

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

جمهوري الجزائرية لديمقراطية شعبية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

علميم العالبي و البعث

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE – ALGER

وطنية العليا للبيطرة -

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

**THEME :**

**Actualité sur la grippe animale et sa transmission à  
l'homme**

**Présenté par : - BOUBALA Anis  
- BOUCHICHA El Bachir Ahmed**

**Le jury :**

<b>-. Présidente</b>	<b>: Dr. HAFSI F</b>	<b>Maitre de conférences A (ENSV)</b>
<b>-. Promotrice</b>	<b>: Dr. AZZAG N</b>	<b>Maitre de conférences B (ENSV)</b>
<b>-. Examineur</b>	<b>: Dr. LAAMARI A</b>	<b>Maitre assistant A (ENSV)</b>
<b>-. Examineur</b>	<b>: Dr. ZAOUANI M</b>	<b>Maitre assistant A (ENSV)</b>

**Année universitaire : 2012/2013**

# Remerciements

Nous tenons à remercier notre promotrice Mme AZZAG Nawel pour son encadrement, sa disponibilité, ses conseils avisés et son suivi attentif.

Nos vifs remerciements à Mme HAFSI F, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre projet de fin d'études.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à Mr LAAMARI A, et à Mr ZAOUANI M pour avoir accepté très aimablement de juger ce travail.

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes parents, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir permis de réaliser ces longues études pour exercer le métier que j'avais choisi. Je ne vous le dirai jamais assez : merci pour tout !*

*A ma sœur*

*El hadja, khalo Mahrez, Kamel, Othmene, Zohir, Khalto Souad et toutes leurs familles*

*Ma sœur Nyna et sa famille*

*Ahmed et sa femme*

*A tous mes proches et à tous mes amis*

*A la brigade canine*

*A mes amis de G25*

*A tous mes frères de l'Ecole Nationale Vétérinaire sans exception.*

*PATCHIKA*

## Dédicace

*Je dédie se travaille a Amnay Oukid le  
philosophe Kabyle, Youcef en mémoire du temps  
passée, Idris EL pocho Britannique, Bedri  
notre prof de Lomba, Ma biche préféré, Mehdi  
le podophobe, Pampers la chirurgienne, Massu  
la kabinda et ALI le biologiste des dos d'ânes.*

*Et je remercie tous ceux qui on crue en moi  
particulièrement Krinou ouled Ahmed a qui je  
dois d'être l'homme que je suis aujourd'hui  
autrement dit mon model.*

*Anis*

## Liste des tableaux

**Tableau n° I :** Principales étapes de l’histoire des pestes aviaires.....4

**Tableau n° II :** segments génomiques des Influenzavirus de type A et rôle biologique des protéines virale.....13

**Tableau n° III :** Mesures prises par l’Algérie.....34

# Liste des figures

<b>Figure n° I: Carte des foyers d'influenza aviaire en septembre 2010.....</b>	<b>6</b>
<b>Figure n° II: Structure d'un virus influenza aviaire.....</b>	<b>12</b>
<b>Figure n° III : cycle de réplication de virus.....</b>	<b>15</b>
<b>Figure n° IV: Réassortiment génétique « shift ».....</b>	<b>23</b>
<b>Figure n° V: les cassures génétiques.....</b>	<b>62</b>
<b>Figure n° VI: types de vaccins.....</b>	<b>63</b>

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : Le virus influenza</b> .....	3
I. Historique .....	3
II. Importance .....	5
III. Epidémiologie.....	5
III.1. Répartition géographique .....	5
III.2. Espèces sensibles .....	7
III.3. Mode de transmission .....	7
IV. Caractères du virus .....	7
IV.1. Taxonomie .....	7
IV.2 Nomenclature.....	7
IV.3. Classification .....	8
IV.3.1. Les virus A.....	8
IV.3.2. le virus B.....	8
IV.3.3. le virus C.....	8
IV.4. Résistance du virus .....	9
IV.4.1. dans le milieu extérieur.....	9
IV.4.2. Aux agents physiques .....	9
IV.4.3. Aux agents chimiques.....	9
V. Structure du virus.....	9
VI. Fonctions des protéines virales.....	10
VI.1. L'hémagglutinine (HA) .....	10
VI.2. La Neuraminidase (NA).....	10
VI.3. Les protéines PB1, PB2 et PA .....	10
VI.4. Les protéines M2 .....	10
VI.5. Les protéines M1 .....	11
VI.6. Les protéines NP.....	11
VI.7. Les protéines NEP .....	11
VI.8. Les protéines NS1 .....	11
VII. Le cycle de réplication de virus .....	13
VIII. PATHOGENIE .....	15

