

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

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

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE – ALGER
المدرسة الوطنية للبيطرة - الجزائر

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

***VIRUS INFLUENZA DE TYPE A :
ASPECTS VIROLOGIQUES ET EVOLUTION DES
PANDEMIES GRIPPALES DANS LE TEMPS***

Présenté par : ZEOUAD LATIFA
Soutenu le : 30/09/2010

Le jury :

- **Président** : Mr Benchikou T, Maître Assistant classe A
- **Promoteur** : Melle Ait-Oudhia kh, Maître de Conférences classe B
- **Examineur** : Mme Azzag N, Maître Assistante classe A
- **Examineur** : Mme Remichi H, Maître Assistante classe A

Année universitaire : 2009/2010

REMERCIEMENTS ET DEDICACES

Je remercie

Ma promotrice, Melle Ait-Oudhia pour son encadrement ces deux années durant.

Le président et les membres du jury pour avoir bien voulu examiner le présent travail.

Je dédie ce mémoire à

Mes chers parents, qui m'ont toujours soutenue et ont su me pousser à aller de l'avant.

Mes sœurs, Dahbia, Malika et Meriem ainsi qu'à mon frère Abderrahmane avec qui j'ai partagé les joies de la fraternité.

Mes meilleurs amies Maya et Lydia avec qui j'ai partagé mes belles années à l'ENSV
Djalel qui a toujours répondu présent à mes appels.

Et à toute la famille vétérinaire.

Latifa

Résumé

Les virus grippaux affectent l'homme et de nombreuses espèces animales. Leur passage d'une espèce à l'autre conditionne l'épidémiologie de la grippe humaine. Toutes les gripes survenues au vingtième siècle sont d'origine aviaire, elles n'ont pas été aussi sévère que celle de 1918, ni aussi menaçantes que celle due au H5N1, néanmoins, elles n'en demeurent pas moins sérieuses aussi bien au niveau de la population que de l'individu. L'étude des grandes pandémies du XXe siècle apporte de nombreux enseignements sur les risques futures auxquels l'humanité est exposée.

Mot clés : Virus influenza de type A, Evolution, Pandémie, Hémagglutinine, Neuraminidase.

Abstract

Influenza viruses affect humans and many animal species. Their passage from one species to the other conditions the epidemiology of human influenza. All flu occurred in the twentieth century of avian origin, they were not as severe as that of 1918, or as threatening as that caused by H5N1, however, they remain no less serious both in terms of population than the individual. The study of the great pandemics of the twentieth century brings many lessons on future risks which humanity is exposed.

Key words: Influenza A Virus, Evolution, Pandemic, Hemagglutinin, neuraminidase.

فيروسات الانفلونزا تؤثر على البشر والكثير من أنواع الحيوانات. على الانتقال من نوع واحد للشروط الأخرى وبانيات الأنفلونزا البشرية. وقعت جميع الانفلونزا في القرن العشرين من أصل الطيور ، لم تكن شديدة كما هي الحالة في عام 1918 ، أو كما يهدد ما ينجم عن الفيروس 1N5H ، إلا أنها تبقى لا تقل خطورة سواء من حيث عدد السكان من الفرد. دراسة الأوبئة الكبرى التي شهدتها القرن العشرين يجلب العديد من الدروس حول المخاطر المستقبلية التي الانسانية عرضة للخطر.

الكلمات الرئيسية : فيروس الإنفلونزا أ ، تطور ، وباء ، هماغلوتينين ، النورامينيداز.

LISTE DES ABREVIATIONS

ARN: Acide ribonucléique

ARNc: Acide ribonucléique complémentaire

ARNm: Acide ribonucléique messenger

ARNv: Acide ribonucléique virionique

ASP : aspartate

GAL: galactose

GLU : glutamate

GLY : glycine

HA/H: Hémagglutinine

IPA : Institut Pasteur d'Algérie

INSP : Institut Nationale de Santé Publique

LYS : lysine

NA/N: Neuraminidase

NP: Nucléoprotéine

OMS: Organisation mondiale de la santé

pH : potentiel hydrogène

RNP: Ribonucléoprotéine

S-OIV: swin origin influenza virus

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Epidémies et Pandémies du passé et virus en cause

Tableau 2. Epizooties de grippe aviaire hautement pathogène recensées depuis 1955

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma d'un virus grippal de type A

Figure 2. Diagramme schématique de la structure d'un virus influenza de type A

Figure 3. Date d'émergence des virus de la grippe ayant infecté l'homme depuis le début du XX^e siècle

Figure 4. Le service d'urgence d'un hôpital militaire en Espagne en 1918

Figure 5. Le flux de morbidité par groupe d'âge et par sexe en 1918

SOMMAIRE

	Page
INTRODUCTION	1
I. Aspects virologiques	2
I.1. Classification et Structure	2
I.2. Cycle viral de réplication	4
I.2.1. Fixation et pénétration	4
I.2.2. Transcription, Traduction et Réplication :	5
I.2.3. Les Mécanismes de Variations Génétiques	6
I.2.3.1. Le glissement antigénique (DRIFT)	6
I.2.3.2. La cassure antigénique (SCHIFT)	6
II. Aspects épidémiologiques	6
II.1. Transmission inter-espèces et potentiel zoonotique des virus influenza	6
II.2. La transmissibilité et de l'adaptation à l'homme des virus influenza	8
II.2.1. Déterminants portés par les glycoprotéines de surface	8
II.2.1. Déterminants portés par les ribonucléoprotéines (RNP) virales	9
II.3. Evolution des pandémies grippales dans le temps	10
II.3.1. Historique	10
II.3.2. La pandémie de grippe espagnole (1918-1919)	12
II.3.3. La pandémie de grippe asiatique (1957-1958)	15
II.3.4. La pandémie de grippe de Hong Kong : 1968	16
II.3.5. La pandémie de grippe « russe » (1977-1978)	16
II.3.6. Les épizooties de grippe « aviaire » (1996-2008)	17
II.3.7. La pandémie de grippe A (H1N1) (2009-2010)	21
II.4. Les gripes saisonnières	23
III. Aspects prophylactiques	23
CONCLUSION	25
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	26

INTRODUCTION

La grippe est un problème majeur de santé publique par la morbidité et la surmortalité importantes observées au cours des épidémies. Les virus influenza sont des virus enveloppés dont le génome est constitué de sept ou huit segments d'ARN monocaténaire.

Parmi les trois types de virus influenza, les virus de B et C infectent presque exclusivement l'homme, alors que les virus de type A infectent aussi d'autres espèces animales. Au premier rang figurent les oiseaux aquatiques, chez lesquels ont été isolés de nombreux sous types sérologiques définis selon l'antigénicité des deux glycoprotéines de surfaces, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA).

La structure segmentée du génome du virus de la grippe est à l'origine d'une propriété particulière et originale ; qui est son aptitude à se réassortir en cas d'infection d'une cellule par deux virus différents. Cette propriété est essentielle pour comprendre l'épidémiologie de la grippe, mais surtout l'évolution des différentes pandémies grippales du XX^{ème} siècle.

Les pandémies grippales ont été observées depuis plusieurs millénaires. Il y en a eu trois au XX^e siècle (1918, 1957 et 1968). Ces trois pandémies ont été la conséquence de l'introduction chez l'homme d'un virus A (H1N1) : grippe espagnole en 1918 ; A (H2N2) : grippe asiatique en 1957 et A (H3N2) : grippe de Hong Kong en 1968. Ces virus pandémiques étaient soit un virus aviaire adapté, soit un virus humain ayant incorporé des segments viraux venant de virus aviaires.

L'évolution rapide des virus influenza après transmission inter-espèces résulte probablement de la sélection de variations génétiques qui favorisent des interactions entre protéines virales et facteurs cellulaires. Par dérive aboutissant à de nouveaux variants responsables des épidémies et par cassure à l'origine des sous-types de virus A responsables des pandémies.

L'émergence en 2009 d'un nouveau virus A (H1N1) d'origine porcine et la survenue régulière depuis 2003 des cas humains d'infection par des virus A (H5N1) d'origine aviaire soulignent le potentiel zoonotique et pandémique des virus influenza de type A. Dans ce contexte, il nous paraît nécessaire, à la lumière de toutes ces données, de faire le point sur ces virus en étudiant leurs aspects virologiques, ainsi que l'évolution de l'infection au cours de ces dernières années, afin de mieux la comprendre et peut-être

mieux se préparer à l'apparition d'un nouveau variant qui risque d'être à l'origine d'une pandémie sévère.

I. Aspects virologiques

I.1. Classification et Structure

Tous les virus grippaux appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae comprenant quatre genres *Influenzavirus* A, B, C et *Thogotovirus* (Van Regenmortel *et al.*, 2000). Les virus influenza de type A sont, eux seuls, divisés en sous-types selon les spécificités antigéniques et les différences génétiques de leurs glycoprotéines de surface : hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA) (Brown, 2000). Ainsi, 15 sous-types de HA (H1 à H15) et 9 soustypes de NA (N1 à N9) ont été identifiés (Brown, 2000).

