de l'appareil respiratoire, parfois les bronches mais très rarement les poumons (Dellière, 2005).

#### *1-1-1 Aspects cliniques*

La grippe saisonnière se caractérise par l'apparition brutale d'une forte fièvre (38-41°C) pendant les premiers jours. La fièvre peut baisser transitoirement le quatrième jour pour remonter entre le cinquième et le sixième jour et ensuite diminuer définitivement. Ces symptômes disparaissent en une à deux semaines sans traitement chez la plupart des individus (Le Bacle *et al.*, 2006).

La période d'incubation de la grippe dure entre 1 et 4 jours, soit 2 jours en moyenne. Chez le nourrisson ou le jeune enfant, la transmission par excrétion du virus peut commencer peu de temps avant l'apparition des symptômes et se prolonger durant la deuxième semaine de maladie clinique, tandis que chez l'adulte, l'excrétion virale ne dure généralement que quelques jours. Les enfants qui fréquentent les crèches et les écoles sont des sources importantes de transmission de la grippe dans les communautés (OMS, 2012a)

La grippe clinique peut se signaler par certains ou la totalité des symptômes suivants : fièvre, toux, mal de gorge, écoulement nasal, céphalées, douleurs musculaires et articulaires et vertiges sévères. La fièvre et les douleurs corporelles peuvent perdurer pendant 3-5 jours et la toux pendant 2 semaines ou plus. Chez l'enfant, les signes de forme grave incluent l'apnée, la tachypnée, la dyspnée, la cyanose, la prise alimentaire insuffisante, la déshydratation, l'altération de l'état mental et l'extrême irritabilité. Les pneumonies bactériennes secondaires causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Staphylococcus aureus* sont des complications fréquentes de la grippe (OMS, 2012a).

La grippe fait courir des risques sérieux aux jeunes enfants, aux personnes âgées et aux malades souffrant de pathologies chroniques (pneumopathies, diabète, cancer, pathologies

cardiaques ou rénales). Chez ces sujets, elle peut provoquer de graves complications des pathologies concomitantes, la pneumonie et la mort (Etteradossiet *al.*, 2002).

Le taux de morbidité varie, selon les épidémies, entre 5 et 15%. Le taux moyen de létalité est faible, de l'ordre de 0,1%, mais ne reflète pas les disparités qui existent entre les individus (Etteradossiet *al.*, 2002).

### *1-1-2 Modes de transmission*

Les virus influenza adaptés à l'homme se transmettent facilement d'un individu à l'autre par voie aérienne, au moyen des microgouttelettes et des particules excrétées par les sujets infectés lorsqu'ils toussent ou éternuent. Le virus influenza pénètre dans l'organisme par le rhino-pharynx. Les symptômes apparaissent entre un et quatre jours après la contamination. Les sujets atteints deviennent contagieux un jour avant l'apparition des symptômes et le restent pendant sept jours en moyenne. La maladie se propage rapidement, en particulier lorsque les concentrations de population sont fortes. Les virus influenza survivent plus longtemps à l'extérieur de l'organisme lorsque le temps est sec et froid, raison pour laquelle les épidémies saisonnières surviennent en hiver dans les climats tempérés. Le mot influenza semble d'ailleurs venir de l'expression italienne "*influenza di fredo*" (influence du froid) (Etteradossiet *al.*, 2002).

## *2 Les virus influenza aviaires chez l'homme*

### *a) Historique des cas de transmission des virus influenza d'origine aviaire à l'homme*

Les transmissions de virus d'origine aviaire à l'homme étaient considérées comme exceptionnelles, jusqu'en 1997. Quelques infections humaines ont été décrites, dues à des virus de sous-type H7, provoquant des signes de conjonctivite. On considérait que le passage à l'homme était exceptionnel et nécessitait le porc comme intermédiaire (Dominguez, 2006).

A ce jour, des cas de contamination directe ont été décrits, dus aux sous-types H5N1, H7N3, H7N7 et H9N2 (OMS, 2006b).

À Hong Kong, ce sont les virus H5N1 et H9N2 qui ont sévi. Les premières victimes du virus H5N1 ont été répertoriées en 1997. Dix-huit personnes ont été contaminées et ont souffert de pneumopathies graves, six sont décédées. À cette période, une épizootie due à H5N1 touchait les élevages de volailles de la région. Des études génétiques ont permis d'établir que les souches virales étaient identiques. En février 2003, deux autres personnes furent infectées par H5N1, l'une est décédée.

Le sous-type H9N2, qui n'est pas hautement pathogène chez les oiseaux, est à l'origine d'une maladie bénigne chez deux enfants à Hong Kong en 1999, et chez un enfant à Hong Kong également, à la mi-décembre 2003. Les symptômes étaient ceux d'une infection grippale typique.

Aux Pays-Bas, une flambée de grippe aviaire H7N7 hautement pathogène chez les oiseaux s'est déclarée en février 2003. Elle a provoqué la mort d'un vétérinaire (par syndrome de détresse respiratoire aigu) deux mois plus tard, et des formes bénignes (conjonctivite) chez 89 employés d'élevages de volailles et des membres de leur famille, sur 1.500 ouvriers exposés (OMS, 2004b).

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

Entre le 19 février et le 19 septembre 2011, 45 cas humains confirmés de grippe (H5N1), dont 24 cas mortels, ont été notifiés par le Bangladesh, le Cambodge, l'Égypte et l'Indonésie (OMS, 2011). Du 23 février au 18 septembre 2012, 17 cas humains confirmés de A (H5N1), dont 10 mortels, ont été notifiés par le Bangladesh, le Cambodge, Hong Kong, l'Égypte, l'Indonésie et le Vietnam, pays où le virus de la grippe aviaire hautement pathogène A (H5N1) est présent chez les volailles et/ou les oiseaux sauvages. Depuis décembre 2003, 608 cas au total, parmi lesquels 359 décès, ont été confirmés dans 15 pays. À ce jour, il n'existe aucune preuve qu'une transmission interhumaine durable soit intervenue (OMS, 2012b).

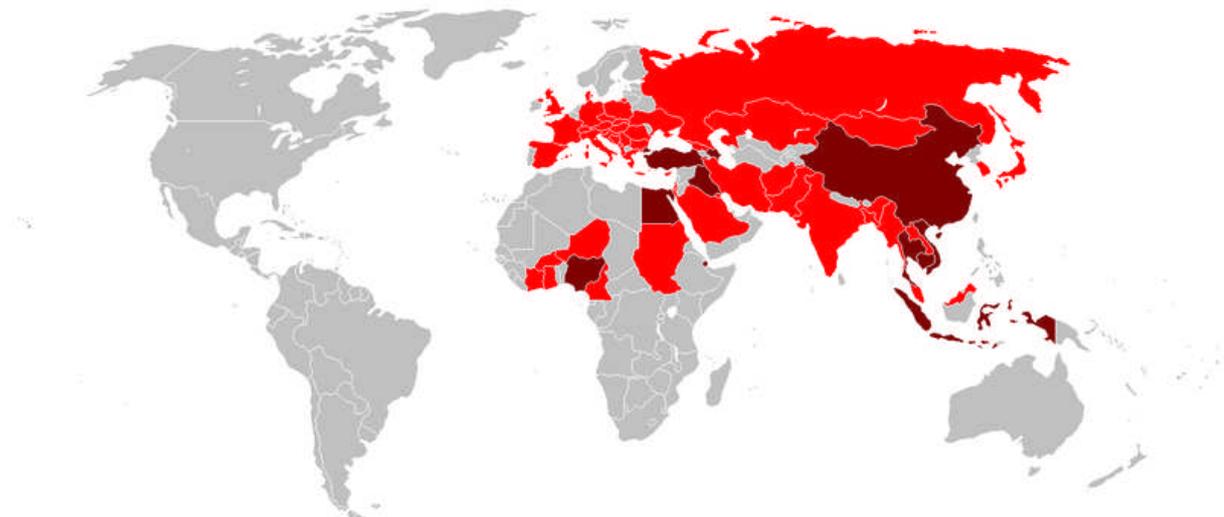


Figure2 : Pays touchés par le virus H5N1 en février 2007 (Wikipédia, 2012).

En rouge, les pays où le H5N1 a tué des oiseaux sauvages ou domestiques. En bordeaux, les pays où le H5N1 a tué des humains.

### *b) Modes de transmission*

Tous les cas rapportés d'infections humaines par des virus influenza d'origine aviaire semblent avoir été provoqués par transmission directe du virus influenza d'oiseaux à l'homme (Jestinet *al.*, 2003).

Le virus de la grippe aviaire de type A ne se transmet qu'exceptionnellement de l'animal à l'homme. La contamination aérienne se fait lors de contacts étroits, prolongés et répétés, dans les espaces confinés, avec des sécrétions respiratoires ou des déjections d'animaux infectés, qu'ils soient vivants ou morts, ce qui concerne surtout les personnes travaillant dans une zone contaminée (éleveurs, vétérinaires, etc.), par voie conjonctivale par le biais de contact des muqueuses oculaires avec ces fines poussières ou par contact œil-main contaminée après avoir manipulé ou touché des matières ou des matériaux souillés par des fientes de volailles infectées (Jestinet *al.*, 2003). Néanmoins pour 2 cas familiaux, l'hypothèse d'une contamination de personne à personne semble fortement probable. L'historique de ces cas a été décrit par Ungchusaket *al.* (2005).

On considère qu'il existe une transmission interhumaine quand une personne infectée transmet la maladie à au moins une autre personne. La transmissibilité d'un agent viral est caractérisée par le facteur de reproduction de la maladie et cette valeur doit être supérieure à un pour qu'il existe réellement une transmission interhumaine. Pour le virus H5N1, le facteur de reproduction est actuellement proche de 0,06 (Dellière, 2005).

### *3 La grippe porcine*

La grippe est une pathologie respiratoire très fréquente dans les élevages porcins. Elle fut rapportée pour la première fois aux États-Unis au début du XXème siècle. Elle est aujourd'hui cosmopolite. Les trois principaux sous-types viraux inféodés à l'espèce porcine sont les sous-types H1N1, H1N2 et H3N2, les mêmes que ceux inféodés à l'espèce humaine (Etteradossiet *al.*, 2002).

Après une courte période d'incubation, de un à trois jours en règle générale, l'infection grippale se manifeste brutalement par une diminution de l'appétit, de l'hyperthermie, de l'abattement et une atteinte respiratoire (jetage, toux, dyspnée). La guérison est le plus souvent rapide (en trois à six jours). Des épizooties grippales à taux de mortalité élevé peuvent se développer dans les populations porcines suite à une dérive antigénique prononcée

d'un virus influenza porcine, à l'introduction d'un nouveau sous-type dans une population naïve, à des co-infections bactériennes ou virales, ou encore dans des conditions environnementales dégradées (Formosa, 2004).

La transmission des sous-types inféodés à l'espèce porcine aux éleveurs de porcs ou au personnel d'abattoir n'est pas rare mais provoque une maladie peu grave et la transmission de personne à personne est limitée (Kaye et Pringle, 2005).

Outre les virus influenza porcins qui lui sont inféodés, l'espèce porcine peut héberger des virus influenza normalement inféodés à l'homme ainsi que des virus influenza normalement inféodés aux espèces aviaires. Cette possibilité de co-infection est permise par une particularité des cellules épithéliales respiratoires porcines : elles comportent à la fois les acides sialiques reconnus préférentiellement par les virus influenza aviaires (acides sialiques 2,3 galactose) et les acides sialiques reconnus préférentiellement par les virus influenza humains (acides sialiques 2,6 galactose). La co-infection par des virus influenza aviaires, humains et porcins peut conduire, par réassortiment génétique, à l'émergence d'une souche hybride ayant une probabilité d'adaptation à l'homme bien supérieure à celle des virus influenza strictement d'origine aviaire et contre laquelle la population humaine n'aurait aucune immunité (Katz, 2003).

#### *4 La grippe des équidés*

##### *a) Épidémiologie*

Les chevaux, les ânes et les individus issus de leur croisement sont naturellement sensibles à l'infection par les virus influenza de type A de sous-types H7N7 et H3N8. La grippe équine est une maladie enzootique pratiquement cosmopolite. Elle sévit le plus souvent par vagues successives, suivies de périodes de relative accalmie. Des modifications mineures des souches apparaissent d'une année sur l'autre mais ces modifications ne semblent pas suffisantes pour expliquer à elles seules les résurgences de la maladie. Celles-ci paraissent plutôt dues à une baisse progressive des taux moyens d'anticorps dans la population au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'épisode initial (Zientara et Dauphin, 2003).

##### *b) Aspects cliniques*

L'épisode grippal se manifeste par l'apparition simultanée ou quasi-simultanée de signes cliniques chez plusieurs chevaux du même élevage ou du même haras. Le taux d'infection dans une population non vaccinée et n'ayant jamais été en contact avec le virus influenza en cause avoisine les 100%. Chez les chevaux vaccinés ou ayant déjà été en contact avec le

virus, l'infection grippale peut être inapparente ou se développer sous une forme mineure : malaise fébrile de courte durée ou hyperthermie modérée et fugace. Chez les chevaux naïfs, l'infection grippale se développe sous une forme clinique majeure qui peut être simple ou compliquée. La forme clinique majeure simple correspond à une laryngo-trachéo-bronchite avec hyperthermie. Chez les chevaux adultes, la mortalité est pratiquement nulle. Chez les poulains, la maladie peut être grave et entraîner une pneumonie virale mortelle. La forme majeure compliquée suit une évolution biphasique : à une première phase de bronchite succède une phase de surinfection bactérienne (Zientara et Dauphin, 2003).

### *5 La grippe des mustélidés*

#### *a) La grippe du furet*

La grippe est une maladie respiratoire fréquente chez les furets domestiques. Aucun sous-type viral n'est spécifiquement inféodé aux furets mais ces animaux sont très sensibles aux virus influenza humains de type A et de type B. La transmission s'effectue par aérosol, de l'homme au furet, de furet à furet et du furet à l'homme. Après une période d'incubation d'environ 48 heures, les furets infectés présentent de l'hyperthermie, de l'anorexie, de l'apathie, et développent des symptômes respiratoires (jetage, toux, éternuements). Le plus souvent, la guérison est spontanée en une à deux semaines, mais des complications pulmonaires peuvent survenir chez les plus jeunes et les adultes affaiblis (Quinton, 2003).

#### *b) La grippe chez le vison*

En 1984, pendant six semaines, plusieurs foyers d'influenza ont été déclarés en Suède dans des élevages de visons. Le sous-type en cause était le sous-type H10N4, fortement apparenté à un virus influenza aviaire en circulation en Europe. L'infection a touché 100.000 visons, avec un taux de morbidité de 100% dans les élevages contaminés et un taux de mortalité de 3%. Après une période d'incubation de 24 à 48 heures, les visons infectés développaient des symptômes respiratoires aigus. Des études expérimentales ont permis de montrer que les visons étaient sensibles à d'autres souches de virus influenza aviaires mais qu'ils ne développaient pas de signes cliniques d'infection avec les autres souches (Englund, 2000).

### *6 La grippe des mammifères marins*

#### *a) Les virus influenza chez les phoques*

##### *a)- 1 Aspects cliniques*

Des virus influenza de type A, fortement apparentés aux virus influenza aviaires, de sous-types H7N7, H4N5, H3N3 et H3N2, ainsi que des virus influenza de type B, ont provoqué des épisodes de grippe chez des populations de phoques. Chez cette espèce, les virus influenza provoquent essentiellement des symptômes respiratoires (pneumonie) (Ito *et al.*, 1999).

#### *a)- 2 Une espèce réservoir*

Si on sait depuis longtemps que les phoques sont sensibles aux virus influenza d'origine aviaire, on a découvert plus récemment qu'ils pouvaient servir de réservoir naturel de souches de virus influenza ayant infecté l'homme par le passé. Jusqu'en 1999, les infections grippales de type B semblaient restreintes à l'homme et l'on ne connaissait aucun réservoir naturel de ce type viral, mais au cours du printemps 1999, douze jeunes phoques ont été admis au Seal Rehabilitation and Research Center (SRRC), en Hollande, pour des troubles respiratoires dont l'étiologie n'était due à aucune des infections habituelles de cette espèce. C'est à partir d'un prélèvement de gorge de l'un de ces phoques qu'un virus influenza de type B a pu être isolé (virus B/Seal/Netherlands/1/99). Le séquençage génétique de ce virus a révélé qu'il était extrêmement proche génétiquement d'une souche ayant circulé chez l'homme quatre à cinq ans plus tôt, ce qui suggérait que cette souche humaine avait été à l'origine de l'infection puis de la propagation du virus dans la population de phoques depuis cette période (Osterhaus *et al.*, 2000).

Cette hypothèse a été confirmée par l'analyse sérologique et virologique rétrospective des sérums collectés chez 971 phoques admis au SRRC montrant que, si aucun d'entre eux n'avait été en contact avec le virus avant 1995 (année de l'infection humaine), 2% l'avaient été depuis. La faible évolution de cette souche virale en quatre ans est inhabituelle et pourrait être due à la faible propagation du virus et à la plus longue durée d'infection observée chez les phoques (Osterhaus *et al.*, 2000).

Il semblerait que le phoque puisse également héberger des virus influenza de type A. En effet, parmi 77 phoques de la mer Caspienne examinés entre 1993 et 2000, des anticorps contre un virus influenza de type A, s'étant propagé mondialement entre 1979 et 1981, ont pu être mis en évidence chez 23 individus (Anonyme, 2004b).

#### *a)-3 Conséquences possibles pour la santé humaine*

Les virus influenza hébergés par les phoques pourraient provoquer des infections humaines par réémergence, par réassortiment génétique ou encore par dérive antigénique (Dominguez, 2006)

### *a)-3-1 Réémergence*

On ignore encore si le phoque pourrait être à l'origine d'une réémergence chez l'homme des souches humaines qu'il semble conserver (Dominguez, 2006).