VIII.1. Mécanismes supposés de franchissement de la barrière d'espèce .....	15
VIII.1.1. Multiplication .....	15
VIII.1.1.1. Fixation .....	15
VIII.1.1.2. Pénétration .....	16
VIII.1.1.3 Éclipse .....	16
VIII.1.1.3.1. Transcription des messagers .....	16
VIII.1.1.3.2. Réplication du génome .....	17
VIII.1.1.4. Assemblage .....	17
VIII.2. Déterminants moléculaires viraux de la virulence .....	17
VIII.2.1. Chez l'homme .....	17
VIII.2.2. Chez les oiseaux .....	18
VIII.3. Mécanismes de variation génétique des virus influenza A .....	19
VIII.3.1. Mutations ponctuelles « drift » .....	19
VIII.3.1.1. Importance chez les virus influenza A humains .....	19
VIII.3.1.2 Importance chez les virus influenza A aviaires .....	20
VIII.3.2. Réassortiment génétique « shift » .....	21
IX. Étude clinique .....	23
IX.1. Grippe aviaire : .....	23
IX.1.1. Symptômes : .....	23
IX.1.1.1. Influenza aviaire faiblement pathogène (IAFP) : .....	24
IX.1.1.2. Influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) : .....	24
IX.1.2. Lésions : .....	25
IX.1.3. Diagnostique : .....	25
IX.1.3.1. Diagnostic clinique : .....	25
IX.1.3.2. Diagnostic lésionnel : .....	26
IX.1.3.3. Diagnostic différentiel : .....	26
IX.1.3.4. Diagnostic de laboratoire : .....	27
IX.1.3.4.1. Diagnostic virologique : .....	27
IX.1.3.4.1.1. L'isolement du virus : .....	27
IX.1.3.4.1.2. Microscopie électronique : .....	28
IX.1.3.4.1.3 Tests d'hémolyse : .....	28
IX.1.3.4.1.4 Double diffusion en milieu gélose : .....	28
IX.1.3.4.1.5. Tests d'héماغglutination : .....	29

IX.1.3.4.1.6. Immunofluorescence : .....	29
IX.1.3.4.1.7. RT-PCR : .....	29
IX.1.3.4.1.8. Typage des virus isolés : .....	29
IX.1.3.4.2. Evaluation du pouvoir pathogène des virus isolés : .....	29
IX.1.3.4.2.1. Tests in vivo : .....	30
IX.1.3.4.2.2 Test in vitro: .....	30
IX.1.3.4.3. Le Diagnostic sérologique : .....	30
IX.1.4. Prophylaxie : .....	31
IX.1.4.1. Prophylaxie sanitaire : .....	31
IX.1.4.2. Prophylaxie médicale : .....	32
IX.1.4.2.1 Types de vaccins .....	32
IX.1.4.2.1.1. Vaccins homologue inactivés : .....	32
IX.1.4.2.1.2. Vaccins hétérologue inactivés : .....	32
IX.1.4.2.1.3. Vaccins recombinants : .....	32
IX.1.4.2.1.2. Les mesures prises par l'Algérie : .....	33
IX.2. La grippe porcine : .....	35
IX.2.1 Symptômes : .....	35
IX.2.2. Diagnostique : .....	35
IX.3. Diagnostique de la grippe aviaire chez l'homme .....	36
IX.3.1. Le diagnostic clinique de la grippe aviaire .....	36
IX.3.1.1. En dehors des zones d'épizooties à virus aviaires hautement pathogènes ...	36
IX.3.1.2. En zone d'épizooties à virus grippal aviaire hautement pathogène .....	37
IX.3.2. Diagnostic biologique .....	37
IX.3.2.1. Le diagnostic direct .....	38
IX.3.2.2. Le diagnostic indirect .....	41
IX.3.2. Traitement : .....	42
IX.3.2.1. La grippe aviaire : .....	42
IX.3.2.1.1. La première génération est représentée par les inhibiteurs de la protéine virale M2. ....	42
IX.3.2.1.2. Les inhibiteurs de la neuraminidase .....	43
IX.3.2.1.3. Les traitements associés .....	49
IX.3.2.1.4. Perspectives thérapeutiques .....	49