La désignation officielle des souches a été définie en 1971 puis révisée en 1980. La souche est dénommée selon :

- Le type antigénique : A, B ou C
- L'hôte d'origine (cf homme)
- L'origine géographique
- Le numéro de référence de la souche
- L'année d'isolement
- La nature de l'antigène pour les souches A en fonction du nombre de HA et de NA
- Exp : A/Equi/Hong Kong/1/608 (H3N2)

Les virus grippaux sont des virus enveloppés, de forme sphérique, ovale ou allongée, possédant une nucléocapside à symétrie hélicoïdale (Lamb & Krug, 1996). Le virion, observable en microscopie électronique, possède un diamètre moyen de 100 nm. Le génome viral est un ARN monocaténaire, de polarité négative, segmenté comprenant huit segments, correspondant chacun à un gène. Les segments d'ARN codent 8 ou 10 polypeptides dont la plupart sont des protéines structurales (Fig. 1).

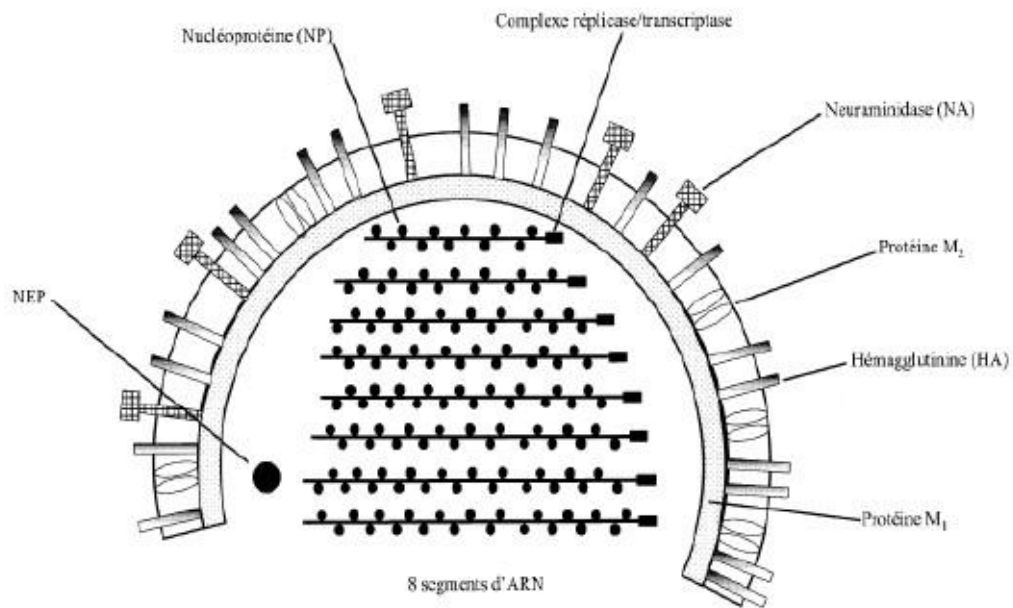


Figure 1. Schéma d'un virus grippal de type A (Beby-Defaux *et al.*, 2003)

Chaque segment d'ARN viral est associé au complexe de transcription et de réplication du virus constitué des protéines PB1, PB2 et PA ainsi qu'à une nucléoprotéine NP majoritaire qui assure la cohésion de l'ensemble pour former la ribonucléoprotéine (RNP) (Beby-Defaux *et al.*, 2003). L'ensemble est pelotonné dans une enveloppe correspondant à la double couche phospholipidique issue de la membrane de la cellule hôte qui est sous-tendue par la protéine virale M1. L'enveloppe comporte également une protéine M2 transmembranaire jouant le rôle de pompe à protons (Brown, 2000 ; Van der Werf, 2001).

L'enveloppe des virus grippaux dérive de la membrane plasmique de la cellule infectée, elle porte des spicules formées par des glycoprotéines de deux types l'hémagglutinine (HA) et la Neuraminidase (NA). Ces glycoprotéines transmembranaires HA et NA forment des spicules qui hérissent la surface de la particule virale et possèdent d'importantes fonctions biologiques (Wagner *et al.*, 2002) ; elles sont de plus les principales cibles des anticorps neutralisants.

L'HA est composée de trois chaînes polypeptidiques assemblées de manière non covalente. L'infectivité virale se manifeste après clivage du précurseur HA0 en deux sous-unités HA1 et HA2. La glycoprotéine HA assure des fonctions de reconnaissance et d'attachement (HA1) au récepteur de nature sialique à la surface de la cellule à infecter et permet la fusion (HA2) de l'enveloppe du virus avec la membrane de cette cellule. La NA

des virus de type A possède la structure d'un tétramère. La NA assure le clivage de la liaison HA-acide sialique afin de libérer les virus néoformés et de permettre leur dissémination.

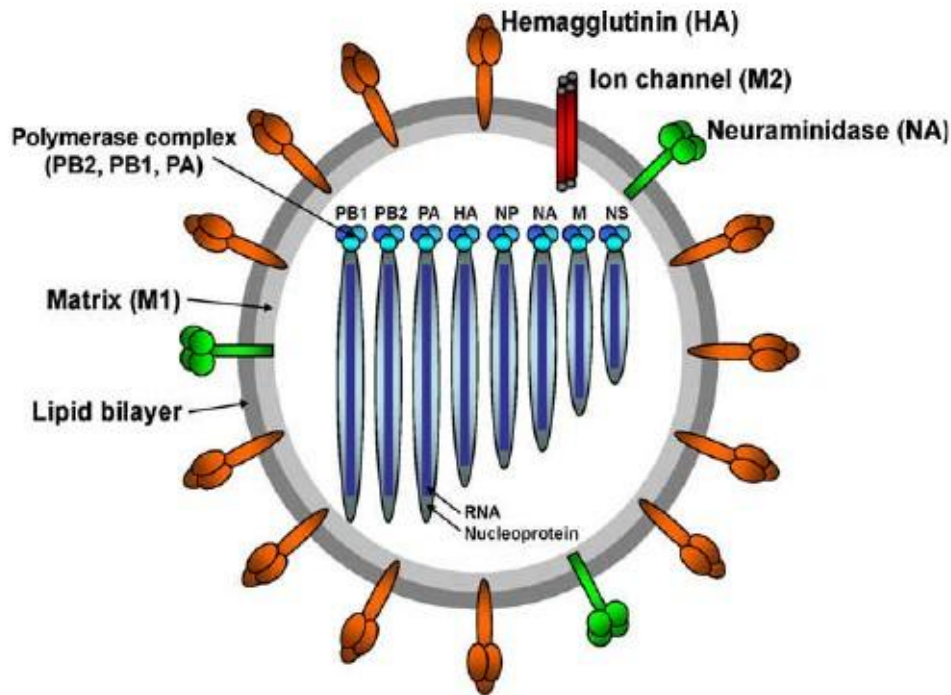


Figure 2. Diagramme schématisique de la structure d'un virus influenza de type A (Derrar *et al.*, 2008)

I.2. Cycle viral de réplication

I.2.1. Fixation et pénétration

Le cycle de multiplication virale peut se schématiser en plusieurs étapes. La première étape correspond à l'attachement du virion à la surface de la cellule. L'hémagglutinine virale (HA1) entre en contact de façon spécifique avec son récepteur cellulaire constitué de glycoprotéines contenant de l'acide sialique ou acide N-acétyl neuraminique (Ac Neu). Il existe une différence d'affinité des HA des virus en fonction du type de la liaison glycosidique entre l'Ac Neu et le galactose (Gal).

L'adsorption du virus à la surface de la cellule se fait par interaction de l'HA1 avec son Récepteur spécifique, l'acide N-acétylneuraminique (NeuAc) ou acide sialique, fixé sur les Glycoprotéines ou glycolipides cellulaires. Selon les virus on observe une préférence pour les acides sialiques liés à du galactose par les liaisons glycosidiques de type NeuAc α 2,3Gal (virus aviaires) ou de type NeuAc α 2,6Gal (virus humains).

Après l'attachement la particule virale est endocytée, l'abaissement du PH dans les endosomes induit un changement conformationnel de l'HA qui conduit à l'externalisation du peptide de fusion localisé à l'extrémité N-terminale du polypeptide HA2, ce qui a pour effet de déclencher la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de l'endosome. et de libérer ainsi les RNP dans le cytoplasme.

L'abaissement du PH dans les endosomes active par ailleurs la protéine M2 qui constitue un Canal à protons cela acidifie la particule virale et dissocie la protéine M1 des RNP. La translocation des RNP au travers du pore nucléaire fait intervenir des signaux d'adressage nucléaires portés par la nucléoprotéine et l'interaction des RNP avec des Karyophérines α et avec des filaments du cytosquelette

1.2.2. Transcription, Traduction et Réplication :

Une des particularités des virus grippaux est que les trois types d'ARN spécifiques du virus (messenger, anti-génomique et viral ou génomique) sont synthétisés dans le noyau (Manuguerra, 2002). Le virus doit emprunter la coiffe des ARN messagers (ARNm) cellulaires pour amorcer sa transcription (Derrar *et al.*, 2008) : les extrémités 5' coiffées des ARNm cellulaires sont clivées et servent d'amorce à la transcription, la terminaison de la transcription et la poly-adénylation de l'extrémité 3' des ARNm se font par polymérisation au niveau d'une séquence poly-Uracile (poly-U) en amont de l'extrémité 5' de l'ARN virionique (ARNv).