### *a)-3-2 Réassortiment génétique*

Compte tenu de la possibilité de co-infection du phoque par des virus influenza aviaires et humains, cette espèce pourrait servir de support à des réassortiments génétiques et générer un nouveau variant des virus influenza aviaires adaptés à l'homme (Scheiblaue *et al.*, 1995).

### *a)-3-3 Dérive antigénique*

Des souches de laboratoire dérivant par mutations ponctuelles d'un virus influenza d'origine aviaire isolé chez des phoques (A/Seal/Massachusetts/1/80/H7N7) s'est révélé hautement pathogène pour les volailles et pour certains mammifères, notamment pour le furet, qui est un modèle expérimental de l'infection humaine, et pour le rat, qui n'est d'ordinaire pas sensible aux virus influenza de type A (Scheiblaue *et al.*, 1995 ; Shengqian *et al.*, 1990).

### *b) Les virus influenza chez les baleines*

Les baleines peuvent être naturellement infectées par des virus influenza aviaires et humains, avec les possibilités de réassortiments génétiques que cela implique. Ainsi des virus influenza de sous-types H13N2, H13N9 et H1N3 ont été isolés chez des baleines souffrant de pneumonie, et l'analyse génétique de ces virus a permis de montrer qu'ils étaient d'origine aviaire (Ito *et al.* 1999 ; Ridgway, 1979). Par ailleurs, des virus influenza antigéniquement proches des virus influenza ayant circulé 10 à 20 ans auparavant au sein de la population humaine ont été isolés chez des baleines sauvages ne présentant aucun signe clinique de l'infection (Lvov *et al.*, 1978).

Les baleines semblent donc pouvoir servir de réservoir aux virus influenza humains et la possibilité de réémergence chez l'homme de souches ainsi conservées ne peut être exclue. En effet, il semble que peu de temps avant la réémergence en 1977 de la souche H1N1 après 20 ans d'absence chez l'homme, un virus influenza antigéniquement très proche ait été isolé chez des baleines (Lvov *et al.*, 1978). Compte tenu du phénomène de dérive antigénique, on ignore comment la souche H1N1 a pu être conservée pendant ces 20 années. Pour certains (Lvov *et al.*, 1978), ça pourrait être grâce au plancton.

En effet, les virus influenza aviaires sont répandus dans la mer en grande quantité par les fientes des colonies d'oiseaux contaminés et peuvent soit infecter directement les baleines, soit être transmis au zooplancton. En effet, dans les zones de nidation, les fientes constituent la source alimentaire majeure du plancton qui pourrait conserver un certain temps les virus influenza aviaires. Les baleines se nourrissant de plancton se contamineraient au cours de leur repas (Dominguez, 2006).

### *III. Le virus H5N1 : un virus particulier*

#### *1 L'origine du virus H5N1*

L'émergence régulière d'épisodes d'IAHP à la surface du globe était jusqu'à présent limitée à la mutation de virus FP de sous-types H5 ou H7. Ces épisodes ont toujours été limités et surveillés. La panzootie qui sévit actuellement chez les oiseaux est un événement singulier qui ne peut se comparer ni aux épidémies récurrentes de grippe hivernale chez l'homme ni aux autres épisodes épizootiques. Cette panzootie de virus influenza A/H5N1 HP trouve vraisemblablement son origine dans le réassortiment génétique entre des virus H9N2 et H6N1. La situation sans précédent que nous connaissons actuellement a certainement été permise grâce au commerce de volailles d'une part, et en raison de mouvements d'oiseaux sauvages d'autre part (Van Der Werf, 2006a).

Depuis fin 2003, la panzootie d'IAHP à virus influenza A de sous-type H5N1 s'est propagée tout d'abord dans l'ensemble de l'Asie centrale et du Sud-Est, puis au travers de la Sibérie, vers l'Europe et au Moyen-Orient, et vers l'Afrique. Le premier virus H5N1 aviaire a été détecté en 1996 en Chine du Sud. Il s'agissait de la souche A/oie/Guangdong/1/96 (Gs/Gd) (AFSSA, 2006). En apparence, le virus circulait peu, mais en réalité il était certainement plus présent dans la région (Alexander, 2007). Cette souche a ensuite évolué grâce à des mutations ponctuelles (en moyenne une mutation tous les 104 nucléotides) et des réassortiments. Cela a donné lieu à l'apparition d'une grande diversité de génotypes au cours du temps (AFSSA, 2006). La diversité des génotypes semble avoir été maximale entre 2000 et 2002 pour se restreindre à partir de 2003 à des génotypes dominants que sont les génotypes Z, Z+et V.

Le génotype Z apparaît comme le génotype prédominant en Asie (Capua et Marangon, 2007), surtout dans le Sud de la Chine, en Inde, en Thaïlande et au Vietnam. Il est né des échanges génétiques avec d'autres virus grippaux qui circulent parallèlement chez les oiseaux et les volailles depuis 1997 dans la région d'Asie du Sud-Est (Van Der Werf, 2006b).

#### *1 Les particularités du virus H5N1*

### *2-1 Une virulence accrue*

Cette forme génétique du virus H5N1 se caractérise par une virulence et une mortalité très élevées chez les volailles, et par la capacité à tuer les oiseaux sauvages, ce qui est quelque chose de tout à fait nouveau par rapport à ce que l'on connaissait jusqu'à présent. Ainsi, le virus H5N1 d'origine asiatique qui a circulé en Europe présente la particularité de provoquer des formes sévères de la maladie, avec des taux de mortalité très élevés, non seulement chez les poulets mais aussi chez les cygnes (*Cygnusoloret Cygnuscygnus*), les canards (*Anasplatyrhynchos*), et d'autres espèces du genre *Anasspp.* et *Aythiaspp.* (Sharp *et al.*, 2006).

### *2-2 Hôtes de H5N1*

Le virus H5N1 HP originaire de la volaille dans le sud-est asiatique a été mortel pour plus de 60 espèces d'oiseaux sauvages. Cette souche a également été isolée chez l'homme, le porc, les chats, les tigres et les léopards (Olsen *et al.*, 2006). Il y a une liste de 94 espèces d'oiseaux sauvages et domestiques chez lesquelles le virus H5N1 a pu être identifié expérimentalement ou naturellement. Ces espèces appartiennent à 14 ordres différents. Pour les mammifères, H5N1 a pu être mis en évidence chez 8 espèces différentes, appartenant à 3 ordres : les carnivores (chat, panthère, tigre, fouine, furet, civette), les artiodactyles (porc) et les primates (macaque) (AFSSA, 2006).

Des mammifères sensibles à d'autres virus influenza aviaires, comme les chevaux, les chiens ou les mammifères marins (ordres des pinnipèdes et des cétacés), n'ont pas été reconnus réceptifs au virus H5N1 de type asiatique. Pour le porc, le taux d'infection est très limité dans les conditions naturelles (AFSSA, 2006).

#### *2-2-1 Infection asymptomatique des canards domestiques*

Contrairement à ce qui est observé avec les autres souches des virus influenza hautement pathogènes, la majorité des canards domestiques infectés par la souche H5N1 hautement pathogène ne développent pas de signes cliniques. De plus, une étude menée sur des canards domestiques infectés par le virus influenza H5N1 hautement pathogène montre que, par rapport aux infections causées par la souche qui circulait en Asie en 2003, les canards infectés par la souche circulant en 2004 excrètent les particules virales à de plus fortes concentrations et sur de plus longues périodes, toujours sans manifestations cliniques (Zampaglione, 2004). Les canards domestiques, en excréant de façon inapparente des particules virales hautement pathogènes pendant de longues périodes, pourraient donc

constituer un réservoir silencieux des virus influenza H5N1 hautement pathogènes et avoir acquis un rôle nouveau et important dans la transmission de ce virus aux volailles, voire à l'homme.

### *2-2-2 Infection des félinés*

Le virus H5N1 d'origine asiatique est capable d'infecter les félinés. Les chats domestiques n'étaient habituellement pas sensibles aux virus influenza d'origine aviaire. Les chats peuvent se contaminer par aérosols ou par consommation de volailles porteuses de virus. Dans le Nord de l'Allemagne, en février 2006, des analyses génétiques ont montré une très grande similitude entre la souche responsable de l'infection d'un chat et celle responsable de l'infection de cygnes sur le même site (Weber *et al.*, 2007).

Des cas de contamination de tigres et de léopards, qui seraient liés à la consommation de carcasses d'oiseaux infectés, ont été rapportés à partir de 2003 en Asie du Sud-Est (Thiry *et al.*, 2006).

### *2-2-3 Pathogénicité accrue chez les oiseaux sauvages*

Le virus H5N1 qui est réapparu à Hong Kong en novembre et décembre 2002 a été isolé et analysé. Son évolution antigénique a eu pour effet d'accroître sa pathogénicité chez les oiseaux sauvages aquatiques. En effet, pour la première fois depuis 1961, un virus influenza aviaire avait provoqué la mort d'oiseaux sauvages (dont des canards) dans deux parcs de Hong Kong. Auparavant, les virus IAHP se comportaient plutôt comme des virus FP chez les oiseaux sauvages aquatiques (Sturm-Ramirez *et al.*, 2004).

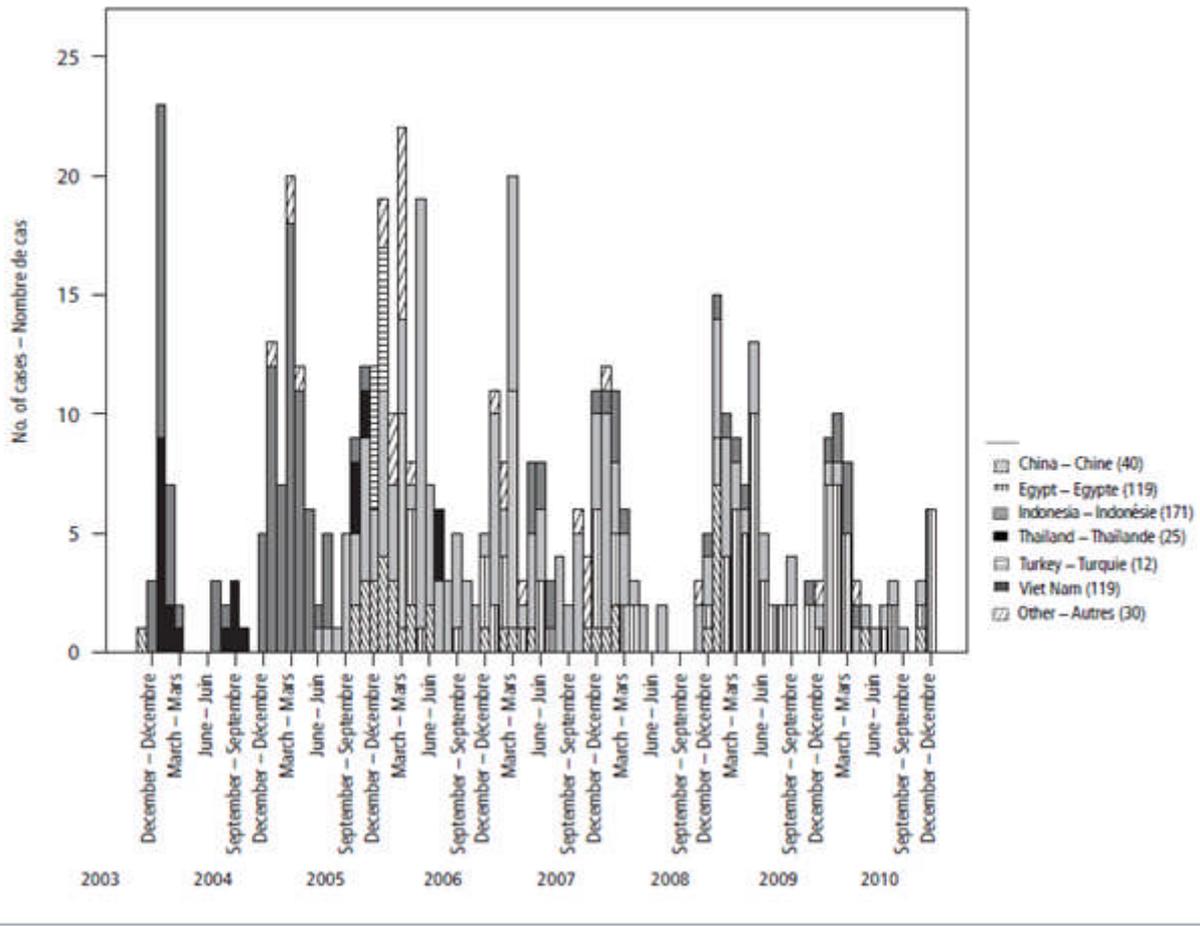
## *2-3 Chez l'homme*

En raison des récentes épidémies dues à H5N1 en Asie, en Europe et en Afrique, les experts de l'OMS ont situé le niveau d'alerte pandémique au niveau 3 à partir de l'automne 2005. Le virus aviaire H5N1 est considéré par l'OMS comme un candidat possible pour l'émergence d'une nouvelle grande pandémie (Poirot, 2007)

### *2-3-1 Cas humains dus à H5N1*

Rappelons que le nombre de cas humains dus au virus H5N1 au 18 septembre 2012 est de 608 cas, dont 359 ont été des cas mortels (OMS, 2012a). De tous les virus grippaux en circulation dans les populations aviaires, H5N1 est le plus préoccupant pour la santé humaine. Le nombre de cas doit être considéré comme faible (Sharp *et al.*, 2006).

Figure3 : Nombre de cas d'infection par le virus de la grippe A (H5N1) confirmés chez l'homme, par mois et par pays, 2003-2010 (OMS, 2011a).



### 2-3-2 Manifestations cliniques du H5N1 chez l'homme

Dans la majorité des cas, une fièvre élevée (supérieure à 38°C) est constatée, avec des signes respiratoires (toux). Les manifestations oto-rhino-laryngologiques ou digestives (diarrhée, vomissements, douleurs abdominales) sont des signes plus inconstants, tout comme les douleurs pleurales ou l'épistaxis. Dans de rares cas, les patients présentaient une encéphalopathie et une diarrhéesans symptômes respiratoires à l'admission à l'hôpital. Dans certains cas, la diarrhée est le seulsymptôme présent (De Jong et Hien, 2006). Le tableau clinique peut ensuite s'accompagnerd'une pneumonie dont les symptômes sont les suivants : détresse respiratoire avec polypnée, crépitements, expectoration variable parfois hémoptoïque (crachat teinté de sang).L'évolution vers l'insuffisance respiratoire est fréquente par syndrome de détresse respiratoire aiguë en moyenne 6 jours après le début (entre 4 et 13 jours).Le

tableau de défaillance multiviscérale est assez fréquent, avec insuffisance rénale et parfois atteinte cardiaque (dilatation ventriculaire, tachy-arythmie supra-ventriculaire). Contrairement à l'infection par les sous-types H7 ou H9, les signes de conjonctivite sont peu présents lors de l'infection par H5N1.

### *3 Support moléculaire de la virulence de H5N1*

Des insertions d'acides aminés basiques peuvent modifier le site de clivage de l'HA. La coupure peut se faire à l'intérieur de la cellule avant la libération des virus. Le virus acquiert ainsi la possibilité de se multiplier dans des tissus et organes normalement peu ou pas infectés par les virus grippaux, assurant ainsi sa diffusion dans l'organisme infecté. Les virus aviaires comportant de telles hémagglutinines sont hautement virulents et diffusent rapidement dans les élevages en y entraînant fréquemment une mortalité très élevée. La souche H5N1 qui circule en Asie comporte ces mutations de virulence réalisant un site de clivage polybasique lui permettant d'être activée par de nombreuses protéases cellulaires (Grog, 2004). D'autres éléments expliquent la virulence de H5N1 comme :

- La substitution de la glutamine en position 627 par la lysine, au niveau de la protéine PB2 (appartenant au complexe de réplication/transcription) augmente la capacité répliquative du virus.
- La substitution de l'asparagine en position 92 par la glutamine, au niveau de la protéine NS1 accroît la résistance du virus à l'activité antivirale des interférons et du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) *in vitro* (Delvallée, 2006).
- Une délétion des 20 acides aminés sur le gène de la neuraminidase, qui constitue la seule différence entre les souches Z et Z+ (Dominguez, 2006).



## Chapitre II : Stratégies de contrôle des Influenza aviaire hautement pathogènes

### - I Modalités d'entretien d'une épizootie d'influenza aviaire

#### - A Sources de virus influenza hautement pathogènes

Les oiseaux aquatiques constituent un réservoir de virus influenza faiblement pathogènes et peuvent jouer donc un rôle clef dans l'introduction de LPAI dans les populations de volailles domestiques. Une fois introduits dans la population domestique, les virus influenza faiblement pathogènes peuvent être maintenus, puis muter en virus influenza hautement pathogènes et être disséminés d'élevage à élevage, sans intervention des oiseaux sauvages, provoquant une épizootie d'HPAI (FAO, 2004a).

Les matières virulentes sont les déjections et les sécrétions respiratoires des oiseaux infectés. Les virus influenza peuvent donc être transmis aux organismes réceptifs par contagion directe horizontale, c'est-à-dire suite à un contact avec un organisme malade ou infecté de façon inapparente, vivant ou mort (Toma *et al.*, 2004).

Par ailleurs si, d'une façon générale, les virus influenza ne sont pas très résistants dans l'environnement, leur résistance augmente dans l'eau et lorsqu'ils sont protégés par de la matière organique, par exemple par des matières fécales. On estime ainsi que les virus influenza peuvent résister et rester infectieux 4 jours à 22°C dans l'eau et 4 jours à 25°C dans des matières fécales. Les fientes des oiseaux infectés, sauvages ou domestiques, et l'eau contaminée constituent donc des moyens de dissémination virale majeurs (FAO, 2004a).