<b>CHAPITRE II : Mode de transmission de la grippe animale à l'homme</b> .....	52
I.Excrétion virale et modes de transmission .....	52
I.1. Les Oiseaux .....	52
I.1.1 Importance du rôle du canard .....	53
I.1.2. Le Canard .....	54
I.1.3. Volaille domestique .....	55
I.1.4. Le porc .....	56
II.Transmission à l'homme .....	58
II.1 Infection et contamination.....	58
II.2 Structure du génome et possibilité de réassortiment .....	59
II.3. Mécanismes des variations antigéniques.....	61
II.3.1. Le glissement antigénique: .....	61
II.3.2. La cassure antigénique: .....	61
III.TRANSMISSION INTERHUMAINE .....	62
IV.PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT .....	62
<b>CHAPITRE III : Discussion et Conclusion</b> .....	64

## Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

ARN : Acide ribonucléique.

ARNm : Acide ribonucléique messenger.

DG : direction générale

ELI SA : Epreuve sérologique d'immunoabsorption à enzyme conjuguée, par extension les anticorps révélés par ce test

GROG : Groupe Régional d'Observation de la Grippe

HA ou H : Protéine des influenza virus de type A (Hémagglutinine), par extension, le gène codant cette protéine.

NA ou N : Neuraminidase des influenza virus de type A

NP : Protéine des influenza virus de type A (Nucléoprotéine), par extension, le gène codant cette protéine.

HP : Hautement pathogène

HxNy : Avec x et y désignant des chiffres respectivement compris entre 1 et 15 et entre 1 et 9 : sous type viral (notion définie au paragraphe 1.2) HPAI : Voir IAHP

IAFP : influenza aviaire faiblement pathogène

IAHP : influenza aviaire hautement pathogène

IAN : Influenza Aviaire Nonifiable

INMV : Institut National de Médecine Vétérinaire.

IPIV : Indice de pathogénicité mesuré par voie intra veineuse

IRA : Infections Respiratoires Aiguës

LPAI : Voir IAFP

LTI : laryngotrachéite infectieuse

M : Ministère.

M1 : Protéine des influenza virus de type A (Protéine de matrice), par extension, le gène codant cette protéine.

M2 : Protéine des influenza virus de type A (Canal à ions), par extension, le gène codant cette protéine.

NP : Protéine des influenza virus de type A (Nucléoprotéine), par extension, le gène codant cette protéine.

NSI : Protéine des influenza virus de type A (protéine non structurale 1), par extension, le gène codant cette protéine.

NS2 : Protéine des influenza virus de type A (protéine non structurale 2), par extension, le gène codant cette protéine.

OIE : Office Internationale des Epizooties

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Protéine des influenza virus de type A (sous unité active de la polymérase), par extension, le gène codant cette protéine.

PB1 : Protéine des influenza virus de type A (sous unité de la polymérase), par extension» le gène codant cette protéine.

PB2 : Protéine des influenza virus de type A (autre sous unité de la polymérase), par extension, le gène codant cette protéine.