La réplication des segments d'ARNv passe par la synthèse de molécules d'ARN complémentaires (ARNc) et colinéaires des ARNv, qui servent à leur tour de matrice pour la synthèse d'ARNv (Munier *et al.*, 2010).

Les protéines virales nécessaires au processus de transcription et de réplication sont formées par les trois sous unités du complexe polymérase (PB1, PB2, PA) et la NP. Les mécanismes qui contrôlent le passage de l'activité transcriptase à l'activité polymérase du complexe restent inconnus.

La protéine M1 semble jouer un rôle déterminant dans l'assemblage des RNP et des protéines d'enveloppe dans le bourgeonnement des particules virale, après bourgeonnement la neuraminidase par son activité sialidase favorise la libération des virions néoformés et évite la formation d'agrégats. la cellule infectée meurt par apoptose induite par les protéines NA et NS1.

I.2.3. Les Mécanismes de Variations Génétiques

Les mécanismes de variation des virus grippaux sont intimement liés à leur structure et à la nature de leur ARN polymérase. L'émergence d'un nouveau virus pandémique peut procéder par deux mécanismes alternatifs : l'adaptation du virus à son nouvel hôte par accumulation de mutations d'adaptation ou par réassortiment génétique.

I.2.3.1. Le glissement antigénique (DRIFT)

La dérive est un phénomène constant qui résulte de l'accumulation de mutations lors de la réplication du génome viral, les erreurs dans les gènes codant la NA et l'HA sont les plus fréquemment incriminés (Nafakh, 2003).

Il s'agit d'un changement mineur portant principalement sur l'HA et/ou la NA. Ce changement consiste en des mutations ponctuelles résultant d'erreurs de transcription de l'ARN polymérase qui ne possède pas de fonction de correction, il s'en suit des modifications antigéniques qui s'accumulent au fur et à mesure.

La variation est de l'ordre de 4×10^3 substitutions nucléotidiques par site et par an pour l'HA des virus de type A ce qui se traduit par une variation d'environ 1 / de la séquence en acide aminés de l'HA d'une année à l'autre.

Ces variations antigéniques surviennent tous les deux à trois ans et aboutissent à l'émergence progressive de lignées de virus variants de type A et provoquent par la suite des épidémies plus ou moins étendues (Derrar *et al.*, 2008)

I.2.3.2. La cassure antigénique (SHIFT)

La cassure antigénique ne concerne que les virus de type A, elle correspond à un échange total d'un ou de plusieurs segments d'ARN par réassortiment génétique (Lina, 2008). Ainsi un nouveau virus apparaît, comportant une HA et/ou une NA nouvelle, inconnues du système immunitaire de l'ensemble de la population et définissant un nouveau sous type. Elles sont responsables d'épidémies mondiales ou pandémies et surviennent à intervalles irréguliers à raison de trois ou quatre par siècle (Beby-Defaux *et al.*, 2003).

II. Aspects épidémiologiques

II.1. Transmission inter-espèces et potentiel zoonotique des virus influenza

L'homme est le principal hôte naturel des virus grippaux de type B et C alors que le type A se retrouve chez de nombreuses espèces animales comme les mammifères mais surtout les

oiseaux. Ce sont principalement les oiseaux aquatiques, chez lesquels ont été retrouvés les 15 types d'HA et les 9 types de NA, qui constituent le réservoir des virus grippaux de type A (Webster, 1998).

Chez les oiseaux aquatiques sauvages, qui constituent le réservoir naturel, les virus Influenza se multiplient de manière asymptomatique dans le tractus digestif et sont transmis par voie orofécale (Munster *et al.*, 2009). Ils sont relativement stables d'un point de vue génétique : seule une faible proportion d'ARN polymérase viral en cours de réplication se traduit par un changement en acides aminés, ce qui reflète probablement une adaptation de longue date ayant abouti à un état d'équilibre entre ce virus et son hôte (Webster *et al.*, 2002).

Grâce aux migrations, l'infection se propage, favorisant les échanges de gènes et la dissémination aux oiseaux domestiques (Manuguerra, 2001). L'Homme peut être contaminé par un nouveau sous-type de grippe A directement par les oiseaux domestiques, comme cela a été prouvé lors de la « grippe du poulet » due à un virus H5N1 totalement d'origine aviaire qui a atteint 18 personnes dont 6 cas mortels, en 1997 à Hong Kong (Subbarao & Shaw, 2000 ; Tam, 2002). Il n'y a pas eu de contamination inter-humaine et le virus n'a pas eu le temps de s'adapter à l'Homme.

En règle générale, les virus du réservoir aviaire ne se répliquent pas efficacement chez l'homme. Le passage intermédiaire par le porc ou les volailles domestiques, espèces sensibles à l'infection par ces virus, peut favoriser leur transmission et leur adaptation à l'homme.

La mise en évidence pour la première fois en 1997 de cas humain d'infection mortelle par des virus influenza A (H5N1) circulant chez les volailles à Hong Kong a déclenché une surveillance accrue des risques de zoonose à virus influenza. Depuis d'autres cas de transmission de la volaille à l'homme impliquant des virus de sous-types H5, H7 ou H9 ont été détectés, principalement en Asie de Sud-est, mais également au Moyen Orient, en Europe et en Amérique du Nord. Les 467 cas humains d'infection par ce virus A (H5N1) résulte pour l'essentiel d'événements de transmission directe de la volaille infectée, leur potentiel de transmission interhumain étant très limité (Munier *et al.*, 2010). Tandis que les virus influenza circulant actuellement chez les porcs sont principalement de sous-types H1N1, H3N2 et H1N2.

Les porcs sont naturellement sensibles aux virus aviaires et aux virus humains, et des événements naturels de réassortiments génétiques entre virus grippaux d'origines diverses ont été documentés dans cette espèce. Les virus réassortants, dont le génome est constitué d'un mélange de segments d'ARN génomique issus de plusieurs virus parentaux, sont produits à la faveur de co-infection. Des études séro-épidémiologiques indiquent que la transmission des virus porcins à l'homme peut être relativement fréquente chez des personnes travaillant en contact étroit avec les porcs. Cependant, seuls quelques cas humains sporadiques d'infection par des virus porcins ont été documentés, pour la plupart ils sont associés à un syndrome grippal sans gravité et n'ont pas donné lieu à une transmission interhumaine efficace (Munier *et al.*, 2010).

II.2. La transmissibilité et de l'adaptation à l'homme des virus influenza

Les déterminants de la transmissibilité et de l'adaptation à l'homme les mieux caractérisés à ce jour sont portés par les glycoprotéines de surface, d'une part, et par les ribonucléoprotéines d'autre part.

II.2.1. Déterminants portés par les glycoprotéines de surface

Le passage à l'Homme peut se faire indirectement après réassortiment entre une souche aviaire et une souche humaine au cours d'une infection mixte soit chez le porc, soit chez l'Homme. Le porc est un bon candidat au réassortiment génétique puisqu'il est sensible aux virus humains et aviaires. En effet, il possède les deux types de récepteurs sialylés pour les HA de type aviaire (Ac Neu a2, 3 Gal) et de type humain (Ac Neu a2, 6 Gal) sur les cellules épithéliales de son tractus respiratoire (Ito *et al.*, 1998)

C'est de cette façon que s'est effectué le passage à l'Homme des souches H2N2 et H3N2 responsables des pandémies de 1957 et de 1968. Le virus H2N2 serait un réassortant entre un virus de canard auquel il aurait emprunté les segments HA, NA et PB1 et les 5 autres segments au virus H1N1 humain en circulation à ce moment-là. Ce nouveau virus a tous les avantages puisqu'il possède les protéines internes d'adaptation à l'Homme et des antigènes extérieurs nouveaux vis-à-vis desquels la population est dépourvue d'anticorps. De la même façon le virus H3N2 serait un virus hybride ayant emprunté les gènes HA et PB1 à un virus de canard et les autres gènes au virus H2N2 humain en circulation (Horimoto & Kawaoka, 2001).

La HA et la NA des virus A(H5N1) isolés chez l'homme présentent par ailleurs deux particularités, probablement acquises chez le poulet car généralement observées lors de l'adaptation de virus issus de l'avifaune sauvages à des volailles domestiques. La HA présente des sites de glycosylation supplémentaires, susceptibles de masquer les sites antigéniques ciblés par les anticorps neutralisants, et qui ont également pour conséquence de diminuer son affinité pour les récepteurs. La NA présente une délétion d'une vingtaine d'acides aminés dans la tige, qui réduit probablement l'accessibilité du site actif de l'enzyme et restaure un bon équilibre HA/NA en présence d'une hyper-glycosylation de la HA. Une délétion dans la tige de la NA de virus d'origine aviaire a été associée à un potentiel de réplication accru chez le poulet et chez la souris. Cependant, elle ne constitue pas un facteur majeur d'adaptation aux espèces mammifères, puisque les virus humains et porcins possèdent une NA à tige longue (Meunier *et al.*, 2010)

II.2.1. Déterminants portés par les ribonucléoprotéines (RNP) virales

Au-delà de son rôle structural, la protéine NP semble réguler l'équilibre entre les activités de transcription et de réplication de la polymérase, et jouer un rôle essentiel dans le trafic intracellulaire des RNP.