Les virus influenza peuvent donc également être transmis aux organismes réceptifs par contagion indirecte, c'est-à-dire par l'intermédiaire d'un support souillé par les déjections d'un animal malade ou infecté de façon inapparente, qu'il s'agisse d'un support fixe constituant un danger localisé comme par exemple le sol, les bâtiments, les chemins, les vêtements, les bottes, le matériel utilisé dans l'élevage, ou qu'il s'agisse d'un support mobile comme l'eau, l'air, les véhicules ayant servi à transporter des animaux, l'homme ou les animaux domestiques ou sauvages qui peuvent jouer le rôle de transporteurs mécaniques (Toma *et al.*, 2004).

#### - B Modes de contamination des élevages

##### 1 Introduction du virus

On déduit de la connaissance des sources de virus influenza et des modes de contamination individuelle, que les principaux risques d'introduction de l'influenza aviaire dans un élevage ou dans une région sont (FAO, 2004b ; Toma *et al.*, 2004) :

- L'introduction de matériel ou d'individus contaminés (souillure par des fientes de cages, mangeoires, boîtes à œufs, aliments, véhicules, chaussures, vêtements, mains, etc.),
- L'introduction d'oiseaux domestiques infectés achetés, loués, empruntés ou sortis et réintroduits.
- L'introduction par les oiseaux sauvages, soit par contact direct, ce qui est possible dans les élevages de volailles de plein air, soit par contact indirect, par exemple par souillure de l'eau de boisson ou de l'aliment distribué. La contamination par l'eau de boisson est un mode de contamination répandu pour les canards élevés dans des mares accessibles aux oiseaux sauvages et pour les volailles d'élevage qui boivent l'eau d'une mare non traitée.

Le risque d'introduction de l'influenza aviaire dans un élevage est fonction de la prévalence de la maladie dans la zone ou le pays, de l'intensité des échanges et des mouvements d'animaux et est inversement proportionnel à l'intensité des mesures de prévention appliquées pour contrôler tous les flux entrants (Toma *et al.*, 2004).

## **2 Contamination de voisinage**

La contamination de voisinage correspond à l'introduction d'un virus influenza dans un élevage indemne après un transport sur une courte distance. Ceci implique la présence de l'agent pathogène dans l'environnement immédiat, essentiellement dans les élevages voisins. L'introduction de l'agent pathogène peut se faire sans intervention de l'homme, par des mécanismes naturels dépendants de la proximité entre l'élevage atteint et l'élevage sain : il peut s'agir de contacts entre les animaux présents dans des terrains voisins, d'écoulements pollués, ... (Toma *et al.*, 2004).

Le risque de contamination de voisinage est proportionnel à la durée d'atteinte de l'élevage voisin infecté et est également fonction de la densité en élevage (Toma *et al.*, 2004).

## **3 Résurgence**

La résurgence correspond à la réapparition de l'influenza aviaire dans un élevage antérieurement atteint, puis assaini, sans nouvelle introduction des virus influenza. Ceci implique qu'il ait pu persister dans l'élevage (Toma *et al.*, 2004).

La résurgence peut être liée à l'existence d'oiseaux infectés de façon asymptomatique dans l'élevage, ce qui peut se produire dans des élevages mixtes canards/volailles, par exemple. Elle peut également être liée à un degré insuffisant d'application des mesures d'hygiène, notamment la désinfection. Sa probabilité de survenue est alors inversement proportionnelle à

l'ancienneté de l'atteinte de l'élevage, dans la mesure où le risque de persistance d'un virus influenza dans le milieu extérieur décroît avec le temps (Toma *et al.*, 2004).

## **II Lutte contre l'influenza aviaire : Outils disponibles**

Il existe un certain nombre de stratégies ayant, par le passé, prouvé leur efficacité pour lutter contre les flambées d'influenza aviaire, c'est-à-dire pour prévenir leur propagation et permettre leur éradication. Ces stratégies sont (Toma *et al.*, 2004) :

- L'application de mesures sanitaires qui correspondent à toute une série de précautions ou d'actions visant à éliminer l'agent pathogène et à éviter la contamination des individus sains ;
- L'application de mesures médicales qui consistent en la mise en œuvre de la prophylaxie médicale, en particulier de la vaccination ;
- L'application de mesures médico-sanitaires qui correspondent à la combinaison des deux types de mesures précédents.

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

Parallèlement au réseau de surveillance de la grippe humaine constitué par l'OMS, des réseaux de surveillance épidémiologique de la grippe animale ont été mis en place afin de parvenir à un suivi complet de la circulation des virus grippaux. Les données qu'ils recueillent sont synthétisées par l'office international des épizooties (OIE), notamment pour surveiller l'émergence de nouvelles souches chez les espèces aviaire et porcine, ainsi que dans d'autres populations animales, tels que les chevaux ou les mammifères marins sensibles à la grippe. La collecte et l'analyse de ces données sont coordonnées également par l'OMS (Jean-François *et al.*, 2006).

### **1 Diagnostic**

#### **1-1 Diagnostic épidémioclinique**

Le diagnostic épidémioclinique est fondé sur les symptômes observés (cf. ci-dessus) et les lésions. Ces lésions sont très variables : œdème, septicémie hémorragique, nécrose des différents tissus (respiratoire, digestif, téguments, appareil uro-génital, cœur, rate, muscles...), pétéchies sur les muqueuses internes. Elles sont parfois absentes si l'évolution est fulgurante (Brugère-Picoux, 2005).

## **1-2 Diagnostic différentiel de l'IAHP**

Le diagnostic clinique différentiel est très difficile, voire impossible, et nécessite un diagnostic de laboratoire. L'IAHP peut être confondu avec la maladie de Newcastle qui provoque aussi un abattement des animaux et des troubles respiratoires, avec des lésions d'encéphalite, de trachéite et des hémorragies de la grappe ovarienne. La laryngotrachéite infectieuse aviaire provoque des difficultés respiratoires, une conjonctivite et des lésions hémorragiques sur la trachée. Le choléra des poules (ou pasteurellose aiguë) peut aussi ressembler à l'IAHP dans sa forme aiguë car elle peut provoquer une mortalité importante, avec des lésions de septicémie (Brugère-Picoux et Kodjo, 2007). De manière plus générale, tout phénomène provoquant une mortalité massive et subite des animaux peut faire penser à l'IAHP. On a ainsi soupçonné l'IAHP lors de problèmes de ventilation ayant entraîné une mortalité importante par étouffement dans des bâtiments industriels.

## **1-3 Les différents tests**

Si l'isolement du virus reste la référence en matière de diagnostic et est indispensable à la caractérisation du virus, des tests rapides sont également pratiqués en routine. Il s'agit de l'immuno-chromatographie (détection par immunofluorescence des antigènes viraux) ou la RT-PCR (détection des acides nucléiques viraux). Il existe également des kits ELISA permettant la détection de l'antigène viral en quelques minutes (De Jong et Hien, 2006).

L'inhibition de l'hémagglutination (HI) permet, comme la réaction ELISA, la recherche d'anticorps dirigés contre un sous-type donné. Enfin, l'immunodiffusion en gélose réalisée avec un extrait antigénique riche en antigène nucléocapsidique de type peut être intéressante lorsqu'on ignore le sous-type infectant les oiseaux. Néanmoins, la production d'anticorps précipitants peut être faible ou nulle chez certains oiseaux (Ganière *et al.*, 2005).

## **1-4 Prélèvements**

### **Prélèvements imposés au niveau international et communautaire**

Pour pouvoir identifier l'agent, les prélèvements nécessaires sont des prélèvements trachéaux et cloacaux obtenus par écouvillonnage (ou prélèvements de fèces) chez les oiseaux vivants ou à partir de mélanges d'organes et de fèces, provenant d'oiseaux morts. Pour les tests sérologiques, des échantillons de sang coagulé ou de sérum doivent être prélevés (OIE 2002).

Le manuel de diagnostic pour l'influenza aviaire paru au journal officiel de la Communauté Européenne définit les échantillons standards qui doivent être prélevés et envoyés directement au laboratoire en vue de tests sérologiques et virologiques (Commission européenne, 2006a).

Pour les tests virologiques, l'ensemble standard d'échantillons se compose comme suit :

- Au moins cinq oiseaux malades/morts, s'il y en a, et/ou
- Au moins vingt écouvillons trachéo-oro-pharyngés et vingt écouvillons cloacaux.

Les cadavres doivent provenir d'oiseaux morts peu de temps auparavant ou qui étaient gravement malades ou moribonds et ont été euthanasiés. Le prélèvement d'échantillons doit être effectué en priorité sur les oiseaux présentant des signes cliniques de la maladie.

Pour les tests sérologiques, l'ensemble standard d'échantillons se compose de 20 échantillons de sang au minimum. Le prélèvement d'échantillons doit être effectué en priorité sur les oiseaux qui semblent malades ou se sont apparemment rétablis. Le tableau 4 présente de manière synthétique ces prélèvements imposés au niveau communautaire.

Tableau 4 : Les différents types de prélèvements à réaliser lors d'une suspicion d'IAHP (JOCE, 2006).

	Tests virologiques		Tests sérologiques
<b>Quel Type de prélèvement ?</b>	≥ 5 animaux morts	≥ 20 écouvillons trachéaux ou oropharyngés ≥ 20 écouvillons cloacaux	≥ 20 échantillons de sang
<b>Sur quel type d'animal ?</b>	Animaux moribonds ou morts depuis peu	Animaux malades	Animaux malades ou apparemment rétablis

## 2 Mesures sanitaires

Les mesures sanitaires ont pour but d'éliminer les virus influenza présents dans les élevages infectés grâce à l'application de mesures offensives et de protéger les élevages indemnes de toute introduction de virus influenza grâce à l'application de mesures défensives (Dominguez 2006).

## **2-1 Mesures sanitaires offensives**

### **2-1-1 Principe des mesures sanitaires offensives**

L'HAPI étant une maladie très contagieuse et très dangereuse, l'OIE recommande qu'en cas d'apparition d'un foyer (OIE, 2005m) :

- L'exploitation soit immédiatement mise en interdit,
- L'ensemble des animaux réceptifs présents au sein du foyer soient euthanasiés,
- Leur carcasse soit détruite ainsi que l'ensemble des produits d'origine animale présents au sein du foyer,
- L'environnement soit soigneusement nettoyé et désinfecté et qu'un délai minimal de 21 jours soit respecté avant l'introduction de nouveaux oiseaux.

#### **a) Euthanasie**

##### **Rapide**

L'euthanasie de toutes les espèces domestiques sensibles présentes au sein de l'élevage contaminé doit être mise en œuvre rapidement afin de limiter le risque de contamination de voisinage à partir de ce foyer (FAO, OIE, OMS, 2004).

La mise en place de systèmes de surveillance efficaces, garants d'une détection précoce des introductions virales, semble indispensable au contrôle des épizooties d'influenza aviaire par des mesures sanitaires, la rapidité de la mise en œuvre de ces mesures déterminant pour beaucoup leur efficacité (FAO, 2004a).

##### **Totale**

L'HPAI étant une maladie très contagieuse, l'abattage mis en œuvre au sein des foyers doit être total. Il doit s'appliquer à tous les animaux réceptifs, qu'ils soient vaccinés ou non.

L'euthanasie sur place a le mérite de limiter au mieux le risque de dissémination des virus influenza en raison de l'absence de transport des animaux vivants. La destruction des cadavres doit être réalisée dans des conditions permettant la destruction de l'agent pathogène tout en évitant sa dissémination. L'enfouissement sur place est la méthode satisfaisant le mieux à ces critères (Toma *et al.*, 2004).

La méthode de contrôle des foyers d'HPAI par l'euthanasie rapide et totale des animaux réceptifs a démontré son efficacité lorsqu'elle est accompagnée, d'une part, d'une mise en interdit stricte et d'une désinfection rigoureuse de l'exploitation, et d'autre part de l'établissement d'une zone de surveillance autour de cette exploitation (OMS, 2004b).

### **b) Mise en interdit**

La mise en interdit des élevages contaminés est une mesure qui vise à éviter la diffusion de l'agent pathogène hors de ce foyer (OMS, 2004b). Les mouvements de volailles et de produits dérivés, en provenance et vers les zones contaminées, doivent être suspendus et les mouvements de personnes et de matériel doivent être strictement limités (Manuguerra *et al.*, 1995). Il s'agit d'une mesure importante, notamment pour limiter le risque de contamination de voisinage et le risque d'introduction.

### **c) Désinfection**

La désinfection correspond à l'ensemble des opérations ayant pour but la destruction complète des virus influenza présents dans le milieu ambiant. Il s'agit d'une mesure importante pour limiter le risque de résurgence.

La désinfection va donc de pair avec l'euthanasie : l'euthanasie supprime les sources animales de virus influenza et la désinfection supprime les sources de virus influenza dans le milieu ambiant (Toma *et al.*, 2004).

La désinfection doit comporter trois étapes : le nettoyage puis la désinfection des bâtiments contaminés et de tout ce qui a pu entrer en contact avec les déjections : cages, chaussures, vêtements, etc., puis le vide sanitaire qui doit durer 21 jours au minimum (FAO, 2004c).

Les virus influenza aviaires sont très sensibles aux détergents usuels. En revanche, ils résistent bien à l'eau et un lavage à l'eau claire risque donc de favoriser la dissémination virale par le biais des écoulements. En conséquence, le nettoyage des zones contaminées doit toujours être réalisé avec des détergents : eau savonneuse ou autre désinfectant (phénols synthétiques, sels d'ammoniums quaternaires, oxydants ou alcools).

### **d) Enquête épidémiologique et surveillance**

Suite à la détection d'un foyer d'HPAI, il est nécessaire de conduire une enquête épidémiologique en aval, afin d'identifier les éventuels foyers secondaires créés à partir de ce premier foyer, et une enquête épidémiologique en amont, pour tenter de connaître la source de contamination de ce foyer. Les élevages identifiés par ces enquêtes ainsi que l'ensemble des élevages situés autour du foyer d'infection, dans un périmètre défini par une analyse de risque, doivent faire l'objet d'une surveillance stricte, voire d'un abattage sanitaire préventif en fonction du risque d'infection (FAO, 2004c).

### **e) Levée des mesures sanitaires**

Le repeuplement des élevages contaminés ne peut débuter, au plus tôt, que 21 jours après la fin des travaux de désinfection et ne devrait être autorisé que lorsqu'il a pu être prouvé par le biais d'une surveillance active que les virus influenza ne circulent plus (Webster et Hulse, 2004).

#### **2-1-2 Avantage des mesures sanitaires offensives**

L'avantage majeur des mesures sanitaires offensives est, appliquées rigoureusement, qu'elles peuvent permettre d'obtenir l'éradication des virus influenza circulant dans une zone donnée à relativement court terme (Dominguez 2006).

#### **2-1-3 Limites et inconvénients des mesures sanitaires offensives**

Bien que très efficaces lorsqu'elles sont mises en œuvre avec rigueur, les mesures sanitaires offensives ne peuvent pas toujours être appliquées comme il le faudrait, notamment lorsque l'épizootie (Capua et Marangon, 2003 ; FAO, OIE, OMS, 2004 ; FAO, 2004d) :

- Est très étendue, car les capacités d'intervention des services de santé animale peuvent se trouver dépassées.
- Survient dans un pays où les moyens matériels et humains sont insuffisants pour permettre leur mise en œuvre.
- Survient dans une zone à forte densité de volailles car, dans un tel contexte, les conséquences socio-économiques d'un abattage sanitaire massif peuvent être extrêmement lourdes.

### **2-2 Mesures sanitaires défensives**

Les mesures sanitaires défensives correspondent à un ensemble d'actions destinées à éviter l'introduction d'un virus influenza dans un élevage indemne en tenant compte des différentes catégories de sources de virus : les oiseaux sauvages, les animaux domestiques, l'homme et le matériel (FAO, 2004e).

#### **2-2-1 Principe des mesures sanitaires défensives**

##### **a) Prévenir l'introduction par les oiseaux sauvages infectés**

Les mesures qui doivent être prises afin de prévenir l'introduction de virus influenza dans un élevage par des oiseaux sauvages sont (FAO, 2004 ; FAO, 2004e) :

- L'exclusion des oiseaux aquatiques sauvages des mares et des bassins d'élevage. Lorsque l'exclusion n'est pas réalisable en pratique, l'eau de boisson issue de cette source doit être traitée, notamment par rayons UV ou par chloration.
- La mise en place de barrières physiques (comme des filets ou des bâtiments) permettant de séparer les volailles d'élevage des oiseaux sauvages et prévenir l'introduction par les animaux domestiques infectés.

#### **b) Par les oiseaux**

Les mesures que les éleveurs peuvent prendre afin d'éviter de mêler aux volailles de l'élevage des oiseaux en incubation ou excréteurs de virus influenza sont (FAO, 2004e) :

- S'assurer que toute volaille introduite dans l'élevage est en bonne santé. Un certificat sanitaire devrait être obtenu,
- Mettre en place une zone de quarantaine destinée à l'accueil des nouveaux oiseaux. Cette zone doit être séparée le plus possible des lots de volailles de l'élevage. Dans l'idéal, des personnes différentes devraient manipuler les volailles en quarantaine et les autres volailles de l'élevage. Lorsque cela n'est pas réalisable en pratique, les volailles en quarantaine devraient être manipulées et nourries après les autres volailles.

#### **c) Par d'autres animaux**

Pour limiter le risque de contamination des volailles par les autres animaux pouvant servir de transporteurs passifs de virus influenza, il est nécessaire de mettre en place une barrière interdisant l'accès des poulaillers aux chats, aux chiens, aux rats et autres rongeurs. En effet, il est difficile d'exclure totalement des élevages de volailles mais prévenir leur intrusion dans les poulaillers constitue déjà une première étape (Dominguez, 2006).