VRS : Virus Respiratoire Syncithial

# *INTRODUCTION*

### Introduction

L'émergence de nouvelles maladies infectieuses humaines résultant des passages interspécifiques, est un phénomène qui a marqué l'histoire récente de l'infectiologie. Des études ont montré que les zoonoses constituent la part la plus importante des maladies émergentes chez l'homme Olsen B et al ; 2006). Parallèlement, plusieurs revues bibliographiques récentes ont souligné l'importance de l'émergence ou de la réémergence de maladies infectieuses d'importance vétérinaire (Fouchier RA et al, Van Gils JA et al ; 2007). Les agents pathogènes, touchant de nouvelles populations, évoluent par mutations, recombinaisons ou réarrangements génétiques, ce qui leur permet de s'adapter au polymorphisme génétique de leurs hôtes humains ou animaux. La faune sauvage peut présenter les caractéristiques de réservoirs de ces agents ou au contraire, celle de victimes d'une infection de l'animal domestique ou de l'homme. Or, les zones humides, constituent des points d'entrée privilégiés d'agents infectieux, transmis par l'avifaune et/ou par des vecteurs.

En abritant un important pool de virus zoonotiques, la classe des Oiseaux représente la clef de voûte de « l'écologie virale » de plusieurs maladies émergentes (Influenza aviaire, fièvre West-Nile, Encéphalite japonaise,...). La biologie des oiseaux, et tout particulièrement le phénomène migratoire, à un impact sur la circulation virale globale (Webster RG et al, Dugan VG ; 2008). En quelques semaines, des milliards d'oiseaux transitent chaque année d'un continent à l'autre pour rejoindre, selon la saison, leur site d'hivernage ou de nidification (MUNSTER VJ et al ; 2007). Si au cours de ces déplacements, une très faible proportion était infectée, elle représenterait néanmoins une masse considérable d'animaux excréant un agent pathogène pouvant exposer les populations réceptives sur leur parcours de l'Eurasie vers l'Afrique. Ainsi, la migration, et la biologie des oiseaux qui lui sont associée, ont un impact potentiel sur la circulation de plusieurs agents pathogènes. L'analyse du rôle des oiseaux sauvages dans les cycles épidémiologiques, en tant qu'hôtes, principaux ou secondaires, implique une compréhension des relations qu'ils entretiennent avec les agents pathogènes, les autres animaux hôtes et leur environnement. Notre étude se situe à la frontière entre l'épidémiologie, qui est l'étude des maladies et des facteurs de santé dans une population, et de l'écologie, qui est l'étude des interactions d'une part entre différents organismes et d'autre part entre les organismes et leur milieu. Le modèle choisi pour notre étude est celui

des virus influenza aviaries et le virus de la grippe porcine qui appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae.

# *CHAPITRE 1*

## *LE VIRUS INFLUENZA*

## CHAPITRE I : Le virus influenza

### I. Historique

Les premières descriptions des pestes aviaires, c'est-à-dire des épisodes de mortalité massive d'oiseaux (MUNSTER VJ et al ; 2005), remontent à l'Antiquité (Tableau n°1). Plusieurs récits concernent les oiseaux sauvages. Pour les chroniqueurs, les épisodes de mortalité des oiseaux sauvages étaient généralement le résultat de batailles rangées. Les dates de toutes ces batailles ont été relevées par George Fleming qui cite par exemple les épidémies survenues en 571, 942 ou 1366 (De Marco MA et al ; 2003). Certains symptômes décrits dans ces récits, de même que certains traits épidémiologiques (premières manifestations de l'épizootie chez les oies ou les canards), évoquent bien l'influenza aviaire. En 1366 est évoquée une concomitance entre une épidémie humaine et une épizootie chez les oiseaux sauvages en Angleterre. Le même constat sera également fait en Bohême en 1614.

La peste aviaire a été identifiée pour la première fois en 1878 par un scientifique italien, Edoardo Perroncito, qui décrit l'émergence d'une maladie contagieuse affectant des volailles domestiques dans des fermes près de Turin, Italie (De Marco MA et al ; 2005). En 1880, Rivolta et Delprato, considérant que les caractères cliniques de cette maladie étaient différents de ceux du choléra des poules à *Pasteurella multocida* (MUNSTER VJ et al ; 2005), appelèrent «typhus exsudatif», cette nouvelle maladie. De nombreux microbiologistes européens tentèrent alors, sans succès, d'en isoler l'agent causal. Centanni et son élève Savonuzzi décrièrent, en 1901, les particularités de l'agent causal de cette nouvelle maladie, baptisée "peste aviaria" (MUNSTER VJ et al ; 2005). La maladie de Newcastle ou « pseudo peste aviaire », décrite pour la première fois en 1926 aux Indes néerlandaises par Kraneveldt, puis en Angleterre à Newcastle, par Doyle, a été reconnue comme épidémiologiquement différente de la « vraie » peste aviaire. Toutefois, il faudra attendre 1955 pour que les deux virus soient bien différenciés : le virus de la peste aviaire vraie fut alors classé dans la famille des Orthomyxoviridae, genre Influenza (type A) et le virus de la maladie de Newcastle fut classé dans la famille des Paramyxoviridae, genre Rubulavirus.