L'existence de déterminants du spectre d'hôte sur les RNP a été initialement mise en évidence par des expériences portant sur des virus réassortants humain/aviaire (Nafahk *et al.*, 2008). Selon les souches, divers constellation de gènes contrôlent la capacité de virus réassortants à se répliquer efficacement dans des cellules de mammifères en culture ou au de l'épithélium respiratoire de primates. Cependant, l'origine des segments PB1 et NP semble particulièrement déterminante. Plus récemment, de très nombreux travaux reposant sur la inverse ont permis de confirmer l'importance de l'évolution des RNP dans le processus d'adaptation des virus aviaires à un nouvel hôte et de préciser les segments, voir les acides aminés, possiblement impliqués. L'hypothèse généralement formulée est que cette évolution résulte de la sélection de mutations favorisant des interactions optimales entre RNP virales et facteurs cellulaires, donc une multiplication virale accrue, et par voie de conséquence une meilleure capacité d'échapper à la réponse antivirale de l'hôte. En outre, une forte activité polymérase favorise probablement la production plus large diversité génétique à partir de laquelle peuvent être sélectionnés des variants porteurs de mutations d'adaptation supplémentaires.

Les interactions moléculaires entre RNP virales et protéines cellulaires mises en jeu à d'autres étapes du cycle viral, telles que la réplication des RNP dans le noyau, l'export des RNP néosynthétisés vers le cytoplasme, leur transport vers le site d'assemblage et leur incorporation dans les virions, pourraient aussi se révéler déterminante pour le spectre d'hôte des virus influenza. (Meunier S et al, 2010).

II.3. Evolution des pandémies grippales dans le temps

Le terme de « pandémie » se réfère à l'extension géographique rapide et non à la sévérité de l'épidémie, la plupart des cas d'infection étant associés à un syndrome grippal sans gravité particulière.

II.3.1. Historique

La première description par Hippocrate de ce qui pourrait être la grippe remonte aux environ de 400 (AJC). Il faut attendre 1173-1174 pour trouver la première description convaincante d'une épidémie de grippe. Les toutes premières études sur les épidémies de grippe ont été réalisées par Thompson en 1852 puis par Creighton en 1891. Selon eux puis bien d'autres auteurs, il y aurait eu des pandémies grippales en 1510, 1557, 1729-1733, 1781-1782, 1892-1833 et 1889-1890. Il y a également eu une pandémie de grippe en l'an 1900 (Hannoun, 2008).

Le chemin fut long pour aboutir à la connaissance de l'agent étiologique de cette maladie. La pandémie de grippe espagnole a stimulé l'intérêt des microbiologistes pour cette maladie. C'est au lendemain de la grande guerre et de la première pandémie du XX^e siècle, que Dujarric de la Rivière, chercheur à l'Institut Pasteur, qui fut l'un des premiers scientifiques à s'intéresser à la grippe au laboratoire, démontra que l'agent étiologique de la grippe était un « virus filtrable ».

Il a fallu attendre 1931 pour que Shope, frappé par la concomitance de la grippe espagnole chez l'homme et une maladie similaire chez le porc vers 1918-1919, isolât le premier virus de la grippe chez le porc. Ce n'est que deux ans plus tard, en 1933, à la faveur d'une épidémie de grippe en grande Bretagne, que trois chercheurs du National Institute for Medical Research au nord de Londres (Smith, Andrews & Laidlaw) isolèrent pour la première fois le virus de la grippe humaine grâce à une espèce animale inattendue : le furet (Manuguerra, 2002).

Pendant les 120 dernières années, trois principales pandémies ont marqué le XX^e siècle. Plusieurs épidémies et quelques débuts de pandémies ont été observés mais n'ont pas

abouti (Tableau 1, Figure 3). Chacune d'entre elles a apporté un certain nombre d'enseignements qui peuvent alimenter les réflexions sur la grippe.

Tableau1.Epidémies et Pandémies du passé et virus en cause

1889-1890	Epidémie sévère	H2N2 ?
1900	Pandémie	H3N8
1902	Premier isolement du virus de la peste aviaire	H7N7
1918	La grippe « espagnole ». La plus sévère	H1N1
1930	Premier isolement du virus chez le porc	H1N1
1933	Premier isolement du virus chez l'homme	H1N1
1948-1949	La grippe « italienne ».	H1N1
1957-1958	La grippe « asiatique ».	H2N2
1968-1970	Grippe de Hong Kong. Remplace H2N2	H3N2
1976	Grippe « porcine ». Etats Unis	H1N1
1977-1978	Grippe « russe ». N'élimine pas H3N2	H1N1
1997-1999	Grippe « aviaire » de Hong Kong	H5N1 et H7N2
2004-2005	Asie du Sud-Est : Viêtnam, Thaïlande, Indonésie	H5N1
2006-2008	Turquie, Irak, Chine, Pakistan, Egypt	H5N1
2009-2010	Grippe « humaine » d'origine porcine	H1N1v

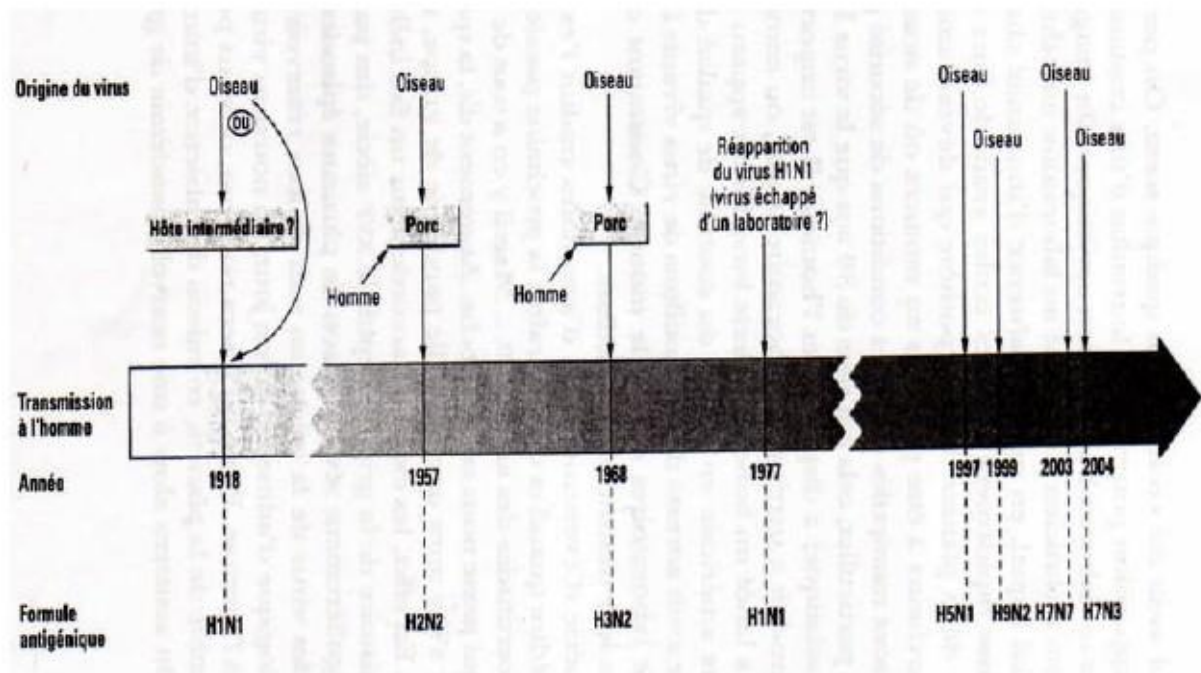


Figure 3. Date d'émergence des virus de la grippe ayant infecté l'homme depuis le début du XX^e siècle

II.3.2. La pandémie de grippe espagnole (1918-1919)

La pandémie de grippe espagnole reste l'événement le plus meurtrier de l'histoire (Figure 4) en faisant entre 20 et 50 millions de morts et aurait touché au total environ la moitié de la population mondiale (Ammon, 2001).



Figure 4. Le service d'urgence d'un hôpital militaire en Espagne en 1918 (La suisse, 1910)

La reconstitution du génome viral (ARN), conduite dans le laboratoire de Taubenberger à partir des tissus de plusieurs victimes, a démontré que l'agent causal était un virus influenza de type A (H1N1). Un descendant aviaire qui paraît être un ancêtre direct de tout les virus influenza A circulant chez l'homme aujourd'hui (Taubenberger & Morens, 2009).