#### **d) Prévenir l'introduction par l'homme**

Les mesures à prendre afin de prévenir l'introduction de virus influenza par les personnes amenées à entrer dans l'élevage sont (FAO, 2004e) :

- Réduire les mouvements de personnes au minimum absolu, notamment en interdisant l'accès des poulaillers aux étrangers,
- Fournir des vêtements de protection, y compris des bottes, à toute personne amenée à pénétrer dans l'élevage, Les vêtements de protection fournis par l'élevage ne devraient pas quitter l'exploitation
- Utiliser des pédiluves désinfectants.

### **e) Prévenir l'introduction par le matériel contaminé**

Les mesures que les éleveurs doivent prendre afin de prévenir l'introduction de virus influenza par le matériel entrant dans l'élevage sont (FAO, 2004e) :

- Contrôler l'origine de l'eau et des aliments distribués et s'assurer régulièrement de leur qualité,
- Désinfecter le nouveau matériel introduit dans l'élevage, nettoyer et désinfecter tout le matériel et les instruments ayant été utilisés,
- Éviter la réutilisation de matériaux usagés difficiles à nettoyer et à désinfecter, les boîtes à œufs par exemple,
- Utiliser, lorsque c'est possible, des matériaux non poreux car les matériaux poreux comme le bois et les fibres sont plus difficiles à désinfecter que les matières synthétiques.

### **2-2-2 Avantage des mesures sanitaires défensives**

L'avantage majeur des mesures sanitaires défensives est d'entraîner l'application d'un ensemble de précautions communes à la prévention de plusieurs maladies transmissibles et non pas d'une seule (Toma *et al.*, 2004). Le bénéfice sanitaire retiré de l'application de ces mesures est donc multiple.

Le bénéfice de l'application de cette mesure sera donc double pour l'éleveur car non seulement elle permettra de diminuer le risque de contamination du lot mais elle permettra également une croissance plus rapide et une ponte plus prolifique (FAO, 2004).

### **2-2-3 Limites des mesures sanitaires défensives**

Si les mesures sanitaires défensives peuvent se révéler très efficaces pour protéger les élevages indemnes de l'introduction de virus influenza lorsqu'elles sont mises en œuvre avec rigueur, il peut parfois être difficile des appliquer faute de moyens techniques et financiers et lorsqu'elles peuvent être appliquées, il semble difficile de garantir leur maintien strict dans le temps (Toma *et al.*, 2004).

### **2-2-4 Synthèse des inconvénients des mesures sanitaires**

Si la lutte sanitaire a démontré son efficacité à certaines occasions par le passé pour maîtriser des épizooties d'HPAI, notamment dans des pays développés, la stratégie sanitaire, qu'elle soit offensive ou défensive, comprend plusieurs types de mesures. Son efficacité est nécessairement limitée par la mesure dont le niveau de qualité est le plus faible. Il convient

donc d'essayer d'obtenir le meilleur niveau d'application pour chacune des mesures préconisées.

Par ailleurs, l'application sur le terrain de mesures de lutte sanitaire efficaces est lourde et exigeante techniquement. Elle est incompatible avec certaines structures d'élevage, elle exige des investissements financiers importants et elle nécessite l'existence de services de santé animale suffisamment développés, bien organisés, correctement formés et disposant de moyens. Ceci rend les mesures de lutte sanitaire difficiles à appliquer correctement dans de nombreux pays, notamment les pays en voie de développement (FAO, 2005a).

Enfin, l'efficacité de la lutte sanitaire contre l'HPAI peut être limitée par deux obstacles majeurs l'existence de réservoirs sauvages et la grande contagiosité de cette affection :

- L'existence de réservoirs sauvages représente une difficulté importante pour la lutte sanitaire contre l'HPAI car l'application de mesures sanitaires à une ou plusieurs espèces animales sauvages est difficile, coûteuse et souvent d'efficacité limitée (Toma *et al.*, 2004).
- En raison de la grande contagiosité de l'HPAI, lutter contre cette affection exclusivement à l'aide de mesures sanitaires en zone d'enzootie ou d'épizootie d'HPAI peut se révéler inefficace, voire impossible, car en présence d'un grand nombre de foyers, les mesures sanitaires s'épuisent à suivre l'agent pathogène et ne parviennent pas à prendre les devants (Toma *et al.*, 2004).

### **3 Mesures médicales**

D'ordinaire, les mesures médicales utilisables pour lutter contre les maladies transmissibles animales sont (Toma *et al.*, 2004) :

- Le traitement, c'est-à-dire l'utilisation de différents médicaments chez des animaux malades,
- La chimio-prévention, c'est-à-dire l'administration à des sujets apparemment sains de substances capables d'empêcher le développement ou la multiplication des agents pathogènes,
- L'immunisation, qui peut être active lors de l'administration de vaccins, ou passive lors de l'administration de sérums. L'utilisation de l'immunisation passive est toutefois assez marginale en santé animale au regard de l'utilisation de l'immunisation active.

### **3-1 Chimio-prévention et traitement curatif**

#### **a) Chez les espèces aviaires**

L'usage d'antiviraux agissant sur les virus influenza n'est pas autorisé chez les oiseaux, que ce soit en traitement curatif ou prophylactique. En effet, les antiviraux utilisables chez ces animaux, à savoir les inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs de la neuraminidase, sont les mêmes que ceux en usage chez l'homme.

Leur utilisation large dans les élevages de volailles à titre de chimio-prophylaxie n'aurait pas une efficacité démontrée, serait extrêmement coûteuse et surtout pourrait favoriser l'apparition de résistances et conduire à l'épuisement des possibilités thérapeutiques et chimio-prophylactiques en cas de transmission de la souche résistante de l'oiseau à l'homme (ProMed, 2005a). Leur utilisation en traitement curatif n'aurait pas une efficacité démontrée, serait difficile à mettre en pratique car l'HPAI est une maladie dont l'issue est souvent rapidement fatale, pourrait également favoriser l'apparition de souches résistantes, et pourrait par ailleurs permettre un portage inapparent de virus influenza, ce qui pourrait contribuer à entretenir une épizootie.

#### **b) Chez les autres espèces animales**

La chimio-prévention de l'HPAI chez l'animal peut être ponctuellement autorisée dans le cas d'espèces rares ou protégées. Ainsi, en 2004, un traitement antiviral prophylactique a été administré aux tigres (*Panthera tigris*) du zoo thaïlandais de Racha Sima pour les protéger de l'infection par les virus influenza hautement pathogènes H5N1 (OIE, 2005b). Toutefois, ce traitement chimio-prophylactique ne semble pas avoir été efficace car 147 tigres sont morts ou ont dû être euthanasiés.

### **3-2 Vaccination**

Chez les volailles, la chimio-prévention et le traitement curatif n'étant pas utilisés, la prophylaxie médicale de l'HPAI repose essentiellement sur la vaccination antigrippale.

Nous proposons d'étudier les caractéristiques de la protection vaccinale antigrippale chez la volaille, puis les différents types de vaccins disponibles, les bénéfices attendus de la mise en œuvre de campagnes de vaccination antigrippale des volailles et les précautions à respecter lors de l'adoption d'une politique vaccinale (Dominguez, 2006).

### **a) Protection vaccinale antigrippale chez la volaille**

La protection contre les virus influenza aviaries induite par la vaccination des volailles est le résultat de la réponse immunitaire dirigée contre l'hémagglutinine virale et, dans une moindre mesure, contre la neuraminidase. La réponse immunitaire dirigée contre les protéines internes est, quant à elle, insuffisante pour induire une protection. Il n'existe donc pas de vaccin universel contre l'influenza aviaire : la protection est obtenue pour le sous-type de l'hémagglutinine contenue dans le vaccin (ProMed, 2005b). La formule des vaccins antigrippaux destinés à l'homme doit donc être fréquemment révisée et l'hémagglutinine vaccinale doit être régulièrement adaptée à l'hémagglutinine virale circulante (Normile, 2004). Les vaccins antigrippaux aviaries n'ont, eux, pas besoin d'être fréquemment reformulés pour deux raisons (Normile, 2004 ; ProMed, 2005b) :

- L'hémagglutinine des virus influenza aviaries est génétiquement plus stable que celle des virus influenza humains,
- Chez les volailles, l'hémagglutinine vaccinale n'a pas besoin d'être génétiquement aussi proche de l'hémagglutinine virale circulante que chez l'homme pour permettre une protection immunitaire efficace. Ainsi, les souches vaccinales ont montré qu'elles permettaient d'induire, chez les volailles, une protection contre des virus influenza ne présentant que 88% d'homologie génétique avec elles.

Chez la volaille, l'infection par un virus influenza aviaire est systémique alors que chez l'homme elle est, en règle générale, limitée aux voies respiratoires. La réponse immunitaire aux virus influenza serait donc plus large et plus importante chez les volailles que chez l'homme (ProMed, 2005b).

### **b) Les différents types de vaccins**

Différents types de vaccins antigrippaux peuvent être utilisés chez la volaille (Delvallée, 2004) :

- Les vaccins inactivés, préparés à partir de virus influenza inactivés homologues (la souche vaccinale est la même que la souche contre laquelle on souhaite induire une protection) ou hétérologues (seule l'hémagglutinine de la souche vaccinale est identique à la souche contre laquelle on souhaite induire une protection),
- Les vaccins recombinants, préparés à partir du virus de la variole aviaire ou du virus de la laryngotrachéite infectieuse aviaire, expriment une hémagglutinine de même sous-type que celle de la souche contre laquelle on souhaite induire une protection.

## **b-1 Vaccins inactivés homologues**

Historiquement, les souches de virus influenza sélectionnées pour la production de vaccins homologues inactivés étaient des virus faiblement pathogènes isolés sur le terrain. Les souches hautement pathogènes ont rarement été utilisées pour préparer des vaccins inactivés car l'inactivation de virus influenza hautement pathogènes doit être réalisée dans des laboratoires très spécialisés ayant un niveau de sécurité élevée et de tels laboratoires ne sont pas présents dans toutes les régions du monde (Capua et Marangon, 2003).

Les vaccins inactivés préparés à partir de souches faiblement pathogènes, avec moins de contraintes de sécurité lors de la production, permettent l'induction d'une protection aussi efficace contre les virus influenza hautement pathogènes ayant le même sous-type d'hémagglutinine que les vaccins inactivés préparés à partir de souches hautement pathogènes (Capua et Marangon, 2003). Des études conduites sur le terrain et des données expérimentales ont prouvé l'efficacité des vaccins inactivés homologues dans la prévention de l'expression clinique de l'infection et la réduction de la quantité de virus excrétée dans l'environnement (Capua et Marangon, 2003).

### **b-1-1 Inconvénients**

L'utilisation de vaccins homologues inactivés présente un inconvénient majeur : elle ne permet pas la différenciation sérologique des oiseaux vaccinés et des oiseaux infectés. Afin de mettre en évidence une circulation virale au sein des lots de volailles vaccinés, il est nécessaire de placer des oiseaux sentinelles non vaccinés au sein de ces lots. Or, la gestion d'oiseaux sentinelles (identification, prises de sang ou écouvillonnage) pendant une campagne de vaccination est particulièrement lourde et souvent compliquée. Par ailleurs, il est souvent difficile d'identifier strictement les oiseaux sentinelles et ils peuvent être remplacés intentionnellement par les éleveurs par des oiseaux sérologiquement négatifs afin d'échapper aux restrictions imposées aux élevages infectés (Capua et Marangon, 2003).

## **b-2 Vaccins inactivés hétérologues**

Le procédé de fabrication des vaccins hétérologues inactivés est similaire au procédé de fabrication des vaccins homologues inactivés. La différence tient au fait que la souche de virus influenza utilisée dans la fabrication de vaccins hétérologues inactivés possède le même sous-type d'hémagglutinine que le virus influenza circulant mais possède une neuraminidase d'un sous-type différent.

Des études ont été menées afin d'évaluer l'efficacité du vaccin hétérologue inactivé produit à partir de la souche A/chicken/Mexico/232/94 (H5N2) pour induire une protection contre les virus influenza H5N1 chez les volailles de Hong Kong en 2001. Ces études ont montré que l'hémagglutinine des virus influenza H5N2 mexicains et l'hémagglutinine des virus influenza H5N1 Hong-Kongais présentaient 94% d'homologie nucléotidique. Elles ont par ailleurs montré que le vaccin permettait de protéger complètement les volailles des signes cliniques de l'infection par les virus influenza H5N1 mais que certaines volailles vaccinées excrétaient tout de même le virus mais en très faible quantité. Néanmoins, l'usage du vaccin hétérologue inactivé A/chicken/Mexico/232/94 (H5N2) dans les élevages de Hong Kong peut être considéré comme efficace puisqu'il a certainement contribué à l'absence de foyers chez les volailles domestiques de Hong-Kong au cours de l'épizootie sud-asiatique de 2004-2005 (Webster et Hulse, 2004).

### **b-2-1 Avantages**

L'utilisation de vaccins hétérologues inactivés présente deux avantages : elle permet la différenciation sérologique des oiseaux vaccinés et des oiseaux infectés et elle autorise la création de banques de vaccins (Dominguez 2006).

#### **b-2-1-1 Différenciation sérologique des oiseaux vaccinés et des oiseaux infectés**

Suite à l'administration d'un vaccin hétérologue inactivé, la protection vaccinale est assurée par la réaction immunitaire produite par l'hémagglutinine. Les anticorps dirigés contre la neuraminidase du virus circulant peuvent, quant à eux, servir de marqueurs de l'infection sur le terrain (Capua et Marangon, 2003).

#### **b-2-1-2 Création de banques de vaccins**

Dans le cas des vaccins hétérologues inactivés, le degré de protection vaccinale n'est pas strictement corrélé au degré d'homologie entre les gènes de l'hémagglutinine du vaccin et les souches circulantes. Cela a pour grand avantage de permettre la création de banques vaccinales car les vaccins peuvent être préparés à partir d'un isolat existant avant une épizootie (Capua et Marangon, 2003).

Ainsi la souche mexicaine A/chicken/Mexico/232/94 (H5N2) et la souche britannique A/turkey/England/N-28/73 (H5N2) ont toutes deux permis la création de banques de vaccins hétérologues inactivés contre le sous-type H5 qui ont été utilisées respectivement à Hong Kong et en Chine contre les virus influenza H5N1 (Capua et Marangon, 2003).

### **b-3 Vaccins recombinants**

Des vaccins recombinants préparés à partir de poxvirus aviaires ou du virus de la laryngotrachéite infectieuse et exprimant le gène de l'hémagglutinine H5 ont été développés. L'efficacité des vaccins recombinants poxaviaries a été bien étudiée. Il semble qu'ils présentent une innocuité satisfaisante et qu'ils permettent de prévenir durablement l'apparition de signes cliniques après infection et d'empêcher l'excrétion des virus influenza aviaires par voie fécale. Cependant, en termes de réduction de l'excrétion par voie respiratoire, son efficacité semble liée au degré d'homologie de l'hémagglutinine de la souche sauvage et de la souche vaccinale (Etteradossiet *al.*, 2002).

#### **\*Différenciation des oiseaux infectés et vaccinés**

La vaccination par des vaccins hétérologues inactivés ou par des vaccins recombinants permet de différencier sérologiquement les oiseaux infectés et les oiseaux vaccinés (FAO, OIE, OMS, 2004).

Si dans un pays aucun vaccin recombinant n'a obtenu une autorisation, il est alors préférable, dans les situations d'urgence, de pratiquer la vaccination hétérologue plutôt qu'homologue puisque le développement et l'application d'un test approprié permettra la différenciation entre les oiseaux vaccinés et ceux naturellement exposés. Actuellement, le seul test validé et disponible est celui fondé sur l'anti-neuraminidase (Capua et Marangon, 2003).

#### **\* Recherche**

Le développement de nouveaux vaccins candidats et de nouveaux tests permettant la détection des oiseaux infectés au sein des populations vaccinées doit constituer une priorité pour l'industrie pharmaceutique et les instituts de recherche.

Il serait intéressant de développer de nouveaux vaccins car les vaccins inactivés et les vaccins recombinants doivent être administrés par injection, ce qui limite leur usage en raison du coût lié à l'administration individuelle et en raison de la faisabilité pratique. Des recherches axées sur le développement de nouveaux vaccins pouvant être administrés par la nourriture ou par l'eau de boisson doivent être rapidement menées (FAO, 2005b).

### **c)Bénéfices attendus de la vaccination antigrippale des volailles**

#### **c)-1 Chez le poulet**

La grande majorité des études réalisées sur la vaccination antigrippale des oiseaux a ciblé les poulets. L'usage correct de vaccins de bonne qualité permet de protéger les poulets des signes cliniques de la maladie et confère une bonne résistance à l'infection. La grande majorité des

poulets vaccinés exposés aux virus influenza correspondants ne deviennent pas infectés et ne multiplient donc pas le virus. Pour les poulets vaccinés et tout de même infectés, l'excrétion virale est significativement réduite, à la fois en ce qui concerne la concentration des particules virales excrétées et en ce qui concerne la durée d'excrétion (FAO, 2004d et 2005b).

Chez le poulet, on estime que la protection vaccinale est obtenue 18 jours après administration et que la protection induite dure au moins 20 semaines (Etteradossiet *al.*, 2002).

### **c)-2 Chez les autres espèces de volailles**

La plupart des études conduites sur les vaccins contre l'influenza aviaire ont ciblé les poulets et dans une moindre mesure les dindes, mais avec des changements dans l'épidémiologie des virus influenza H5N1 hautement pathogènes en Asie. L'infection des canards domestiques et des oies jouent désormais un rôle essentiel dans la conservation, la multiplication et la dissémination des virus influenza. Les vaccins antigrippaux habituellement utilisés chez le poulet ont montré leur efficacité pour réduire significativement la réplication et l'excrétion des virus influenza chez les oies et les canards domestiques (ProMed, 2005b).