**Tableau I : Principales étapes de l'histoire des pestes aviaires**

Date	Événement	Référence
1200, 430,218 et 43 av J.C	Mortalité concomitante du bétail, de l'homme et des oiseaux	Kawaoka Y et al ; 1984
571	Mortalité d'oiseaux sauvages en Angleterre	Munster V.J et al ; 2007
671	Mortalité massive de volailles en Angleterre	Laudert E et al ; 1993
942	Mortalité d'oiseaux sauvages en Irlande	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1286	Mortalité subite des oiseaux en Autriche	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1366	Mortalité de moineaux suivie d'une épidémie humaine en Angleterre	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1578	Epizootie frappant les poules à Paris	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1614	Epidémie mortelle chez les hommes en République Tchèque, contemporaine d'une épizootie chez les poules	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1656	Enorme mortalité de pélicans aux Antilles	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1714	Epizootie chez les pigeons à Paris	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1718 et 1721	Les oies sont particulièrement touchées en 1718 et 1719 en Pologne et la maladie s'étend aux cigognes en 1721	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1769	Mortalité générale des oies à Hanovre en Allemagne	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1774	600 oies seraient mortes aux bords de la Meurthe en Lorraine en présentant des symptômes de diarrhée et vertiges	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1789	Epizootie chez les poules en Italie du Nord. Les symptômes décrits sont ceux d'une maladie infectieuse- les lésions affectant les appareils respiratoires et digestifs	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1830à1831	Episodes de mortalité aviaire en Europe	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005
1841	Grande mortalité de canards sauvages dans les Landes (20000)	OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2005

## II. Importance

**Importance économique** : elle peut être considérable en raison de la forte morbidité, létalité atteignant parfois 90%. De plus la restriction de mouvements d'oiseaux vivants, d'œufs à couver et viandes de volailles produites dans la région atteinte représente une perte économique considérable pour le pays exportateur.

### **Importance Hygiénique:**

Les oiseaux constituent un immense réservoir où circulent de nombreux • Les oiseaux constituent un immense réservoir où circulent de nombreux sous-types viraux et d'où peuvent émerger des souches pathogènes pour l'Homme. Par ailleurs, les souches aviaires peuvent infecter facilement le porc, qui après recombinaison génétique va permettre l'émergence de souches adaptées à l'homme.