La mortalité élevée associée au virus de 1918 semble avoir été le résultat de pneumonies bactériennes. Mais les mécanismes co-pathogènes responsables de telles maladies restent inconnus de nos jours. Les caractéristiques épidémiologiques de la pandémie étaient également sans précédent, comprenant son apparition, jusqu'à trois vagues dans la première année et la forme en W de la courbe de mortalité spécifique à l'âge (Figure 5), qui s'est caractérisée par un pic inexplicable chez les jeunes adultes en bonne santé (Ammon, 2001).

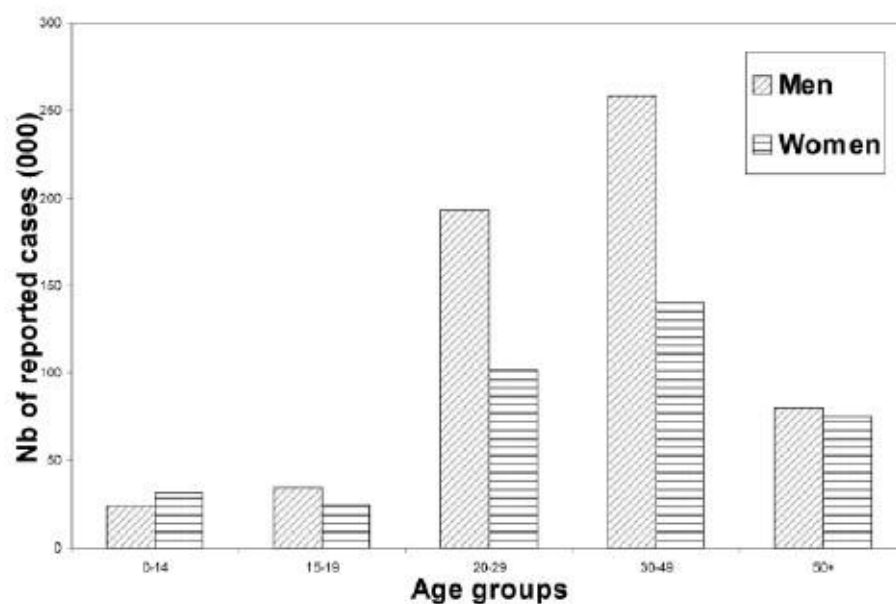


Figure 5. Le flux de morbidité par groupe d'âge et par sexe en 1918 (Ammon, 2001)

La grippe dès alors dite « espagnole », se propage dans toute l'Europe, les Etats Unis et l'Inde en trois vagues successives. La première vague s'est terminée en Aout 1918. Une deuxième vague débutera en Septembre 1918 pour atteindre son pic à la fin d'Octobre 1918. Le virus est réapparu l'hiver suivant et s'est maintenu dans les populations humaines pendant plusieurs années, provoquant des épidémies saisonnières sans gravité (Hannoun, 2008)

Aux environs de 1920 le virus avait commencé à s'installer dans un modèle de répétitions endémiques saisonnières. Quand la prochaine pandémie de 1957 apparut, le virus H1N1 avait disparu de la circulation, cependant 20 ans plus tard, en 1977, il fit sa réapparition en causant (à moindre degré) une pandémie qui d'une façon disproportionnée a affecté des personnes en dessous de l'âge de 20 ans. Le virus continu de circuler globalement aujourd'hui avec d'autres virus influenza A.

Les données sur la séquence virale suggèrent maintenant que le virus de 1918 était nouveau pour l'homme, apparu peu de temps avant 1918 et donc susceptible de ne pas avoir été un virus réassortant ayant acquis un ou plusieurs nouveaux segments de gènes par réassortiment (Smith *et al.*, 2009). Des études récentes, démontrent que le virus de 1918 dérivait d'une source inconnue. En effet la reconstitution du génome viral a permis d'analyser le rôle de chaque segment de gène responsable de la virulence de la souche, et ainsi de comprendre les mécanismes de genèse de ce virus (Taubenberger & Morens, 2009).

L'analyse nucléotidique et phylogénétique des différents segments de gène a montré qu'ils avaient toutes les caractéristiques ou signatures de gènes des virus aviaires. En revanche l'analyse protéique (après traduction) était plutôt en faveur d'un virus mammairien (Smith *et al.*, 2009). Cette différence suggère qu'une introduction directe de l'oiseau à l'homme a été possible, même si un phénomène d'adaptation plus complexe impliquant un animal intermédiaire aujourd'hui non identifié n'est pas exclu (Hannoun, 2008).

Le second travail intéressant était celui réalisé sur le site d'attachement ou Receptor Binding Site (RBS) du virus de 1918, ces travaux ont montré que certains acides aminés du RBS contrôlaient l'attachement aux acides sialiques $\alpha 2,3$ ou $\alpha 2,6$. Ces acides aminés sont localisés dans des régions appelées boucles 130, 150, 220 et hélice 190. L'analyse du virus A (H1N1) de 1918 a montré que le changement en position 226 de l'acide aminé Q en L permet au RBS de ce virus d'avoir une excellente affinité pour les acides sialiques $\alpha 2,6$. En restaurant l'acide aminé Q (restaurant un RBS de type aviaire) à cette position 226, le RBS n'attache plus les acides sialiques $\alpha 2,6$, mais retrouve une excellente affinité pour les acides sialiques $\alpha 2,3$. Une analyse détaillée des acides aminés impliqués dans la spécificité $\alpha 2,3$ ou $\alpha 2,6$ a permis d'identifier les 4 positions clés qui contrôlent la bascule pour les virus A (H1N1) : les acides aminés en position 183, 190, 225, et 226 (Smith *et al.*, 2009 ; Munier *et al.*, 2010).

En résumé, les résultats obtenus ont montré qu'il était possible, en mutant certains acides aminés, de conférer à cette hémagglutinine aviaire une bonne affinité pour les acides sialiques $\alpha 2,6$ de l'homme.

II.3.2. La pandémie de grippe asiatique (1957-1958)

Le virus pandémique qui a émergé en 1957 était un virus descendant de virus pandémique A (H1N1) de 1918, qui a acquis (d'une façon ou d'une autre) : 3 nouveaux segments de gène (Hannoun, 2008). Les gènes codant les 2 protéines de surface, l'HA et la NA, ont été remplacé par une HA aviaire de sous-type H2 et une NA de sous-type N2, de même que les segments de gène codant la polymérase PB1 qui a été remplacé par un segment de type aviaire.

Même si cette pandémie a vu le jour pendant l'ère de la virologie, l'hôte animal susceptible d'avoir hébergé les phénomènes de réassortiment reste cependant inconnu (possibilité d'inclusion de l'homme), de même le temps pour que les réassortiments initiaux du virus lui permettent d'évoluer en un virus influenza A adaptable à l'homme est efficacement transmissible.

L'émergence du virus influenza asiatique H2N2 a été détectée pour la première fois en avril 1957. Ce nouveau virus trouvait devant lui une population humaine naïve, dépourvue d'immunité préalable, et il atteignit un grand nombre de sujets, à l'exception des personnes âgées qui semblaient plus résistantes. Les études menées plus tard montrèrent qu'avant le début de l'épidémie des anticorps étaient décelables dans 30% des sérums de sujets âgés de plus de 75 ans, indiquant ainsi un contact antérieur avec ce virus. Et aujourd'hui, toutes les données suggèrent que le virus H2N2 avait causé l'épidémie de 1889-1890 (Manuguerra, 2002).

En tant que première pandémie ayant eu lieu dans l'ère de la virologie moderne, la pandémie de 1957-1958 a été étudiée scientifiquement avec les dernières méthodes bactériologiques et virologiques. Sa pathologie et l'aspect cliniques étaient semblables voire identique à ceux du virus de 1918. Comme pour la pandémie de 1918, après environ deux ans le virus est devenu endémique de façon saisonnière et sporadique disparaissant entièrement dans un délai de 11 ans (Hannoun, 2008). A la date d'aujourd'hui ce virus n'est toujours pas réapparu.

II.3.3. La pandémie de grippe de Hong Kong : 1968

Comme pour la pandémie précédant, celle de 1968 à été causée par un virus produit par réassortiment avec des gènes de virus influenza aviaire, pour créer encore une nouvelle génération de descendant du virus de 1918. Emergent encore du sud de l'Asie comme c'était le cas le cas en 1957, le virus est rapidement devenu endémique puis sporadique dans son mode d'apparition et à circuler d'une manière globale pendant les 40 dernières années.

Ce virus aujourd'hui désigné comme A (H2N2) fut supplanté par un troisième genre de virus de grippe A, résultat d'un réassortiment génétique, qui abouti notamment à la substitution de l'HA, donnant naissance du virus A (H2N2) par une HA de virus aviaire, donnant naissance au sous-type A (H3N2). Cet événement fut à l'origine de la dernière pandémie en date, dite grippe de Hong Kong (Boibieux *et al.*, 1998). C'est en effet là qu'a été observée, en juillet 1968, une flambée de syndromes grippaux due à un virus proche mais différent du virus A (H2N2). Cette extension foudroyante était le signe de la naissance d'un virus nouveau vis-à-vis duquel, une fois encore, aucune immunité n'existait dans la population menacée (Hannoun, 1995)

Le virus pandémique H3N2 de 1968 à remplacé le sous-type H2N2 qui avait circulé depuis la pandémie de 1957. Les analyses moléculaires du virus H3N2 ont démontré que l'HA (H2) à été remplacée par réassortiment avec une HA (H3) d'un virus influenza aviaire et que le gène codant la polymérase PB1à été substitué par le même phénomène avec une polymérase PB1 aviaire, les six autres gènes incluant la NA ont été retenus du virus H2N2 de 1957 (Manuguerra, 2002 ; Munier *et al.*, 2010).