### **d) Objectif de la vaccination**

Au vu des propriétés des vaccins antigrippaux chez le poulet, on peut attendre de l'utilisation de la vaccination qu'elle permette, lors d'une épizootie d'HPAI, de réduire (FAO, OIE, OMS, 2004 ; FAO, 2004f ; FAO, 2005b ; FAO, 2005a) :

- La sensibilité des individus vaccinés,
- Les pertes causées par l'infection,
- Le niveau de contamination de l'environnement grâce à une réduction du niveau d'excrétion virale,
- La probabilité de transmission du virus d'oiseaux à oiseaux,
- La probabilité de transmission du virus des oiseaux à l'homme,
- Créer des barrières immunitaires entre les zones infectées et les zones indemnes et donc aider au contrôle et à l'éradication de l'épizootie.

Contrôler une épizootie d'HPAI par la vaccination semble donc être un excellent prélude à son éradication.

### **e) Précautions à respecter lorsque la prophylaxie vaccinale est mise en œuvre**

Lorsque les autorités sanitaires prennent la décision de mettre en œuvre une campagne de vaccination dans une zone ou un pays, elles doivent (ProMed, 2005b) :

- Définir précisément le protocole vaccinal, c'est-à-dire identifier les oiseaux à vacciner,
- S'assurer de la qualité des vaccins,
- S'assurer de la mise à disposition de quantités de vaccins suffisantes pour assurer le suivi du plan de vaccination,
- Prévoir les modalités logistiques de stockage, de distribution et d'administration des vaccins,
- S'assurer que les équipes de vaccination sont suffisamment formées, prévoir la stratégie de sortie qui permettra de mettre fin à la vaccination.

Au vu des différents points énoncés précédemment, il semble évident que pour que la vaccination puisse être mise en œuvre rapidement et correctement en réponse à une situation sanitaire urgente, il est nécessaire que les autorités sanitaires aient étudié l'option vaccinale au préalable et qu'un plan d'urgence préétabli soit prêt à être appliqué.

#### **f) Définir un protocole vaccinal**

Quand il est décidé de vacciner les volailles d'une zone ou d'un pays, la désignation des volailles à vacciner prioritairement doit suivre un algorithme décisionnel simple. Ainsi, par ordre de priorité décroissante, doivent être vaccinés (ProMed, 2005b) :

- Les oiseaux présents dans les zones à haut risque d'infection, c'est-à-dire autour des foyers d'infection,
- Les oiseaux rares (espèces menacées d'extinction), notamment les oiseaux appartenant à des collections zoologiques,
- Les volailles ayant une haute valeur génétique (les volailles appartenant à des lignées pures et les lignées grands-parentales par exemple) ou ayant une haute valeur commerciale, ainsi que les volailles ayant une durée de vie longue (poules pondeuses et volailles parentales par exemple).

Les lots d'oiseaux infectés ne doivent bien sûr en aucun cas être vaccinés (AIDE news, 2005a).

D'ordinaire on considère que les poulets de chair abattus à 45 jours ne doivent pas être inclus dans les programmes de vaccination mais dans les situations où le risque infectieux est très élevé, la vaccination de toutes les volailles, y compris les volailles de chair, peut être recommandée dans les élevages où le niveau d'hygiène est bas et ne permet pas de prévenir l'introduction de l'infection (FAO, 2005b).

### **g) Avantages de la prophylaxie vaccinale**

Les avantages de la prophylaxie médicale vaccinale sont de deux ordres. En premier lieu, l'avantage de la vaccination contre l'HPAI est la protection clinique qu'elle confère vis-à-vis de cette affection et la diminution considérable de la mortalité et de la morbidité qu'elle permet (Toma *et al.*, 2004). En second lieu, l'avantage de la vaccination contre l'HPAI est épidémiologique puisqu'elle permet de réduire la circulation des virus influenza correspondants (Toma *et al.*, 2004).

### **h) Limites et inconvénients de la prophylaxie vaccinale**

#### **h)-1 Réactions individuelles à la vaccination**

Des effets indésirables (réaction allergique, réaction générale ou locale) peuvent apparaître suite à la vaccination (Toma *et al.*, 2004).

#### **h)-2 Maintien d'une circulation virale silencieuse et propagation inapparente de l'infection**

La vaccination des oiseaux contre l'HPAI protège contre les symptômes de la maladie, mais elle ne semble pas suffire à empêcher totalement et systématiquement la multiplication des virus influenza et leur excrétion, qui semblent seulement réduites (FAO, 2004). Une circulation silencieuse des virus influenza contre lesquels les volailles sont vaccinées peut donc persister sans que la maladie soit observée (TranTinhHien *et al.*, 2004).

#### *h)-3 Possibilité de sélection de nouveaux variants antigéniques*

De nouveaux variants antigéniques peuvent être sélectionnés en particulier lorsque le vaccin utilisé est faiblement immunogène et qu'il induit un faible niveau de protection immunitaire ou lorsque la vaccination est utilisée sur une longue période (Normile, 2004). Toutefois, il convient de garder à l'esprit que de nouveaux variants peuvent être sélectionnés et émerger indépendamment de l'usage de la vaccination (Ellis *et al.*, 2004).

### **4 Mesures médico-sanitaires**

Il est possible de ne pas se limiter au seul choix dichotomique mesures sanitaires ou mesures médicales, mais d'appliquer dans la même exploitation, ou dans la même zone, pendant la même période, des mesures médicales et des mesures sanitaires et de bénéficier ainsi de la complémentarité de ces deux types de mesures et de l'effet synergique pouvant naître de leur association bien conduite. On parle alors de mesures médico-sanitaires (Toma *et al.*, 2004).

L'emploi de la vaccination dans une stratégie médico-sanitaire permet de réduire la susceptibilité des oiseaux vaccinés à l'infection et donc les pertes animales directement liées à la maladie ainsi que les pertes animales liées à l'application des mesures sanitaires au sein des foyers. Elle permet de réduire également le niveau d'excrétion des virus influenza par les animaux infectés. Elle permet donc, au total, de réduire la circulation virale dans une zone.

Le respect strict de mesures sanitaires défensives peut dans le même temps permettre de limiter toute propagation inapparente de l'infection ; une surveillance régulière dans les élevages vaccinés et l'abattage systématique des oiseaux vaccinés qui s'infectent peut permettre d'interrompre précocement toute circulation virale silencieuse. Outre la mise en évidence de toute circulation virale cliniquement inapparente, la surveillance des lots vaccinés peut également permettre d'évaluer la qualité de la réponse vaccinale et de détecter rapidement toute modification des propriétés virales (ProMed, 2005c).

#### **4-1 Les différentes associations médico-sanitaires possibles**

Il existe différentes modalités d'association des mesures médicales et des mesures sanitaires, pour lutter contre l'HPAI dans une zone donnée (FAO, 2005a) :

- Utilisation de la vaccination, sur une échelle plus ou moins large, sans dépistage de l'infection, avec application au sein des foyers de mesures sanitaires offensives (euthanasie) et de mesures sanitaires défensives et mise en œuvre d'une vaccination ciblée au sein des exploitations situées autour des foyers d'infection au sein d'un périmètre défini par une analyse de risque (vaccination en anneau).
- Suite à la détection d'une circulation virale par un système d'alerte précoce, utilisation de la vaccination associée à un dépistage de l'infection dans les exploitations exposées à un risque infectieux élevé (élevages de plein air par exemple).
- Suite à la détection d'une circulation virale par un système d'alerte précoce, vaccination systématique et dépistage systématique de toutes les volailles dans une zone ou un pays ou de tous les oiseaux de certaines catégories comme les oiseaux à haute valeur génétique ou les oiseaux rares, dans une zone ou un pays.

L'association des mesures sanitaires et médicales retenue pour lutter contre l'influenza aviaire dépendra à la fois des moyens disponibles (vaccins, tests de dépistage), de la situation épidémiologique et des objectifs fixés. Elle pourra évoluer au cours du temps avant de laisser la place à la prophylaxie sanitaire exclusive, en vue de parvenir à l'éradication de l'épizootie (Toma *et al.*, 2004).

#### 4-1-1 Principe de la vaccination en anneau

L'objectif de la vaccination en anneau est de limiter les possibilités de propagation de l'infection et d'extension de l'épizootie à partir des foyers primaires. Elle n'est alors pas utilisée au sein des foyers d'infection ni même au sein des élevages directement situés autour des foyers d'infection.

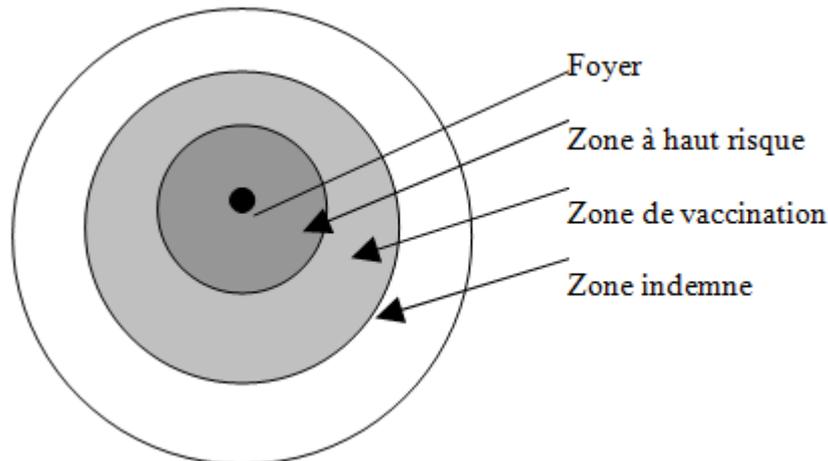


Figure 4 : Représentation des différentes zones définies autour du foyer lorsque la vaccination en anneau est mise en œuvre (FAO, 2004)

Ainsi, lorsque la vaccination en anneau est pratiquée, les oiseaux appartenant aux élevages infectés sont abattus et les élevages infectés sont mis en interdit. Les élevages directement situés autour des élevages infectés (en règle générale au sein d'un périmètre de plusieurs kilomètres) sont considérés comme des élevages à haut risque et ils sont mis en interdit, soumis à une surveillance active et le plus souvent dépeuplés. La vaccination est utilisée dans les élevages situés autour du périmètre à haut risque. L'application de la stratégie vaccinale en anneau permet de créer une zone tampon et une barrière immunitaire entre la zone à haut risque d'infection et la zone indemne (Guilleri, 2005). En revanche, au sein de la zone à haut risque, on n'utilise pas la vaccination car on redoute que les oiseaux soient exposés au virus circulant et deviennent infectés avant que l'immunité vaccinale ne s'installe complètement, ce qui pourrait favoriser l'excrétion virale asymptomatique.

L'application de la stratégie vaccinale en anneau est difficile à mettre en œuvre lorsque la densité des élevages de volaille est forte (Ellis *et al.*, 2004).

#### ***4-1-2 Inconvénients de la stratégie médico-sanitaire***

Les principaux inconvénients liés à l'application d'une stratégie médico-sanitaire sont son coût, d'une part, et son exigence technique, d'autre part. Le cumul du coût des mesures médicales (vaccination) et des mesures sanitaires (dépistage, abattage) est prohibitif lorsque la stratégie médico-sanitaire est maintenue dans le temps, ce qui conduit souvent à souhaiter limiter sa période d'application (Toma *et al.*, 2004). Par ailleurs, l'application rigoureuse sur le terrain de mesures médico-sanitaires est très exigeante techniquement. Elle nécessite beaucoup de temps, de travail, de persévérance et de moyens. Et les résultats de cette stratégie lourde et coûteuse peuvent être de mauvaise qualité, tant au niveau de l'exploitation qu'à celui d'une zone, surtout si son application est incorrecte ou de qualité hétérogène, d'autant plus si la densité d'exploitations est élevée et si la prévalence de l'infection est forte (Toma *et al.*, 2004).

### Chapitre III : Préparation à l'émergence potentielle d'une pandémie grippale

#### Historique

Les pandémies de grippe sont des événements imprévisibles mais récidivants qui peuvent avoir de graves conséquences sur la société dans son ensemble. Depuis le XVI<sup>e</sup> siècle, des pandémies de grippe ont été décrites à des intervalles allant de 10 à 50 ans, leur gravité et leur impact étant variables (OMS, 2009).

Tableau 5 : caractéristiques des trois pandémies du XX<sup>e</sup> siècle. (OMS, 2009).

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

Alors que le mécanisme à l'origine des pandémies de 1957–1958 et de 1968–1969 semble avoir été le réassortiment, on pense que la cause de la pandémie de 1918–1919 aurait été une mutation directe d'une souche aviaire et son adaptation à l'homme (OMS, 2006a)

Si le virus H5N1 est actuellement le virus grippal potentiellement pandémique le plus visible, ce n'est pas le seul (OMS, 2009)

L'attention est focalisée sur le virus H5N1 alors que la prochaine pandémie grippale pourrait tout aussi bien trouver son origine avec un virus, aviaire ou non, faiblement pathogène ou non, à la suite d'une recombinaison (Peiris *et al.*, 2007).

Le principal facteur de risque pour l'homme d'acquérir une infection zoonotique à H5N1 est le contact direct avec de la volaille infectée ou une exposition directe à celle-ci, même si le virus ne se transmet pas facilement à l'homme. La lutte contre le H5N1 parmi la volaille est indispensable pour réduire le risque d'infection humaine et prévenir ou réduire les graves pertes économiques causées par ces flambées. Compte tenu de la persistance du virus H5N1, un engagement à long terme des pays et une étroite coordination entre les autorités chargées de la santé humaine et de la santé animale s'imposent si l'on veut relever le défi (OMS, 2009)

## **1 Mode de surveillance de l'apparition d'une souche au potentiel pandémique par l'OMS**

Parce qu'il est impossible de prédire si une pandémie grippale va émerger ou non, les systèmes de surveillance ont une importance cruciale pour qu'une éventuelle pandémie soit détectée dès ses prémices (Rezza, 2004).

### **1-1 Définition d'une pandémie**

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

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

Les chercheurs ont identifié trois conditions pour qu'une pandémie puisse se déclencher (OMS, 2005a) :

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

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

### **1-2 Réseau de surveillance de la grippe**

L'OMS a développé, depuis 1947, un programme mondial de contrôle et de surveillance de la grippe qui vise à coordonner les actions globales et nationales, à centraliser et analyser les données recueillies afin de gérer les épidémies annuelles et de préparer une éventuelle pandémie. Le réseau de surveillance de la grippe de l'OMS est extrêmement développé. Ainsi, 135 institutions réparties dans 93 pays sont reconnues comme des centres de référence pour la grippe. L'activité principale de ce réseau est la compilation d'informations en vue de

la préparation annuelle d'un vaccin contre la grippe humaine adapté aux souches circulantes. Ces informations proviennent de l'analyse des isolats de virus influenza collectés dans les différents pays membres (OMS 2011a).

Ce réseau est également un système d'alerte précoce qui avertit les pays en cas d'émergence de nouvelles souches ayant un potentiel pandémique ou un degré de pathogénicité inhabituel. C'est dans ce cadre que les cas humains d'influenza aviaire sont recensés par l'OMS qui réalise l'analyse antigénique des isolats (Ferguson *et al.*, 2004).

### **1-3 Lacunes du système de détection précoce**

Le fonctionnement du réseau de surveillance de la grippe en tant que système d'alerte précoce connaît d'importantes lacunes qui nuisent à son efficacité. La plus importante de ces lacunes est le manque de coopération des pays dans lesquels des cas d'infection humaine par un virus influenza aviaire sont identifiés. Par ailleurs, les paramètres pris en compte par l'OMS pour détecter l'initiation d'une pandémie grippale sont discutés par certains experts.

#### **1-3-1 Insuffisance de coopération des pays membres**

De nombreux pays ne fournissent pas, aux laboratoires de l'OMS, les isolats viraux collectés sur leurs patients. Ceci a plusieurs conséquences : tout d'abord ces cas ne sont pas recensés par l'OMS et il est donc difficile d'estimer le nombre de cas d'infection humaine ; ensuite les données cliniques relatives à ces cas ne sont pas communiquées à l'OMS et il est donc difficile de caractériser les symptômes de l'infection ; enfin, et c'est certainement la conséquence la plus regrettable, les caractéristiques de la souche infectante et leur éventuelle évolution ne peuvent pas être établies, ce qui pourrait retarder la détection de l'émergence d'une souche au potentiel pandémique et qui pourrait faire perdre un temps précieux pour la mise au point d'un vaccin efficace contre cette souche (Normile et Enserink, 2004).

Pour expliquer cette tendance à la démobilité, on peut avancer qu'il y a sans doute eu, au fil du temps, une certaine banalisation des cas d'infection humaine pour la souche H5N1 dans les pays ayant recensé de nombreux cas et que l'importance de l'analyse virale de chaque souche aviaire transmise à l'homme n'est peut-être pas pleinement perçue par les équipes soignantes de ces pays (Dominguez, 2006).

Par ailleurs, lorsque les isolements réalisés chez les patients infectés par le virus H5N1 sont envoyés aux laboratoires de l'OMS, le délai de l'envoi est en règle générale bien trop long, souvent de l'ordre de plusieurs semaines. Le fait que toutes les souches ne soient pas envoyées à l'OMS et le manque de réactivité avec lequel les souches envoyées le sont, nuit

gravement à l'efficacité du système d'alerte précoce de l'OMS, ce qui pourrait avoir des conséquences absolument désastreuses si une souche ayant la capacité de se transmettre efficacement de personne à personne apparaissait (Dominguez, 2006).

### **1-3-2 Objet de la surveillance**

Actuellement, l'OMS recense le nombre de transmissions de virus influenza de l'oiseau à l'homme et le nombre de transmissions interhumaines probables ou confirmées. La confirmation d'un seul cas de transmission d'un virus influenza d'origine aviaire de personne à personne peut entraîner l'augmentation du niveau d'alerte pandémique, ce qui peut provoquer la mise en place de mesures lourdes et extrêmement coûteuses pour les pays affectés (Ferguson *et al.*, 2004). Or, de l'avis de certains experts (Ferguson *et al.*, 2004), la constatation d'un faible niveau de transmission d'un virus influenza de personne à personne n'est pas un événement clef à prendre en compte pour caractériser l'initiation d'une pandémie grippale.