## III. Epidémiologie

### III.1. Répartition géographique

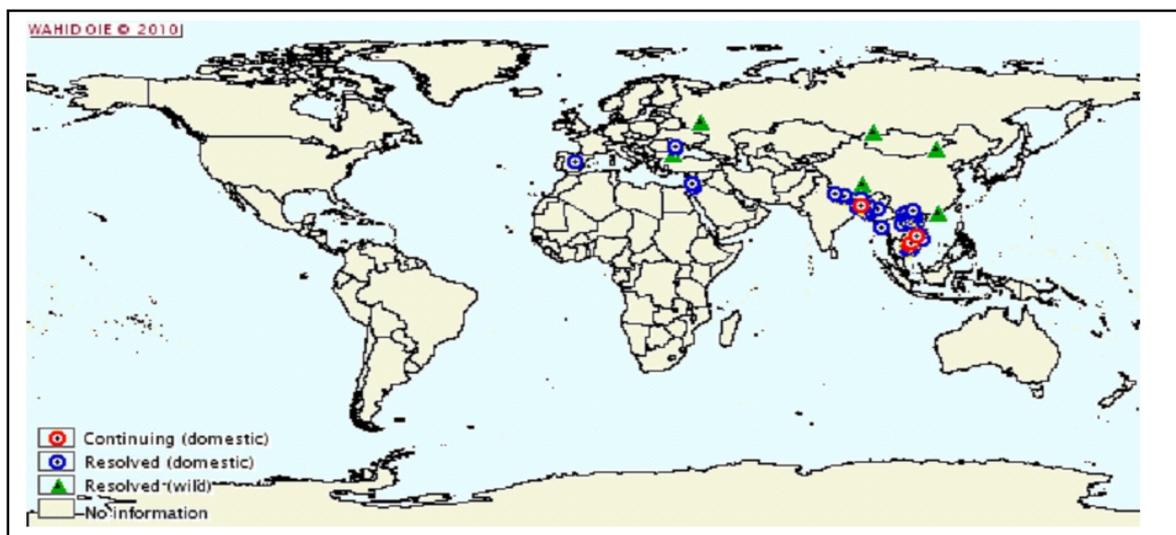
La souche d'IAHP à virus H5N1 a émergé dans la province de Guangdong, en Chine en 1996 (Li, 2004), puis à Hong Kong en 1997. L'épizootie est restée plusieurs années localisée à l'Asie. Puis Hong-Kong connaît en 2002 la réémergence d'une souche de virus H5N1 à la virulence accrue. On observe alors des cas de mortalité sporadique chez des oiseaux aquatiques sauvages dont les canards (Sturm Ramirez et al. 2004). En 2005, un foyer d'IAHP à virus H5N1 tue des milliers d'oiseaux d'eau migrateurs, notamment des Oies à tête barrée (*Anser indicus*) et des mouettes (*Larus sp.*) sur le lac Qinghai en Chine (Yee et al. 2009 ; Wang et al. 2008 ; Chen et al. 2005). Ce phénomène nouveau remet en cause l'hypothèse généralement admise d'une stase évolutive entre le virus et ses hôtes naturels : les oiseaux d'eau (Boyce et al. 2009). Cette souche virale H5N1, particulièrement virulente, va alors connaître une diffusion progressive au reste du monde, vers l'Europe de l'Est, le bassin méditerranéen et l'Afrique, causant des épizooties de grande ampleur dans les élevages de volaille, ainsi qu'une mortalité sporadique chez certains oiseaux sauvages. A partir de l'hiver 2005-2006, des cas de mortalité sur des oiseaux sauvages dus à l'infection par le virus H5N1 sont répertoriées en Europe de l'Ouest, ainsi que des foyers en élevage (Reperant 2010). En février 2006, le virus fait une

incursion en France dans un élevage intensif de dindes à Versailles (Département de l'Ain). Les mesures de police sanitaires mises en place permettront d'éviter la propagation de l'épizootie dans les autres élevages en France et ce cas restera isolé.

Au total, la souche hautement pathogène H5N1 a été détectée parmi environ 75 espèces sauvages (Site web de la Food and Agriculture Organization for the United Nations 2008), notamment chez des oiseaux des ordres suivants : Ansériformes, Charadriiformes, Ciconiiformes, Falconiformes, Gruiformes, Passériformes, Péléciformes et Strigiformes. Ces espèces jouent ainsi le rôle de révélateur des épizooties de virus IAHP à H5N1 dans l'avifaune sauvage (Reperant et al. 2010).

Depuis 2006, on assiste à un contrôle progressif de la panzootie en Asie, avec une extinction complète en Europe de l'Ouest et au Japon. Cependant la circulation virale perdure de façon enzootique dans certaines régions du monde. En 2010, des cas d'IAHP à H5N1 ont été notifiés principalement dans des pays asiatiques, ainsi qu'en Israël, en Roumanie, en Russie et en Bulgarie (Site web de l'OIE 2010).

Seul le continent américain et une partie de l'Océanie ont été jusqu'à présent totalement épargnés par la panzootie.