Cette pandémie a joué un rôle plus qu'important dans la mise en place des système de surveillance, en relançant les recherches, aboutissant à une meilleure compréhension de la structure du virus et du mécanisme de ses variations.

II.3.4. La pandémie de grippe « russe » (1977-1978)

La ré-émergence en 1977 d'un descendant du virus H1N1 de 1918 qui a été absent de la circulation pendant 20 ans, a constitué une pandémie par définition. En effet, elle a été considérée comme une pandémie plutôt technique, qui néanmoins provoqua une épidémie très étendue chez les sujets jeunes à Léninegrad, d'où l'appellation de « grippe russe ».

Le virus fut identifié au virus de la grippe du porc A (H1N1) en 1976. Un H1N1 un peu différent de ses analogues de la grippe espagnole. Le point d'origine exact du virus H1N1 de 1977 est incertain, de mai à juin 1977 des cas de grippe apparurent en Chine nordique, par la suite la propagation de l'épidémie s'est faite plutôt lentement. Les H1N1 ont été détectés entre juin et octobre 1977 dans d'autres contrées de Chine. Ces derniers n'ont cependant pas remplacé les virus H3N2 circulant alors en Chine, mais ont co-circulé avec eux pendant la première année. En novembre 1977, les virus H1N1 ont causés des manifestations limitées un peu partout dans le monde, et plus particulièrement dans l'extrême orient, en Sibérie et dans les parties européennes de l'URSS. L'infection a été limitée principalement aux jeunes adultes de moins de 25 ans et aux enfants scolarisés.

Pendant la saison hivernale suivante (1978-1979), les virus H1N1 étaient associés aux virus H3N2 sans pour autant les remplacer, et à la différence des manifestations du virus H3N2 relativement bénignes, celles du virus H1N1 étaient associées à un taux de mortalité relativement faible.

Les souches du virus H1N1 isolées en 1977 et 1978, représentées par la souche A/URSS/90/77 étaient antigéniquement semblables aux virus H1N1 qui avaient circulé entre 1947 et 1956 avant d'être remplacé par les souches pandémiques du virus H2N2 de 1957. Les isolats étaient également uniformes, ce qui suggère une source unique. Il est cependant, considéré comme peu probable que les virus influenza pourraient avoir été maintenus dans la nature pendant 25 ans sans accumuler de mutations, ce qui suggère que l'épidémie de 1977 ait été le résultat de la libération d'une souche gelée des années 50. Les techniques de biologie moléculaires ont confirmé que la souche URSS/77 était très semblable aux souches du virus H1N1 du début des années 50 et pour les huit segments de gène.

II.3.5. Les épizooties de grippe « aviaire » (1996-2008)

La diffusion continue du virus influenza aviaire hautement pathogène (HPIA) H5N1 dans les populations de volailles domestiques sur plusieurs continents, associée à un nombre de plus en plus important d'infections humaines, a intensifié l'intérêt pour les prédictions pandémiques. Les virus A (H5N1) ont initialement causé en 1996 une épizootie aviaire en Chine méridionale, suivit une année plus tard par une épizootie à Hong Kong engendrant 18 cas humains et 6 décès (Boibieux *et al.*, 1998).

Le virus A (H5N1) a continué de circuler ensuite en Chine, pour réapparaître sous sa forme épizootique largement après 2003 dans plusieurs parties du globe. Cette extension géographique a été accompagnée par l'apparition et la diffusion de virus A (H5N1) hautement pathogène génétiquement et antigéniquement différent du virus ancestral H1N1.

Si la grippe aviaire est connue depuis 1878, ces dernières années ont été marquées par une augmentation importante de la fréquence des épizooties (Tableau 2). L'Asie est touchée pour la première fois en 1997 et l'année 2003-2004 révélera dans cette région une propagation du virus tout à fait exceptionnelle.

L'apparition de ces épizooties dévastatrices résulte dans tous les cas, de la transmission d'un virus faiblement pathogène circulant parmi les oiseaux sauvages aux élevages domestiques, puis de son évolution progressive chez ces derniers pour donner un virus hautement pathogène. Les principales espèces affectées par ces souches virales sont les poules, les dindes et les cailles.

Bien qu'éclipsé par la diffusion du virus H5N1 pendant la dernière décennie, pas moins de huit autres épizooties ont été enregistrées, causées entre autres par l'émergence de nouveaux sous-types H5 ou H7 indépendants du virus asiatique, ou dans un cas particulier, par un virus H9N2. Certaines de ces épizooties ont été à l'origine d'infections humaines mais rarement de décès. Depuis le milieu des années 90, les virus H9N2 sont devenus enzootiques dans les populations de volaille domestique sur plusieurs continents menant à un nombre restreint d'infections humaines (Lina, 2008).

Comme pour le virus H5N1 différentes lignées génétiques du virus H9N2 ont été établies. Certains d'entre eux partagent avec les virus H5N1 des segments de gènes codant pour les protéines internes, certains virus H9N2 ont même acquis une grande spécificité pour les récepteurs humains d'HA.

En 2003, un virus HPIA H7N7 a causé une épizootie dans la population de volaille au Pays-Bas et s'est propagée régionalement, avant que l'épizootie ne puisse être contenue. Au moins 86 ouvriers et 3 de leurs contacts ont été infectés et ont développé une conjonctivite avec ou sans manifestations grippales ; l'un d'entre eux est mort. De même que 2 personnes ayant développé une conjonctivite durant les manifestations du virus HPIA H7N3 au Canada en 2004.

Tableau 2. Les épizooties de grippe aviaire hautement pathogène recensées depuis 1955

Année	Lieu	Formule antigénique
1955	Ecosse	H5N1
1961	Afrique du Sud	H5N3
1963	Angleterre	H7N3
1966	Canada	H5N9
1975	Australie	H7N7
1979	Angleterre	H7N7
1983-1984	Etats Unis	H5N2
1983	Irlande	H5N8
1985	Australie	H7N7
1991	Angleterre	H5N1
1992	Australie	H7N4
1994	Australie	H7N3
1994-1999	Mexique	H5N2
1995	Pakistan	
1997	Australie	H7N1
	Italie	H5N2
1997	Hong Kong	H5N1
1997-2005	Chine	H5N1
1999-2002	Italie	H7N1 et H7N3
2002	Hong Kong	H5N1
	Chili	H7N3
2003	Pays bas	H7N7
2003-2005	Asie	H5N1
2004	Pakistan	H7N3
	Etats Unis	H5N2
	Canada	H7N3
	Afrique du Sud	H5N2

Les épizooties dues aux virus H5N1 sont uniques en causant de larges pertes (l'infection et la mort d'un grand nombre d'espèces d'oiseaux sauvages, des infections occasionnelles des mammifères domestiques et sauvages, plus fréquemment des cas graves voire mortelles d'infection humaines et dans de rares instants des cas de transmissions interhumaines).

En dépit des recherches récentes, les questions fondamentales sur comment les virus influenza A commutent des espèces d'oiseaux sauvages aux volailles domestiques et aux autres mammifères et plus tard à l'homme restent encore sans réponses. Par contre, ce qui est complètement élucidé ce sont les changements génétiques viraux qui sont à la base de l'adaptation à l'homme (Smith *et al.*, 2009). Cependant, ce qui reste le moins compris ce sont les changements génétiques qui permettent la transmission interhumaine ainsi que les hôtes du virus ou les facteurs environnementaux qui peuvent contribuer à la pathogénie humaine.

Etant donné son haut potentiel de mortalité et de morbidité, une approximation du risque du virus H5N1 de devenir efficacement adapté à la transmission interhumaine peut être extrêmement utile pour une préparation à une future pandémie. L'examen des informations courantes et historiques a mené aux réflexions suivantes, l'évidence suggère que les virus H5N1 évoluent rapidement, la direction de cette évolution qui est conduite par une pression de sélection incomplète n'est pas claire : tandis que les virus H5N1 HP circulant en Asie du sud sont des descendants de l'épizootie de 1996 observée en Chine, des évolutions significatives génétiques et antigéniques ce sont produites, impliquant des phénomènes de *DRIFT* de l'HA H5, des mutations d'autres gènes et des réassortiments avec d'autres virus influenza aviaires. Cependant il n'est pas encore claire lequel de ces nombreux changements est associé à une létalité chez les oiseaux sauvages, ou à une pathogénecité et transmissibilité chez la poule ou d'autres espèces (Lina, 2008)

Etant donnée que seuls les virus H5 et H7 ont été capables d'acquérir la mutation de la séquence polybasique requise à l'insertion de l'HA à son site de clivage et qui les rend hautement pathogènes pour les volailles, les 3 derniers virus pandémiques qui contenaient des gènes aviaires d'HA de sous-type H1, H2 et H3 ne sont pas par définition des virus HPIA. Il n'y a pas d'évidence que les pandémies ou même encore les épidémies n'ait été causé par aucun autre des nombreux virus HPIA. En outre, alors que des manifestations d'HPIA ont été décrites chez la volaille pendant plus de 130 ans, aucune des 3 pandémies de 1918, 1957, 1968 n'est connu pour avoir temporairement été associée à des épizooties

chez les oiseaux domestiques ou sauvages, ne laissant ainsi aucune donnée historique pour soutenir la possibilité que les volailles sont capables de servir d'hôte intermédiaire au développement d'une pandémie (Smith *et al.*, 2009 ; Munier *et al.*, 2010).