## **2 Préparation à l'émergence potentielle d'une pandémie grippale**

En 2004, une souche H5N1 du virus a été médiatisée en raison de sa dangerosité et de sa transmissibilité à l'homme. À l'heure actuelle, on n'a observé que des transmissions d'oiseaux à hommes qui restent rares. Toutefois, l'OMS craint que le virus ne mute, créant ainsi une pandémie hautement mortelle. Les premières estimations optimistes évaluent à 7-8 millions de morts ; les estimations pessimistes à plusieurs centaines de millions. Ce virus reste actif chez les oiseaux, essentiellement en Asie du Sud-Est et le risque d'une pandémie est toujours présent. (Wikipedia, 2012).

L'approche globale de préparation à une pandémie doit comprendre (Lazzari et Stohr, 2004) :

- La mise en œuvre de mesures permettant de réduire le risque d'apparition d'une souche ayant les qualités nécessaires à l'initiation d'une pandémie, c'est-à-dire la maîtrise de la circulation virale chez l'animal et la réduction de l'exposition humaine aux virus aviaires.
- L'amélioration des systèmes d'alerte précoce qui passe par une meilleure implication des différents pays dans le réseau de l'OMS contre la grippe et peut-être par le développement de nouveaux indicateurs.
- L'amélioration des plans nationaux de réponse aux pandémies grippales et des capacités de réponse nationales.

## **2-1 Éléments à prendre en compte pour développer des stratégies de réponse à l'émergence d'une pandémie grippale**

Les plans de lutte contre les pandémies grippales doivent être élaborés en tenant compte des instruments de contrôle disponibles et des différentes étapes que l'on peut distinguer dans l'émergence d'une pandémie de grippe. Les outils thérapeutiques de contrôle d'une épidémie grippale sont les antiviraux et les vaccins (Dominguez, 2006).

La probabilité d'une pandémie grippale à H5N1 étant directement corrélée à la quantité de virus circulant chez les animaux, la FAO et l'OIE ont privilégié des politiques d'aide au renforcement des services vétérinaires des pays touchés (Coppalle, 2007).

### **A Outils médicaux**

#### **a) Antiviraux**

##### **a-1) Les différentes classes d'antiviraux disponibles**

Il existe 2 classes de médicaments antiviraux contre la grippe: les inhibiteurs des canaux ioniques transmembranaires (protéine M2) (amantadine, rimantadine) et les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir et plus récemment peramivir et laninamivir) (OMS, 2012a).

##### **a-1-1) Inhibiteurs de la protéine M2**

###### **a-1-1-1) Mode d'action**

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

###### **a-1-1-2) 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 de virus influenza de type A (Libbey, 1999).

### **a-1-1-3) Effets secondaires**

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

### **a-1-1-4) Apparition de résistances**

L'apparition de résistances aux inhibiteurs de la protéine M2 se fait rapidement (Delvallée, 2004). Chez l'homme, l'émergence de variants résistants s'observe en 2 à 5 jours chez environ 30% des patients traités par l'amantadine ou la rimantadine, dénotant la capacité des virus résistants à supplanter le virus influenza sauvage (Libbey, 1999).

Le séquençage du gène M des virus A (H1N1) et A (H3N2) a révélé que ceux qui ont été testés présentaient une substitution de la sérine en asparagine au niveau de l'acide aminé 31 (S31N) de la protéine M2 qui est connue pour conférer la résistance à l'amantadine et à la rimantadine (OMS, 2011b).

Au bilan, l'inefficacité des inhibiteurs de la protéine M2 sur les virus influenza 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).

## **a-1-2 Inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir)**

### **a-1-2-1 Mode d'action**

Les inhibiteurs de la neuraminidase (zanamivir et oseltamivir), sont des analogues de l'acide sialique. Ils bloquent la neuraminidase virale au niveau de son site de clivage et empêchent ainsi la dissémination des virions (Delvallée, 2004). Ils sont actifs sur les virus influenza 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).

### **a-1-2-2 Bénéfices thérapeutiques**

Chez l'homme, les inhibiteurs de la neuraminidase réduisent notablement la prolifération des virus influenza dans l'organisme (TranTinhHien, 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).

L'administration précoce et à grande échelle des inhibiteurs de la NA s'est accompagnée d'une réduction des hospitalisations et de la mortalité, en particulier pendant la pandémie de 2009 (OMS, 2012a).

L'OMS recommande d'utiliser des inhibiteurs de la neuraminidase en tant que traitement de première intention pour les patients nécessitant un traitement antiviral, dans la mesure où la plupart des virus circulant actuellement sont résistants aux inhibiteurs de la M2. Chez les individus à haut risque, les inhibiteurs de la NA doivent être administrés à un stade précoce de l'évolution de la maladie (OMS, 2012a).

#### **a-1-2-3 Effets secondaires**

Les inhibiteurs de la neuraminidase ont moins d'effets secondaires que l'amantadine et la rimantadine. Après commercialisation de l'oseltamivir (Tamiflu ND), l'analyse des données de pharmacovigilance a mis en évidence des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes (Ministère de la Santé, 2005). 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) (Ministère de la Santé, 2005).

#### **a-1-2-4 Apparition de résistances**

Parmi les inhibiteurs de la NA, l'oseltamivir est le plus largement utilisé, avec des données d'innocuité qui s'accumulent, notamment pour le traitement des jeunes enfants et des femmes enceintes (OMS 2012a).

L'utilisation prophylactique de ces médicaments ou le traitement des personnes immunodéprimées sont associés à un accroissement de la probabilité d'émergence d'une résistance aux antiviraux, d'où la nécessité d'une surveillance étroite (OMS, 2012a).

Plusieurs passages en culture cellulaire sont nécessaires pour générer des virus résistants au zanamivir ou à l'oseltamivir, contrairement à l'amantadine et la rimantadine (Saegerman *et al.*, 2004).

La grande majorité des virus grippaux A (H1N1) ont été sensibles à l'oseltamivir. Parmi le petit nombre de virus résistants à l'oseltamivir dépistés, la plupart étaient liés à l'utilisation de ce médicament à titre prophylactique ou thérapeutique. Toutefois, dans certains pays comme

les États-Unis, le Japon et le Royaume-Uni, et notamment dans un groupe de cas en Australie, on a constaté une augmentation du nombre de cas de résistance sans qu'il y ait eu d'exposition connue à l'oseltamivir. Dans tous ces cas, la résistance a été due à une substitution de l'histidine par la tyrosine au niveau de l'acide aminé 275 (H275Y) de la neuraminidase, des virus grippaux A (H1N1) (OMS, 2011b).

Au bilan, les inhibiteurs de la neuraminidase 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.

### **a-2 Efficacité des différentes classes d'antiviraux contre la souche H5N1**

Des études chez la souris ont montré l'efficacité du zanamivir (par inhalation) et de l'oseltamivir (par voie orale) dans la prévention et le traitement des infections expérimentales par les virus influenza H5N1 circulant en Asie. En revanche, le virus influenza H5N1 est résistant à l'amantadine et la rimantadine (ProMed-mail, 2005d).

L'oseltamivir serait l'antiviral de premier choix en réponse à une pandémie provoquée par le virus influenza H5N1 car il peut être administré par voie orale au contraire de l'autre antiviral efficace sur cette souche, le zanamivir (ProMed-mail, 2005e). L'OMS recommande, utilisé en traitement curatif, qu'il soit administré à raison de 75mg, deux fois par jour, pendant cinq jours et, utilisé en traitement préventif, qu'il soit administré pendant quatre à six semaines, à la dose de 75 mg par jour (Delvallée, 2004).

Cependant, un cas de résistance partielle du virus H5N1 à l'oseltamivir a été décrit chez un patient vietnamien. Or, le nombre de cas confirmés d'infections humaines étant très faible, l'apparition de résistances dans ce petit échantillon suggère que des souches résistantes pourraient émerger rapidement en cas d'utilisation massive de cet antiviral et fait craindre que la souche résistante devienne alors dominante et se propage de personne à personne, mettant fin aux espoirs d'endiguement de la grippe aviaire par l'oseltamivir (ProMed-mail, 2005e).

## **b) Vaccination**

### **Vaccins dirigé contre une souche pandémique**

Si une souche ayant un potentiel pandémique émergeait, il serait possible d'élaborer un vaccin contre cette souche afin d'en protéger les populations et de réduire la morbidité et la mortalité élevées qui s'associent normalement aux pandémies grippales mais, dans la mesure où on ne peut prévoir avec certitude qu'elle sera la prochaine souche pandémique, il est difficile de mettre au point un tel vaccin à l'avance (OMS, 2004d). Néanmoins, il faut environ six mois pour produire un vaccin contre un variant particulier de virus influenza, pour en tester l'innocuité et pour le distribuer massivement, ce qui est beaucoup trop long pour répondre à l'initiation d'une pandémie et qui rend nécessaire la mise au point d'un vaccin contre une éventuelle souche pandémique avant son apparition (Delvallée, 2004).

Les virus H5N1 sont diversifiés sur le plan génétique et antigénique, d'où la nécessité de mettre au point plusieurs virus vaccinaux candidats dans le cadre de la préparation à une pandémie.

La mise au point de virus vaccinaux candidats représentatifs, coordonnée par l'OMS, reste une composante essentielle de la stratégie mondiale de préparation à une pandémie grippale. La comparaison entre virus vaccinaux candidats sous l'angle de l'antigénicité et de la parenté avec les nouveaux virus émergents se poursuivent et l'OMS en rendra compte périodiquement (OMS, 2012c).

Actuellement, des vaccins sont fabriqués à partir de la souche H5N1. Ce vaccin, dit pré-pandémique, pourrait être utilisé pour vacciner les professionnels de santé en contact avec les personnes malades et les professionnels en contact avec un élevage atteint (Delliè, 2005)

Le stock vaccinal de l'OMS comprendra initialement 150 millions de doses de vaccin anti-H5N1 à utiliser selon les conseils d'experts, y compris le Groupe scientifique consultatif d'experts. A titre indicatif :

i) 50 millions de doses à utiliser dans les pays touchés en fonction des risques pour la santé publique et des besoins pour aider à endiguer la ou les premières flambées marquant le début d'une pandémie ;

ii) 100 millions de doses à distribuer, dès le début d'une pandémie, aux pays en développement qui n'ont pas de vaccin anti-H5N1 ou qui n'y ont pas accès, en fonction du nombre d'habitants, lesdits pays ayant à en déterminer l'utilisation (OMS, 2012c).

## B Étapes d'émergence d'une pandémie grippale

L'OMS a instamment invité les États membres à élaborer et à mettre en œuvre des plans nationaux de préparation aux pandémies grippales (OMS, 2005b). Pour cela, elle a édité, en 1999, un guide de préparation des plans de lutte nationaux contre les pandémies grippales sur lesquels les différents États peuvent s'appuyer pour élaborer leur stratégie de réponse et l'adapter à leurs spécificités et leurs capacités nationales. Parce que l'émergence d'une pandémie grippale peut se faire par différentes étapes qui exigeront chacune une réponse différente (OMS, 2005b), le plan de l'OMS définit différentes phases et différents niveaux d'alerte pandémique (tableau 6).

Tableau 6 : description des phases de pandémie et principe mesures par phase (oms,2009)

	Probabilité estimée d'une pandémie	Description	Principales mesures dans les pays touchés	Principales mesures dans les pays non encore touchés
Phase 1	Incertaine	Aucun cas d'infection chez l'homme due à un virus circulant chez les animaux n'a été signalé.	Élaboration, mise en œuvre, essai et harmonisation des plans nationaux de préparation et d'action en cas de pandémie de grippe, avec les plans nationaux de préparation et d'intervention d'urgence.	
Phase 2		Un virus grippal animal circulant chez des animaux domestiques ou sauvages a provoqué des infections chez l'homme et est de ce fait considéré comme constituant une menace potentielle de pandémie.		
Phase 3		Un virus grippal réassorti animal ou animal-humain a été à l'origine de cas sporadiques ou de petits groupes de cas de grippe dans la population, mais n'a pas entraîné de transmission interhumaine suffisamment efficace pour maintenir les flambées à l'échelon communautaire.		
Phase 4	Moyenne à élevée	La transmission interhumaine d'un virus grippal réassorti animal ou animal-humain capable de provoquer des flambées à l'échelon communautaire a été vérifiée.	Endiguement rapide.	Préparation de la riposte à la pandémie.
Phase 5	Élevée à certaine	Le même virus a provoqué des flambées soutenues à l'échelon communautaire dans au moins deux pays d'une région de l'OMS.	Riposte à la pandémie : chaque pays doit mettre en œuvre	Être prêt pour une riposte imminente.

Phase 6	Pandémie en cours	Outre les critères définis pour la phase 5, le même virus a provoqué des flambées soutenues à l'échelon communautaire dans au moins un pays d'une autre région de l'OMS.	les mesures précisées dans son plan national.	
Période suivant le pic de la pandémie		Le nombre de cas de grippe pandémique a chuté en dessous de celui du pic dans la plupart des pays exerçant une surveillance adéquate.	-Évaluation de la riposte ; remise en état ; préparation à une éventuelle deuxième vague.	
Nouvelle vague éventuelle		L'activité de la grippe pandémique augmente à nouveau dans la plupart des pays exerçant une surveillance adéquate.	Riposte	
Période post-pandémique		L'activité grippale a retrouvé les niveaux normalement observés pour la grippe saisonnière dans la plupart des pays exerçant une surveillance adéquate.	Évaluation de la riposte ; révision des plans ; remise en état.	

## 1 Utilisations possibles des différents outils aux différentes phases d'alerte pandémique

Tableau 7 : Usage possible des différentes mesures sanitaires aux différentes phases d'alerte pandémique.

Caractéristiques de la transmissibilité virale	Stratégies d'utilisation des différentes mesures non médicales
Épizootie d'HPAI sans cas d'infection humaine	Mesures d'hygiène et port d'équipements de protection individuelle par le personnel de santé animale prenant en charge les foyers d'épizootie
Cas d'infection humaine mais sans transmission interhumaine	Mesures d'hygiène et port d'équipements de protection individuelle par le personnel de santé animale prenant en charge les foyers d'épizootie et le personnel soignant prenant en charge des cas suspects
Transmission interhumaine limitée	Idem + quarantaine des contacts, isolement des cas, restriction des mouvements de personnes et des regroupements sociaux
Pandémie déclarée	Mesures d'hygiène, utilisation d'équipements de protection individuelle dans les groupes prioritaires, restriction des mouvements de personnes et des regroupements sociaux

Tableau 8 : Usage possible des antiviraux aux différentes phases d'alerte pandémique.

Caractéristiques de la transmissibilité virale	Stratégies d'utilisation des antiviraux
Epizootie d'HPAI sans cas d'infection humaine	possibilité d'un usage prophylactique chez les personnes à risque (personnel de santé animale prenant en charge des foyers d'épizootie et soignants prenant en charge de cas suspects) en fonction des caractéristiques de l'épizootie et du risque particulier de réassortiment lié au type d'élevage contaminé
Cas d'infection humaine mais sans transmission interhumaine	usage prophylactique chez les personnes à risque (personnel de santé animale prenant en charge des foyers d'épizootie et soignants prenant en charge de cas suspects), traitement curatif des cas
Transmission interhumaine limitée	Idem + usage prophylactique chez les contacts ou toutes les personnes de la communauté
Pandémie déclarée	usage prophylactique dans les groupes prioritaires

Tableau 9 : Usage possible des différents vaccins aux différentes phases d'alerte pandémique.

Caractéristiques de la transmissibilité virale	Stratégies d'utilisation des différents vaccins
Épizootie d'HPAI sans cas d'infection humaine	Vaccination par le vaccin saisonnier trivalent du personnel de santé animale prenant en charge des foyers d'épizootie
Cas d'infection humaine sans transmission interhumaine	Vaccination par le vaccin saisonnier des personnes à risque (personnel de santé animale prenant en charge des foyers d'épizootie et soignants exposés à la prise en charge de cas suspects)
Transmission interhumaine limitée	Idem + vaccination par le vaccin précurseur du personnel exposé (personnel de santé animale prenant en charge des foyers d'épizootie et soignants exposés à la prise en charge de cas suspects) + vaccination par le nouveau vaccin, dès sa disponibilité, du même personnel exposé
Pandémie déclarée	Vaccination par le vaccin précurseur des groupes prioritaires dans les limites des disponibilités vaccinales + vaccination par le nouveau vaccin, dès sa disponibilité, des mêmes groupes prioritaires, dans la limite des disponibilités vaccinales

### ***La grippe aviaire en Algérie***

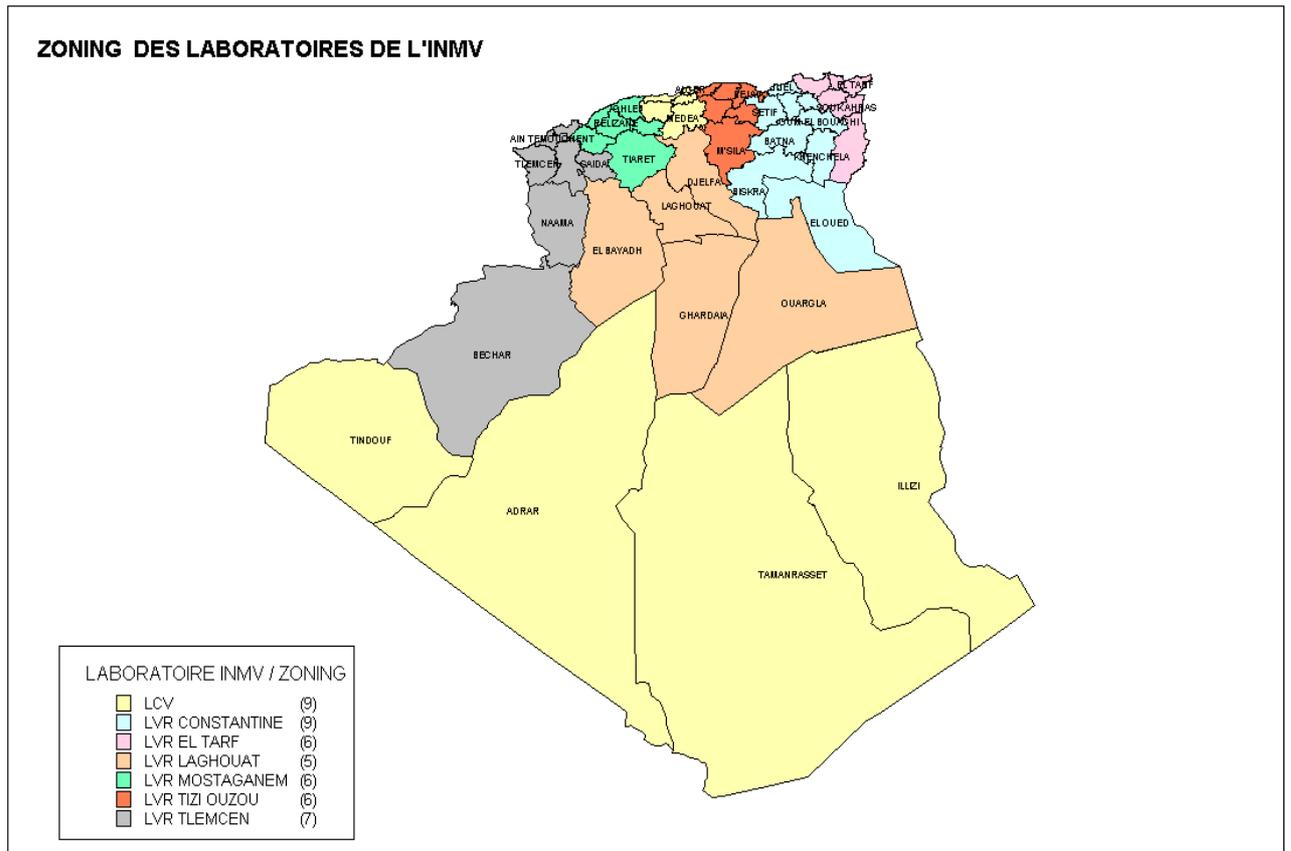
Dès l'apparition de la grippe aviaire dans les certains pays dans le monde, l'Algérie a adopté une série de mesures préventives et a débloqué des enveloppes financières pour la lutte contre cette pathologie, à savoir :

- Interdiction de toute importation d'intrants avicoles ou de produits d'origine aviaire, à partir de pays atteints.
- Obligation de confinement et interdiction de toute vente de volailles vivantes ou abattues, à l'air libre.
- Sensibilisation des voyageurs se rendant dans les régions infectées.
- Suspension des importations d'oiseaux d'ornement de toute origine.
- Mise en place d'une commission de veille et de suivi de l'évolution de la grippe aviaire par décision ministérielle.
- Tout produit à base de viande blanche est soumis au régime de la dérogation sanitaire.
- Evaluation financière, préparation à une nouvelle introduction de la maladie.
- Mise en place de cellules de veille à l'échelle wilaya.
- Diffusion aux DSA-IVW-DG forêts et DG INMV d'une fiche technique sur la grippe aviaire.
- Communication à l'ensemble des IVW du protocole de prélèvement en cas de forte suspicion (mortalité et /ou signes nerveux et respiratoires).
- INMV : journées d'information et modalités de prélèvements au niveau des 4 laboratoires.
- Mise en place d'une surveillance active dans les zones humides.
- Renforcement de la sensibilisation et appel à la vigilance à l'attention de nombreux partenaires : DG des forêts, NA, MICL, MC, Douanes, Transport.
- Elaboration et adoption d'un plan d'intervention d'urgence.
- Installation par décret exécutif d'une Commission nationale et de Commissions de wilaya.
- Réalisation d'exercices de simulation de grippe aviaire au niveau des wilayas.

En matière de diagnostic, les laboratoires de diagnostic de maladies relèvent principalement de l'Institut National de Médecine Vétérinaire (INMV) qui peut, en cas de nécessité, s'appuyer sur d'autres laboratoires sous tutelle d'autres ministères tels que l'Institut Pasteur d'Algérie et certains laboratoires privés (DSV, 2012).

Figure n 5 : zoning des laboratoires de l'INMV (INMV, 2012).

## ZONING DES LABORATOIRES DE L'INMV



L'Institut National de Médecine Vétérinaire et ses 7 laboratoires vétérinaires (6 laboratoires vétérinaires régionaux et un laboratoire central) sont répartis à travers le territoire national, soit Alger, Tlemcen, Mostaganem, Laghouat, Tizi-Ouzou, Constantine et El Tarf, constituent une structure d'appui des services de santé animale. Leur mission principale est le diagnostic des maladies animales et l'appui aux programmes nationaux d'éradication des maladies animales. En effet, 6.673 prélèvements ont été effectués sur des oiseaux, et surtout dans les zones humides, durant la période allant du mois d'octobre 2005 au 31 octobre 2010. Tous les résultats se sont révélés négatifs au virus de la grippe aviaire (INMV, 2012).

## Conclusion

Une circulation ancienne du virus influenza H5N1 hautement pathogène, 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, a résulté, au cours de l'hiver 2003, en l'apparition d'une épizootie d'influenza aviaire dans toute l'Asie du Sud-Est. La maladie s'est rapidement propagée vers le nord en été 2005. Ce virus a fait son apparition sur le continent européen durant l'hiver 2005-2006 et l'Afrique en 2007.

L'avifaune sauvage a été durement touchée, des pertes importantes ont également été enregistrées chez les volailles domestiques. Ses conséquences sur le secteur de l'élevage des volailles et des économies nationales ont été lourdes pour chacun des pays affectés, et véritablement désastreuses pour certains. Des cas de transmission de l'influenzavirus en cause à l'homme, souvent fatals, ont été identifiés.

La plupart des pays sont soumis à des niveaux de risque similaires concernant l'introduction du virus dans la faune sauvage.

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.

Même si une contamination des volailles à partir de la faune sauvage est toujours envisageable malgré des mesures de biosécurité, il paraît possible d'empêcher la diffusion de la maladie vers d'autres élevages.

L'objectif de la réponse sanitaire doit rester de la contrôler dans les pays infectés et d'éviter sa propagation éventuelle à d'autres régions. Pour cela, il semble souhaitable que les pays n'étant pas parvenus à maîtriser l'épizootie par une stratégie de lutte sanitaire adoptent rapidement une stratégie de lutte vaccinale. Cette mesure sera non seulement favorable à la maîtrise de la circulation virale, mais elle sera également bénéfique du point de vue de la protection de la santé animale et humaine et du point de vue économique. Cependant, sa mise en œuvre correcte nécessitera un soutien fort, notamment financier.

Par ailleurs, une des leçons clef qui doit être tirée du retard à la détection de l'épizootie dans certains pays est l'importance pour chaque pays de disposer des capacités cliniques,

scientifiques et techniques permettant l'identification de l'émergence d'une maladie infectieuse et des connaissances nécessaires pour la combattre. En revanche, la réforme des pratiques traditionnelles d'élevage et de commercialisation des volailles, mesure indispensable à l'amélioration des possibilités de prévention et de gestion des épizooties futures, semble difficilement conductible à court ou moyen terme en raison des obstacles sociaux auxquels elle se heurterait.

Néanmoins, ceci ne doit pas conduire à négliger la menace pour la santé humaine représentée par la souche en cause car le risque d'initiation d'une pandémie grippale, en liaison avec un possible réassortiment viral entre la souche aviaire H5N1 et une souche grippale humaine restera tant que la circulation virale persistera. Cette situation justifie la préparation internationale à une éventualité pandémique, notamment le développement d'un vaccin précurseur, la mise à disposition d'antiviraux et la finalisation des plans de lutte et de leur mise en œuvre opérationnelle.

AFSSA. (2006) Avis de l'AFSSA sur le rôle des espèces réceptives dans la circulation du virus Influenza H5N1 HP et sur le risque qu'elles représentent pour l'homme ou les animaux. Saisine n°2006-SA-0134  
In : Site de l'AFSSA, le point sur l'IA. [en-ligne], Maisons-Alfort : AFSSA  
[<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/36443-39370.pdf>].

ALEXANDER DJ. (1993) Orthomyxovirus infection. In : MCFERRAN J.B. and MCNULTY M.S, editors.  
Virus infection of vertebrates 4, HORZINEK MC. Amsterdam : Elsevier science publishers 287-317.

ALEXANDER DJ. (2007) An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine* 25, 5637-5644.

ANONYME. (2000) bien connaitre le virus. <http://jvdb.chez.Tiscali.fr/virus.htm>.

ANONYME. (2004a) Que fait un phoque quand il éternue. *Lancet*. 363 (N°9404).

ANONYME. (2004b) Les phoques de la mer Caspienne atteints d'un virus que l'on pensait disparu. In :  
Faune aquatique. [en-ligne], Petit Surfeur. net  
[[http://www.petitsurfeur.net/modules.php?name=News&new\\_topic=25](http://www.petitsurfeur.net/modules.php?name=News&new_topic=25)].

ANONYME. (2004c) Bulletin du RCSA, Hiver 2004, 9<sup>e</sup> édition. [www.CAHNet.ORG](http://www.CAHNet.ORG) comment faire face  
à la menace d'une pandémie de grippe aviaire  
[http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_GIP\\_06\\_8-FR.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_GIP_06_8-FR.pdf)

ANONYME. (2006) supplément technique n 97 a la dépêche vétérinaire du 24 décembre 2005 au 06  
janvier 2006.

BAIGENTSJ and McCAULY JW. (2001) «Glycosylation of haemagglutinin and stalk-length of  
neuraminidase combine to regulate the growth of avian influenza viruses in tissue culture » *Virus Res*  
79(1-2) : 177-85.

BANKS J, SPEIDEL ES, MOOR E, PLORIGHT L, PICCIRILO A, CAPUA I, CORDIOLI P, FIORETTI A and  
ALEXANDER DJ. (2001) « Changes in the haemagglutinin and the neuraminidase genes prior to the  
emergence of highly pathogenic H7N1 avian influenza viruses in Italy » *Archives of virology* 146(5) :  
963-973.

BEBY-DEFAUX A, GIRAUDEAU G, BOUGUERMOUH S, AGIUS G. (2003) La grippe humaine : aspects  
virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. *Méd. Mal. Inf.* 33, 134-142.

## BIBLIOGRAPHIE

BRUGÈRE-PICOUX J, KODJO A. (2007) Le diagnostic différentiel de l'influenza aviaire. In : Diagnostic  
différentiel de l'influenza aviaire. *Influenza Aviaire, actualités vétérinaires, ENVA*, Maisons-Alfort.  
Maisons-Alfort : Chaire de pathologie médicale du bétail, 111-120.

BRUGÈRE-PICOUX J. (2005) Le point sur l'IA, *Dépêche vét.* (Dépêche technique suppl. n° 97), 27p.

BRUGÈRE-PICOUX J. (2007) L'IA à virus HP. In : Site de l'académie vétérinaire de France [en-ligne]  
Paris : Académie vétérinaire [<http://academieveterinaire.free.fr/fiche/influenza.html>].

- BUONAGURIO, D. A., NAKADA, S., DESSELBERGER, U., KRUSTAL, and, P. (1985) Noncumulative sequence changes in the hemagglutinin genes of influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 348(9031), 901-2
- CAPUA H, DENNIS J, ALEXANDER D.J. (2004) Avian Influenza : recent developments. *Avi. Path.*, 33, (4), 393-404.
- CAPUA H, MARANGON S. (2003) La vaccination en tant qu'outil utilisable contre l'influenza aviaire. In : 71ème Session Générale de l'organisation mondiale de la santé animale. [en-ligne], OIE.int [http://www.oie.int/download/71SG\_2003/F\_71%20SG\_12\_CS3E.pdf].
- CAPUA I, MARANGON S. (2007) Control and prevention of avian influenza in an evolving scenario *Vaccine*, 25, 5645-5652.
- CLAUDE HANNOUN. (2009) « la grippe, ennemie intime » 270.
- COMMISSION EUROPÉENNE. (2006) Décision de la Commission du 27 mars 2006 relative à certaines mesures de protection touchant les importations en provenance de Bulgarie comptetenu de la présence de l'IAHP dans ce pays tiers, JOUE, 2006/247/CE.
- COPPALLE J. (2007) Quand les poules auront des dents... Essai sur l'imaginaire et les enjeux de la grippe aviaire. Soumis à publication.
- DE JONG D, HIEN T. (2006) Avian influenza A (H5N1) *J. Clin.Virol.* 35, 2-13.
- DELVALLEE T. (2004) La grippe aviaire et sa transmission chez l'homme. In : grippe aviaire-synthèse documentaire. [en-ligne], CNRS-Institut de l'Information Scientifique et Technique [http://breves.inist.fr/Dossier/dossier.html].
- DELVALLÉE T. (2006) Actualités sur la grippe aviaire et sa transmission chez l'homme. In : Site du CNRS et de l'INIST, la grippe aviaire et l'homme, le dossier de synthèse. [en-ligne], [http://grippeaviaire.veille.inist.fr/SyntheseGAMai%202006.pdf].
- DESHPANDE KL, NAEVE CW and WEBSTER RG. (1985) « The neuraminidases of the virulent and avirulent A/chicken/Pennsylvania/83 (H5N1) influenza viruses : sequence and virology » *J. Virol.* 49(1) : 49-60.
- DOMINGUEZ M. (2006) Influenza aviaire hautement pathogène à H5N1 : bilan en Asie du Sud-Est au 31 mars 2005. Thèse Méd. Vét., Alfort, n°18.
- DSV. (2012) DIRECTION DES SERVICES VETERINAIRE.
- EBRAHIM G. J. (2004) Avian Flu and Influenza Pandemics in Human Populations. *J. Trop. Pediatr.*, 50, (4), 192-4.
- ELLIS T, LEUNG C, CHOW M, BISSETT L, WONG W, GUAN Y, et al. (2004) Vaccination of chickens against H5N1 avian influenza in the face of outbreak interrupts virus transmission. *Av. Path.*, 33,(4), 405-412.

- ENGLUND L. (2000) Studies on Influenza Viruses H10N4 and H10N7 of Avian Origin in Mink. *Vet. Microb.* 74: 101-107.
- 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 aviaires. In : AFSSA, publications, éditions. [en-ligne], AFSSA [<http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/rapportinfluenza.pdf>].
- FAO AIDE NEWS. (2004a) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°26. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2004b) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°3. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2004d) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°23. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2004e) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°22. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2004f) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°7. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2005a) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°28. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO AIDE NEWS. (2005b) Update on the Avian Influenza Situation, Issue n°27. In : EMPRES, Animal Disease Component, Avian Influenza Latest. [en-ligne], FAO.org [[http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e\\_tadAVI.htm](http://www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EMPRES/tadinfo/e_tadAVI.htm)].
- FAO ANIMAL HEALTH SPECIAL REPORT. (2005) Birdflu : FAO sends experts to North Korea. In : FAO, Animal health special report, avian influenza. [en-ligne], [[http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/en/health/diseases-cards/special\\_avian.html](http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/en/health/diseases-cards/special_avian.html)].
- FAO EMERGENCY PREVENTION SYSTEM. (2004) Special Issue Avian Influenza. *EMPRES Transboundary Animal Dis. Bul.* 25, 55p.
- FAO NEWS ROOM. (2004c) Avian Influenza : High geographic concentration of animals may have favoured the spread of avian flu. In : FAO, newsroom, focus on the issues, 2004. [en-ligne], FAO.org.
- FERGUSON N, FRASER C, DONNELLY C, GHANI A, ANDERSON R. (2004) Public health risk from the avian H5N1 Influenza Epidemic. *Science*, 304: 968-969.
- FORMOSA S. (2004) Episodes de grippe aviaire à Hong Kong en 1997 et 1999 : Conséquences épidémiologiques. Thèse Méd. Vét., Toulouse, n° 42, 96p.