La virulence, la pathogénie, l'adaptation à l'homme, et la transmission d'hôte à hôte sont susceptibles d'être des propriétés indépendantes qui sont associées à différents, et probablement concurrents changements mutationnels, le rôle de la virulence et de la pathogénicité dans les rapports évolutionnaires virus-hôte est donc peu clair ; les virus pandémique à pouvoir pathogène bas (1968), intermédiaire (1957), et haut (1918) se sont tous adaptés à l'homme et ont manifesté une transmissibilité pandémique efficace.

II.3.6. La pandémie de grippe A (H1N1) (2009-2010)

En mars et début avril 2009, un nouveau virus influenza A (H1N1) d'origine porcine a émergé au Mexique et aux Etats-Unis. Pendant les premières semaines de surveillance, le virus s'est diffusé à plus d'une trentaine de pays, par transmission interhumaine, entraînant la levée du niveau d'alerte pandémique par l'OMS au niveau 6 (WHO, 2009). Ce virus a la capacité de se multiplier à une vitesse vertigineuse. L'analyse phylogénétique employée pour connaître ses origines et par la suite estimer le calendrier du développement précoce de l'épidémie, a prouvé que ce virus dérive de plusieurs virus circulant librement chez le porc (Smith *et al.*, 2009).

L'évaluation phylogénétique suggère que le réassortiment des lignées porcines peut s'être produit des années avant leur émergence chez l'homme, et que la multiple ascendance génétique de ce virus H1N1 est indicative d'une origine ancestrale. Ces résultats augmentent le besoin d'une surveillance systématique de l'influenza porcine, et appuient l'évidence que le mixage d'éléments génétiques nouveaux chez le porc peut entraîner l'émergence de virus influenza à haut potentiel pandémique chez l'homme.

Les virus classiques porcins H1N1 ont circulé chez le porc en Amérique du nord et dans d'autres régions pendant au moins 80 ans. En 1998, un nouveau virus triple réassortant H3N2, comprenant des gènes de virus porcins classiques H1N1, et des gènes de virus aviaire H3N2 d'Amérique du nord, a été fortement incriminé dans l'apparition de manifestations grippales chez des porcs d'Amérique du nord et s'est ainsi adapté à cette dernière population animale. La co-circulation et le mélange du triple réassortant H3N2 avec les lignées déjà établies chez les porcs a produit des virus porcins réassortants H1N1 et H1N2 qui ont causé, depuis 2005 aux Etats-Unis, des infections sporadiques humaines.

En conséquence, l'infection humaine avec un virus influenza porcine H1N1 a été aux Etats-Unis depuis 2007, une maladie nationalement déclarée.

En Europe, un virus influenza aviaire H1N1 a été détecté pour la première fois en Belgique en 1979. Cette lignée c'est établie et a graduellement remplacée les virus influenza porcins classiques et s'est également réassortit chez le porc avec un virus humain H3N2. En Asie, les lignées classiques des virus influenza porcins circulent associées à d'autres virus identifiés : virus influenza humain H3N2, virus eurasiatique H1N1 avian-like, et le virus triple réassortant H3N2 d'Amérique du nord (Peiris *et al.*, 2001 ; Jung & Song, 2007).

En utilisant des analyses phylogénétiques complètes, Smith *et al.* (2009) ont démontré une reconstitution temporelle de l'histoire complexe du réassortiment du virus influenza porcine H1N1. Leurs analyses montrent que chaque segment du génome viral a été niché dans des lignées de virus influenza porcins déjà bien établies, c'est-à-dire des lignées circulant primitivement chez le porc depuis plus de 10 ans avant l'apparition des manifestations actuelles. L'interprétation la plus plausible de ces résultats est donc celle que l'ancêtre du virus épidémique « **swine-origin influenzavirus** » (S-OIV) a une origine porcine, quelques transmissions de ce virus à des hôtes secondaires ont cependant été observé (Trifonov *et al.*, 2009).

Bien que la voie d'évolution précise de la genèse du S-OIV soit considérablement gênée par le manque de données de surveillance, certains auteurs ont pu conclure que les gènes codant la polymérase, l'HA, la NP et NS émergent d'un virus triple réassortant circulant chez les porcs d'Amérique du nord. La source du triple réassortant lui-même comprend des gènes dérivant de virus influenza, aviaire (PB2 et PA), humains H3N2 (PB1) et des lignées porcines classiques (HA, NP et NS), en revanche la NA et la protéine M ont pour origine les lignées de virus eurasiatique porcins H1N1 avian-like (Trifonov *et al.*, 2009 ; Garten *et al.*, 2009). Les analyses phylogénétiques des premières manifestations et sur la base des premières séquences publiquement disponibles ont rapidement établi cette origine multigénétique (Smith *et al.*, 2009).

Etant donné que le S-OIV comprend des gènes d'origine eurasiatique, des analyses phylogénétiques de 15 nouvelles séquences de virus influenza porcins de Hong Kong, prélevées au cours d'un programme de surveillance mené depuis le début des années 1990, a conduit les chercheurs à conclure que les virus étaient un mélange de 7 sous-types H1N1

et de 8 sous-types H1N2 ainsi que de virus appartenant aux lignées porcines classiques eurasiatiques avian like et triple réassortantes (Smith *et al.*, 2009).

La circulation des porcs entre l'Europe et l'Amérique du nord semblent avoir facilité le mixage de divers influenza porcins, menant aux multiples événements de réassortiment associés à la genèse de la souche S-OIV. Les porcs domestiques ont été décrits comme le creuset hypothétique, générant par réassortiment l'émergence de nouveaux virus influenza avec des gènes aviaires ou avian-like dans les populations humaines, déclenchant ainsi, des pandémies associées à des cassures antigénique.

Les recherches précédentes suggèrent que l'exposition professionnelle aux porcs augmente le risque d'infection avec des virus influenza porcins et que les ouvriers au contact des porcs devraient être considérés dans chaque programme de surveillance. L'émergence du S-OIV suggère l'évidence du rôle du porc domestique dans l'écosystème des virus influenza A. Comme cela a été rapporté ces trois derniers pandémies du 20^{ème} siècle et qui semblent avoir été des victimes d'une série de réassortiments multiples avant leur émergence et leur identification des années plus tard.

II.4. Les gripes saisonnières

Après la vague pandémique, le virus ne disparaît pas et il revient chaque année dès le début de la saison froide suivante. La grippe pandémique devient alors une grippe saisonnière, causée par un virus qui a perdu sa virulence extrême, soit spontanément, soit parce que la population humaine a maintenant acquis une certaine immunité due aux contacts répétés avec le virus. Celui-ci serait alors condamné à disparaître, s'il n'avait pas cette particularité originale qui est sa capacité particulière de variation (Hannoun, 2008).

Des mutations ponctuelles de la structure fine de l'hémagglutinine, principal responsable de l'immunité, lui permettent alors de « glisser » progressivement et d'échapper graduellement à l'immunité spécifique induite par les infections ou les vaccinations. Après quelques années, le sujet redevient sensible à une nouvelle infection par un virus assez proche (ni le même, ni totalement différent).

III. Aspects prophylactiques

La situation épidémiologique mondiale et les enseignements tirés des pandémies du XX^e siècle ont amené l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), à élaborer un plan de lutte contre une pandémie grippale et à lancer un processus d'acquisition des moyens de

protection et de traitements. Les plans de lutte sont continuellement actualisés à partir de nouvelles données scientifiques et épidémiologiques.

La surveillance des épidémies de grippe permet de répondre à un certain nombre de questions essentielles. Quels sont les virus qui circulent ? Quand l'épidémie commencera-t-elle et quand finira-t-elle ? le virus est-il nouveau ? Dangereux ?

Son objectif principal est la surveillance de l'apparition de nouveaux virus en circulation, de recueillir, d'analyser et de communiquer toutes les informations épidémiologiques concernant ces virus et par la suite de recueillir des prélèvements et d'isoler des souches pour une identification rapide des isolats circulants.

La surveillance de la grippe représente une activité importante et constante au plan mondial, consistant à isoler les virus grippaux et identifier leurs caractères antigéniques afin de recommander les variants qui seront utilisés pour le vaccin de la saison suivante. La surveillance de la grippe a également pour objectif de dépister les flambées de grippe le plus tôt possible, de rassembler et analyser les données relatives à la morbidité et à la mortalité.

Les interventions à mettre en œuvre pendant une pandémie ont pour but de diminuer la transmission du virus et de diminuer le nombre de formes cliniques graves. Différentes interventions peuvent être envisagées. La vaccination grippale est l'option de choix mais le délai de plusieurs mois pour la production d'un vaccin contre un nouveau virus ne la rend pas opérationnelle en tout début de pandémie. Le traitement antiviral curatif et prophylactique sont également des mesures de contrôle à considérer et les inhibiteurs de la neuraminidase sont alors préférables à l'amantadine car il y a peu de résistance. Les autres interventions telles que fermetures des endroits publics, restriction des voyages, port de masques, etc. sont des mesures importantes à ne pas négliger. L'impact des interventions dépend d'un grand nombre de facteurs : leur efficacité intrinsèque, le stade de la pandémie et ses caractéristiques épidémiologiques...

En Algérie, un centre national OMS de la grippe a été créé en 1970 à l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA). Il a permis de rassembler quelques données sur l'évolution de la grippe dans notre pays. Ces données sont devenues fragmentaires et peu suivies en l'absence d'épidémies importantes. L'apparition du virus A (H5N1) a encouragé la mise en place d'un réseau de surveillance, coordonné par l'Institut National de Santé Publique (INSP) en collaboration avec l'IPA.

Ce réseau qui a pour rôle de

- Surveiller hebdomadairement les syndromes grippaux afin de détecter précocement une situation épidémique,
- Déterminer les caractéristiques épidémiologiques (de personnes, de temps, de lieux),
- Identifier les souches circulantes et étudier la répartition des virus isolés en fonction du type et du sous-type,
- Participer au réseau mondial de surveillance OMS pour le choix de la composition des vaccins.

CONCLUSION

De nombreux virus de la grippe animale infectent naturellement diverses espèces d'oiseaux et de mammifères et circulent parmi celles-ci. La plupart des virus grippaux animaux n'infectent pas normalement l'homme. Il peut néanmoins arriver que certains virus animaux touchent l'homme. Ces infections surviennent le plus souvent de façon sporadique ou isolée ou donnent parfois lieu à des petites grappes de cas humains.

Une pandémie de grippe survient lorsqu'un virus grippal animal contre lequel la plupart des humains ne sont pas immunisés acquiert la capacité de provoquer des chaînes de transmission interhumaine soutenues, ce qui provoque des flambées à l'échelon de la communauté. Un tel virus peut se propager au niveau mondial et provoquer une pandémie. L'apparition d'une pandémie de grippe peut être considérée comme le résultat de la transformation d'un virus grippal animal en un virus grippal humain. Sur le plan génétique, les virus de la grippe pandémique peuvent apparaître par

(i) réassortiment génétique processus dans lequel les gènes des virus de la grippe animale et humaine se combinent pour créer un virus grippal réassorti animal-humain ;

(ii) mutation génétique : processus dans lequel les gènes d'un virus grippal animal se modifient, permettant l'infection et la transmission chez l'homme.

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^e siècle, des pandémies de grippe ont été décrites à des intervalles allant de 10 à 50 ans, leur gravité et leur impact étant variables

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ammon CE. 2001.** The 1918 Spanish flu epidemic in Geneva, Switzerland International Congress Series 1219 163 –168
- Balinet A et al ., 2009 :** The first Swedish H1N2 swine influenza virus isolate represents an uncommon reassortant. Virology journal, 180,4-6.
- Boibieux A.,1998 :**la grippe aviaire de Hong Kong. Médecine et maladies infectieuses, 28,193-4.
- Bolotin S et al., 2009 :** Verification of the cobimatrix influenza detection assay for the detection of influenza A subtype during the 2007-2008 influenza season in Toronto, Canada. Journal virology, 38, 1-3.
- Booms ER., 2009 :** Comparative analysis between a low pathogenic and high influenza h5 hemagglutinin in cell entry. Virology journal ,76, 1-5.
- Brown EG. 2000;**Influenza virus genetics. Biomed Pharmacother 54:196–209.
- Bruno L., 2008:** Quel est le risque d’une nouvelle pandémie grippale? . la revue du praticien, 58, 1679-1686.
- Charlton B :** Conventional and future diagnostics for avian influenza. Comparative immunology microbiology and infectious diseases, 32, 341-350.
- Chen JH., Deng YM., 2009:** influenza virus antigenic variation, host antibody production and new approach to control epidemics. Virology journal, 38, 1-6.
- Chen MJ et al., 2009 :** Panorama phylogénétique diversité et distribution of type A influenza viruses based on their six internal gene sequences. Virology journal, 137, 1-7.
- Clifford M et al., 2009:** Evidence for a novel gene associated with human influenza A viruses. Virology journal , 198, 1-11.
- Derrar A et al., 2008:** maladies émergentes et réémergentes. La revue médico-pharmaceutique, 49, 15-20.
- Doyle A et al., :** Estimation de l’impact d’une pandémie grippale et analyse de stratégies.bulletin OMS
- Duffau P et al., 2006 :** a case of severe community acquired pneumonia and non-respiratory illness induced by influenza A. médecine et maladies infectieuses, 36, 473-475.
- Gallagher WR et al., 2009:** Towards a sane and rational approach to management of influenza H1N1. Virology journal, 51, 1-7.
- Garten, R. J. et al. 2009.** Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. Science doi:10.1126/ science.1176225.

- Hannoun C., 2008:** Histoire naturelle des gripes. La revue du praticien, 58,1645-1651.
- Henry S et al., 2008 :**Plan national de prevention et de lutte contre une pandémie grippale. La revue du praticien, 58, 1687-1693.
- Ji Y et al., 2009 :** Measles resurgence associated with continued circulation of genotype H1 viruses in China, 2005. Virology journal, 2009, 1-8.
- Jung, K. & Song, D. S.** 2007. Evidence of the cocirculation of influenza H1N1, H1N2 and H3N2 viruses in the pig population of Korea. Vet. Rec. 161, 104–105
- Li J et al., 2010:** Adaptation and transmission of a duck-origin avian influenza virus in poultry species. Virus research, 147, 40-46.
- Manuguerra J.-C. 2002.** Grippe. In : Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Maladies Infectieuses, 8-069-A-10, Paris : Éditions scientifiques et médicales Elsevier ; p. 1–22.
- Munier S., 2010 :**Transmission inter-espèces, adaptation à l’homme et pathogenecite des virus influenza d’origine animale. Pathologie biologique, 2878, 1-6.
- Peiris JSM., 2009 :** Avian influenza viruses in humans. Rev.sci.tech.off.int.epiz, 28, 161-174.
- Peiris, J. S. M. et al. 2001.** Cocirculation of avian H9N2 and contemporary “human” H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment? J. Virol. 75, 9679–9686.
- Rajik M., 2009 :**Identification and characterisation of a novel antiviral peptide against avian influenza virus H9N2. Virology journal, 74, 1-12.
- Reperant LA., 2009:** Avian influenza virus in mammals. Rev.sci.tech.off.int.epiz, 28, 137-159.
- Shahid MA., 2009:** Avian influenza virus H5N1: effects of physic-chemical factors on its survival. Virology journal, 38, 1-6.
- Smith G et al., 2009:** Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. Nature, 459, 1-5.
- Subbarao K et al., 1995:** Are there alternative avian influenza viruses for generation of stable attenuated avian human influenza A reassortant virus? . virus research, 39, 105-110
- Subbarao K, Shaw MW. 2000.** Molecular aspects of avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans. Rev Med Virol;10:337–48.
- Suta et al., 2009:** Pathogenesis of swine influenza virus in wealing pigs an experimental trial. Virology journal, 34, 1-11

Taubenberger JK., Morens DM., 2009: Pandemic influenza including a risk assessment H5N1. Rev.sci.tech.off.int.epiz, 28, 187-202.

Trifonov, V., Khiabanian, H., Greenbaum, B. & Rabadan, R. The origin of the recent swine influenza A (H1N1) virus infecting humans. Euro Surveill. 14, 19193 (2009).

Vabret A., 2004: Emergence et barrière d'espèces. Médecine et maladies infectieuses, 34, 506-510.

Vallat B., 2009 : Avian influenza. rev.sci tech.offi.int.epiz, 28, 9-13.

Webster RG. 1998 ;Influenza: an emerging disease. Emerg Infect Dis 4:436–41.

Winlo S., YahiaM., 2009 : Avian influenza virus. Comparative immunology Microbiology and infectious diseases, 32 , 301-310.

Xu X et al., 1999: Genetic characterization of the pathogenic influenza H5N1 virus: similarity of the hemagglutinin gene to those, of H5N1 viruses from the outbreak in Hong Kong. Virology journal, 261, 15-19.

Yang JR et al., 2010: A new antigenic variant of human influenza A H3N2 virus isolated from airport and community surveillance in Taiwan. Virus research, 117, 1-6.

Yassine HM et al., 2009: Characterization of triple reassortant H5N1 influenza A viruses in poultry species. Veterinary microbiology, 139, 132-139.