- FOUCHIER R, MUNSTER V, WALLENSTEN A. (2005) Characterization of a novel Influenza A virus Hemagglutinin subtype (H16) obtained from Black-Headed Gulls. *Jour. Virol.*, 79 : 2814-22.
- GANIÈRE J.-P. et al. (2005) Maladies réputées contagieuses et maladies à déclaration obligatoire des oiseaux, Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Écoles vétérinaires françaises, Lyon : Mérial, 26 p.
- GEIG. (2007) L'impact médico-économique de la grippe In : Site du GEIG, Question/Réponses, [en-ligne], Lyon : GEIG [[http://www.grippegeig.com/pages\\_web/memo.htm](http://www.grippegeig.com/pages_web/memo.htm)].
- GROG (2004) Virus grippal : une carte d'identité complexe. In : Informations- Documents- Grippe et autres infections respiratoires aiguës. [en-ligne], Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe [<http://www.grog.org/documents/cartevirus.pdf>].
- GUILLERI M. (2005) Grippe aviaire une crise majeure à redouter. In : dossiers sensibles. [en-ligne], MGVM Consultants [<http://www.gestiondecrise.com/dossiers.php?id=24>].
- HALVSON, DA. (2002) *Avian Pathol*, 31, 5 Halvorson, DA, *Avian Pathol*, 2002, 31, 5.
- HORIMOTO T, KAWAOKA Y. (1994) Reverse Genetics Provides Direct Evidence for a Correlation of Hemagglutinin Cleavability and Virulence of an Avian Influenza A Virus. *Jour. Virol.* 68, 3120-3128
- INMV. (2012) INSTITUT NATIONAL DE MEDECINE VETERINAIRE.
- ISAACS D, DWYER D, HAMPSON A. (2004) Avian Influenza and planning for pandemics. *Med. Jour. Aust.*, 181, (2): 62-63.
- ITO T, KAWAOKA Y, NOMURA A, OTSUKI K. (1999) Receptor Specificity of Influenza A Viruses from Sea Mammals Correlates with Lung Sialyloligosaccharides in These Animals. *J. Vet. Med. Sci.*, 61, (8) : 955-958.
- JESTIN V, MANUGUERRA J. C, ETERADOSSI N. (2003) Risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaries. *Bul. Epidemio. AFSSA.*, 11, 1-2.
- JESTIN V, PICAULT JP. (2006) Influenza aviaire, monographie. In : BOISSELEAU D, DIALLO A, GOFFETTE R, GOURREAU JM, JESTIN V, LE POTIER MF et al. Guide pratique de diagnostic et de gestion des épizooties, [cd-rom], DGAL, Sous-direction SPA, Bureau SA. Paris : DGAL.
- KAISER. (2003) Principale maladie parasitaire et infectieuses du bétail, ED TEC, pp323-334.
- KALETA EF, HERGARTEN G, YILMAZ A. (2005) Avian influenza A viruses in birds – an ecological, ornithological and virological view. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 112, 448-456.
- KATZ J.M. (2003) The Impact of Avian Influenza Virus on Public Health. *Avi. Dis.*, 47, 914- 920.
- KAYE D, PRINGLE C.R. (2005) Avian Influenza Viruses and their Implication for Human Health. *Clinic. Infect. Dis.*, 40, (1), 108-12.
- LAZZARI S, STOHR K. (2004) Avian Influenza and influenza pandemics. *Bul. of the WHO*, 82, (4), 242.

LE BACLE C, DUCLOVEL-PAME N, DURAND E. (2006) Influenza aviaire, grippe aviaire et menace de pandémie : un nouvel enjeu en santé au travail. In : Site de l'INRS, documents pour le médecin du travail n°106, dossier médico-technique [en-ligne] Paris : INRS [<http://www.inrs.fr/htm/tc107.pdf>].

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

LVOV D.K, ZDANOV V.M, SAZONOV A. (1978) Comparaison of influenza viruses isolated from man and from whales. *Bull. WHO*, 56, (6), 923-930.

MANUGUERRA J.C, DUBREUIL G, BENET J.J. (1995) Les gripes. In : Département des sciences de la vie, Zoonoses, Maladie d'origine virale, Les gripes. [en-ligne], CNRS [<http://www.cnrs.fr/SDV/Dept/gripes.pdf>].

MARC DELLIERE. (2005) gripes et grippe aviaire, p 83.

MCKENZIE I. (2005) L'influenza aviaire, In : RAIZO, Avertissement vétérinaire [en-ligne] n°39, 4p. [<http://www.mapaq.gouv.qc.ca/NR/rdonlyres/17E09240-062B-4394-B4FA-1D613EDD2B1C/0/influenzaaviaireAvertissementveterinaire.pdf>].

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS. (2006) Grippe aviaire : formation, information, communication, kit à l'usage des professionnels de santé [cd-rom], Paris : Cabinet du MSS.

MINISTERE DE LA SANTE. (2005) Doctrine d'utilisation des antiviraux. In : dossiers- grippe-préparation à une pandémie grippale-fiches techniques. [en-ligne], Ministère de la Santé [[http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/grippe/pandemiegrippale\\_fiches/doctrine\\_antiviraux.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/grippe/pandemiegrippale_fiches/doctrine_antiviraux.pdf)].

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

NORMILE D, ENSERINK M. (2004) Avian influenza makes a comeback, reviving pandemic worries. *Science*, 305: 321.

NORMILE D. (2004) Vaccinating birds may help to curtail virus's spread. *Science*, 306 : 398-399.

OIE. (2002) IAHP (peste aviaire) In : *Maladies animales, Recueil de données par maladies, IA, fiche technique*. [en-ligne], Paris : OIE [[http://www.oie.int/fr/maladies/fiches/f\\_a150.htm](http://www.oie.int/fr/maladies/fiches/f_a150.htm)].

OIE. (2005a) Influenza aviaire hautement pathogène fiche technique. In : *maladies animales, recueil de données par maladie*. [en-ligne], oie.int [[http://www.oie.int/fr/maladies/fiches/f\\_A150.htm](http://www.oie.int/fr/maladies/fiches/f_A150.htm)].

OIE. (2005b) Point sur la situation de l'influenza aviaire chez les animaux en Asie (Type H5). In : *OIE, maladies animales, influenza aviaire hautement pathogène, Thaïlande*. [en-ligne], OIE.int [[http://www.oie.int/download/AVIAN%20INFLUENZA/f\\_AI-Asia.htm](http://www.oie.int/download/AVIAN%20INFLUENZA/f_AI-Asia.htm)].

OLSEN B, MUNSTER V, WALLENSTEN A, WALDENSTRÖM J, OSTERHAUS A, FOUCHIER R. (2006) Global Patterns of Influenza A Virus in Wild Birds. *Science* 312, 384-388.

OMS (2003) La grippe, aide-mémoire n°211 In : Site de l'OMS, Centre des médias, aides mémoires, [en-ligne], Genève : OMS, [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>].

OMS. (2004a) Grippe aviaire : le point sur les risques de transmission du H5N1 à l'homme suite aux rapports récents. *Week. Epidemio. Rec.*, 29, 265-269.

OMS. (2004b) Grippe aviaire A (H5N1)-Situation en Asie (volailles) au 2 mars 2004 : nécessité d'une action sur le long terme, comparaison avec les flambées précédentes. *Week. Epidemio. Rec.*, 10, 96-99.

OMS. (2004c) La Grippe aviaire : foire aux questions. *Week. Epidemio. Rec.* 8, 77-84.

OMS. (2004d) Grippe aviaire, Thaïlande. *Week. Epidemio. Rec.*, 79, 377-378.

OMS. (2005a) Dix choses qu'il faut savoir sur la grippe pandémique, In : Site de l'OMS, alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie. [en-ligne], Genève : OMS. [<http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic10things/fr/index.html>].

OMS. (2005b) Pandémie de grippe : préparation et action rapport du secrétariat. In : Documentation EB-WHA. [en-ligne], who.int [[http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB115/B115\\_44-fr.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB115/B115_44-fr.pdf)].

OMS. (2006a) Additional two million treatment courses of oseltamivir donated to WHO to help countries which cannot afford the treatment. OMS Media Center. 17 janvier.

OMS. (2006b) Avian influenza (« birdflu »), factsheet, In : Site de l'OMS, Avian influenza, General information. [en-ligne], Genève : OMS. [[http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian\\_influenza/en/#role](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/#role)].

OMS. (2009) préparation et action en cas de grippe pandémique.

OMS. (2011a) *Week. Epidemio. Rec.*, 86, 161–172 <http://www.who.int/wer>.

OMS. (2011b) *Week. Epidemio. Rec.*, 86, 457–468 <http://www.who.int/wer>.

OMS. (2012) Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS : Cadre de préparation en cas de grippe pandémique pour l'échange des virus grippaux et l'accès aux vaccins et autres avantages. ISBN 978 92 4 250308 1 (Classification NLM: WC 515).

OMS. (2012a) *Week. Epidemio. Rec.*, 87, 461–476 <http://www.who.int/wer>.

OMS. (2012b) *Week. Epidemio. Rec.*, 87, 389–400 <http://www.who.int/wer>.

OMS. (2012c) *Week. Epidemio. Rec.*, 87, 401–412 <http://www.who.int/wer>.

OSTERHAUS A, RIMMELZWAAN G, MARTINA B, BESTEBROER T, FOUCHIER R. (2000) Influenza B Virus in Seals. *Science*, 288 : 1051-1053.

PARKER J, PLOWRIGHT W. (1968) Evidence of Infection with Influenza Viruses in Migratory Waterfowl. *Nature.*, 219, 523-525.

PEIRIS JSM, DE JONG MD, GUAN Y. (2007) Avian Influenza Virus (H5N1): a Threat to Human Health. *Clin Microbiol Rev.* 20 (2) 2243-267.

- ProMED-mail. (2005a) Avian influenza, poultry - China: antiviral treatment. In : 21 juin, 20050621.1740 [en-ligne], ProMED-mail [<http://www.promedmail.org>].
- ProMED-mail. (2005b) Avian influenza, Poultry Vaccines : areview. In : 07 mars, 20050307.0680. [en-ligne], ProMED-mail [<http://www.promedmail.org>] (consultée le 08 mars 2005).
- ProMED-mail. (2005c) Avian influenza – easternasia (18) : Vietnam. In : 08 février, 20050208.0426. [en-ligne], ProMED-mail [<http://www.promedmail.org>].
- ProMED-mail. (2005d) Avian influenza, human - East Asia (93): CDC advice. In : 22 juin, 20050622.1744 [en-ligne], ProMED-mail [<http://www.promedmail.org>].
- ProMED-mail. (2005e) Avian influenza, human - East Asia (81). In : 14 mai, 20050522.1415 [en-ligne], ProMED-mail [<http://www.promedmail.org>].
- PUZELLI S, DI TRANI L, FABIANI C, CAMPITELLI L, DE MARCO MA, CAPUA I, et al. (2005) Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J. Infect. Dis.* 8, 1318-22.
- QUINTON J.F. (2003) Nouveaux animaux de compagnie : petits mammifères. 1st Ed. Masson, 221p.
- REZZA G. (2004) Avian influenza : a human pandemic threat. *Jour. of Epidemio. and Com. Health.*, 58, (10), 807-808.
- RIDGWAY S. (1979) Reported Causes of Death of Captive Killer Whales. *Jour. Wildlife. Dis.*, 15 : 99-103.
- 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.
- SALUZZO JEAN-FRANCOIS et CATHERINE- L. (2006) « Grippe aviaire Somme nous prêts ? » 65-71 (janvier 2006).
- SCHEIBLAUER H, KENDAL A, ROTT R. (1995) Pathogenicity of influenza A/Seal/Mass/1/80 virus mutants for mammalian species. *Arch. Virol.*, 140: 341-348.
- SHARP J, BROOM D, CLOUGH H, CROSTA L, DORRESTEIN G, KALETA E. (2006) Scientific Report on Animal health and welfare risks associated with the import of wild birds other than poultry into the European Union. Annex to the EFSA Journal [en-ligne] 410, 1-55, [[http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/ahaw/ahaw\\_opinions/ej410\\_captive\\_birds.Par.0001.File.dat/ahaw\\_report\\_captivebirds\\_en.pdf](http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/ahaw/ahaw_opinions/ej410_captive_birds.Par.0001.File.dat/ahaw_report_captivebirds_en.pdf)].
- SHENGQIANG L, ORLICH M, ROTT R. (1990) Generation of Seal Influenza Virus Variants Pathogenic for Chickens, because of Hemagglutinin Cleavage Site Changes. *Jour. Virol.*, 64, (7), 3297-3303.
- SHINYA K, HAMM S, HATTA M, ITO T and KAWAOKA Y. (2004) PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency. But not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice. « *virology* 320(2) : 258-66.

- STALLKNECHT D.E, SHANE S.M, ZWANK P.J, SENNE D, KEARNEY M. (1989) Avian Influenza viruses from Migratory and Resident Ducks of Coastal Louisiana. *Avi. Dis.*, 34, (98), 398-405.
- STEGEMAN A, BOUMA A, ELBERS A, De JONG M, NODELIJK, KOCH G.(2004) Avian Influenza A Virus (H7N7) Epidemics in the Netherlands in 2003 : Course of the Epidemic and Effectiveness of Control Measures. *Jour. Infect. Dis.*, 190 (12) 2088-2095.
- STURM-RAMIREZ K, ELLIS T, BOUSFIELD B, BISSETT L, DYRTING K, REHG J, et al. (2004) Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *J. Virol.* 78, 4892-4901.
- SUAREZ DL. (2000) Evolution of avian influenza viruses. *Vet. Microbiol.* 74, 15-27.
- SWAYNE DE ET HALVERSON DA. (2003) Influenza. In : Saif YM, Barnes HJ, Glisson JR, Fadly AM, Macdougald LR, editors. *Diseases of poultry*. 11th ed. Iowa State University Press, 135-160.
- THIERMANN A, VALDER WA, MACDIARMID SC, HASSAN A, PANIN A, HARGREAVES S. (2006) Avian influenza. In : *Terrestrial animal health code*. 15th ed. Paris : OIE. 302-310.
- THIRY E, ZICOLA A, ADDIE D, EGBERINK H, HARTMANN K, LUTZ H, et al. (2007) Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in cats and other carnivores. *Vet Microbiol.* 122 25-31.
- TOMA B, DUFOUR B, SANAA M, BENET J.J, SHAW A, MOUTOU F, et al. (2004) Les armes disponibles In : *Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures*. 2ème éd. 339-409.
- 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.
- UNGCHUSAK K, AUEWARAKUL P, DOWELL S, KITPHATI R, AUWANIT W, PUTHAVATHANA P, et al. (2005) Probable person to person transmission of avian influenza H5N1. *N.Eng. Jour. Med.*, 352, (4) : 333-340.
- VAN DER WERF S. (2006a) Grippe aviaire/pandémie: point épidémiologique et virologique. In : XIème journée internationale des GROG. [en-ligne]. Paris : GROG [http://www.grog.org/documents/jour\_2006/point\_epidemie\_viro.pdf].
- VAN DER WERF S. (2006b) Savoir et se former : Paroles d'experts. In : *Grippe aviaire : formation, information, communication*. Kit à l'usage des professionnels de santé. [cd-rom], Paris : MSS, service de l'information et de la communication.
- 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.
- WEBER S, HARDER T, STARICK E, BEER M, WERNER O, HOFFMANN B. et al. (2007) Molecular analysis of highly pathogenic avian influenza virus of subtype H5N1 isolated from wild birds and mammals in northern Germany. *J. Gen. Virol.* 88, 554-558.
- WEBSTER R, BEAN W, GORMAN O, CHAMBERS T, KAWAOKA Y. (1992) Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. *Microbiol. Reviews.* 56, 152-179.

WEBSTER R. (2004) Wetmarkets, a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza. *Lancet*, 363, 234-236.

WEBSTER R. et HULSE D.J. (2004) Microbial adaptation and change : avian influenza. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.*, 23, (2) : 453-465.

WIKIPEDIA. (2012) [Http://fr.wikipedia.org/wiki/Grippe\\_aviaire](http://fr.wikipedia.org/wiki/Grippe_aviaire) 2012.

ZAMPAGLIONE M. (2004) Les canards domestiques pourraient représenter une nouvelle menace de grippe aviaire. In : Communiqués de presse de l'OIE. [en-ligne], OIE [[http://www.oie.int/fr/press/fr\\_041111.htm](http://www.oie.int/fr/press/fr_041111.htm)].

ZIENTARA S, DAUPHING. (2003) La Grippe des Equidés. In : Réseau d'épidémiosurveillance des maladies équine. [en-ligne], RESPE [[http://www.respe.net/internet/doc/18632\\_1grippegr.pdf#search='La grippe des équidés'](http://www.respe.net/internet/doc/18632_1grippegr.pdf#search='La grippe des équidés')].

## Résumé :

L'influenza aviaire hautement pathogène, à sous-type H5N1 est exceptionnel tant du point de vue de son extension géographique que de celui de ses conséquences sur la santé animale et humaine, mais peut provoquer de lourdes pertes économiques en cause.

Une synthèse des connaissances scientifiques concernant les virus influenza aviaries et le sous-type H5N1 est tout d'abord réalisée. Puis, les mesures de lutte et de contrôle sont passées en revue.

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 une épidémiologie surveillée correcte de la faune sauvage, et l'application rigoureuse de mesures sanitaires et mesures médicales.

Sa circulation persistante accroît la probabilité de survenue d'un réassortiment génétique pouvant résulter en une augmentation de sa transmissibilité chez l'Homme et provoquer une nouvelle pandémie qui peut tuer jusqu'à 2 % de la population humaine.

## Summary:

The H5N1 sub-type of highly pathogenic avian influenza, exceptional both in terms of its geographic expansion and that of its impact on human and animal health, and the economic losses involved.

A synthesis of scientific knowledge about the virus and avian influenza subtype H5N1 was first performed. Then, control measures and monitoring is performed.

The eradication of the disease in wildlife does not seem feasible at present but the protection of domestic poultry seems perfectly possible through a proper epidemiological surveillance of wildlife, and the rigorous application of sanitary or medical-sanitary measures.

Its persistent circulation increases the probability of occurrence of genetic reassortment can result in an increase of its transmissibility in humans and caused a pandemic capable of killed up to 2% of the human population.

## ملخص

يشكل النوع الفرعي أنفلونزا الطيور H5N1 الشديدة الأمراض، استثناء من حيث التوسع الجغرافي، تأثيره على صحة الإنسان والحيوان، والخسائر الاقتصادية الهائلة التي يتسبب بها. بادئاً حوصلة من المعرفة العلمية المتعلقة بفيروسات أنفلونزا الطيور بما في ذلك النوع الفرعي H5N1 تم التطرق إليها. ومن ثم تمت مناقشة مختلف الأساليب المتاحة للحد من انتشاره و الوقاية منه. القضاء على المرض عند الحيوانات البرية شبه مستحيل، لكن حماية الطيور الداجنة ممكن عن طريق المراقبة الوبائية الجادة و التطبيق الصارم لتدابير الوقاية الصحية بالإضافة الى التدابير الطبية اذا لزم الامر. ان استمرار وجوده و انتشاره الواسع يزيد من احتمال وقوع الاندماج الوراثي مما قد يؤدي الى اكتسابه القدرة على الانتقال بين الاشخاص محدثاً وباء افتكاكاً في امكانه التسبب بهلاك 2% من البشر.