**Figure n° I : Carte des foyers d'influenza aviaire en septembre 2010 (site web de l'OIE 2010)**

### III.2. Espèces sensibles

Toutes les espèces aviaires domestiques ou sauvages, en particulier les anatidés migrateurs sont réceptives. Des virus influenza de type A ont été isolés chez certaines espèces de mammifères telles que l'homme, le porc, le cheval, certains cétacés (baleine et dauphins) et le phoque, ainsi que chez de nombreuses espèces d'oiseaux. Les oiseaux sauvages aquatiques correspondent aux principaux hôtes naturels

### III.3. Mode de transmission

Chez oiseaux sauvages, la transmission se fait principalement par voie digestive via un milieu aquatique souillé par des déjections contaminées qui peuvent rester infectieuses pendant plusieurs mois. En revanche, chez les animaux d'élevage et d'ornement on parle surtout de transmission d'animal à animal par la voie respiratoire, oculaire, digestive et le plus souvent par la toux, les éternuements, les déjections et les aérosols.

## IV. Caractères du virus

### IV.1. Taxonomie

Les virus influenza appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* qui inclut selon le septième rapport du comité international de taxonomie virale cinq genres dont trois virus grippaux : influenza A, influenza B et influenza C. Par tradition on se réfère aux trois genres de virus grippaux sous le terme de type. Parmi ces virus, l'influenza virus type A sont véritablement inféodés à diverses espèces animales chez lesquelles ils circulent de façon globalement permanente (Manuguerra, 2001). Ce sont également les seuls à causer des pandémies chez l'homme.

### IV.2 Nomenclature

La nomenclature des virus Influenza se base sur le genre, l'hôte, le lieu d'origine, le numéro du cahier et l'année d'isolement du virus. On peut citer par exemple les virus A/Sydney/5/93 ou B/Beijing/184/93.

### IV.3. Classification

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

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

#### IV.3.1. Les virus A

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

À côté des virus de type A humains responsable de la grippe, existent des virus A animaux responsables d'infections respiratoires de type grippal. Pour cette raison, jusqu'en 1980, la classification tenait compte de l'espèce animale d'où le virus était isolé. Par exemple :

H0N1 HswN1 sw = porc

H1N1 Heq1Neq1 eq=cheval

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

#### IV.3.2. le virus B

Le virus B est spécifique de l'homme et a été isolé en 1940. On connaît des variations antigéniques dans les souches mais il n'existe pas à ce jour de subdivision du genre en espèces. Le virus B est moins virulent et provoque moins de complications que le virus A ; il infecte surtout les enfants.

#### IV.3.3. le virus C

Le virus C a été isolé en 1949. Il est largement répandu dans la population humaine et aussi chez quelques espèces animales vivant au contact de l'homme. Difficile à isoler, il a été moins étudié. Des progrès récents ont montré qu'il jouait un rôle non négligeable dans les infections respiratoire saisonnière et qu'il atteignait tous les âges en provoquant des affections grippales typiques.

#### **IV.4. Résistance du virus**

##### **IV.4.1. dans le milieu extérieur**

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

##### **IV.4.2. Aux agents physiques**

Température : Inactivé à 56°C/3 h ou 60°C/30 mn ou quelque minutes à 70°C. Sensible aux ultra-violets de la lumière solaire

##### **IV.4.3. Aux agents chimiques**

Inactivé à PH acide et aux agents chimiques par les agents oxydants, le dodécylsulfate de sodium, la  $\beta$ -propiolactone, Solvants des lipides (savons) ainsi qu'aux désinfectants tels que le formol et les composés iodés.

#### **V. Structure du virus**

Les virus influenza responsables de la grippe sont variables, de par leur structure et leur constitution. Il existe 3 genres différents : A, B et C, eux-mêmes répartis en sous-types, dont les principaux sont H5, H7 et H9. Tandis que le virus de type C est relativement stable, les virus de type A et B évoluent sans cesse. La différence entre les trois types provient des protéines NP, selon la nature de ces protéines, le virus sera classé dans le type A, B ou C. Seuls les virus de type A (infectants les oiseaux) sont subdivisés en plusieurs sous-types qui dépendent de la nature des protéines HA et NA situées sur l'enveloppe du virus. A ce jour, 15 protéines HA différentes (de H1 à H15) et 9 protéines NA différentes

(N1 à N9) ont été identifiées. L'association d'une protéine HA donnée avec une protéine NA donnée forme un sous-type particulier. Exemple : H5N1. Pour un même type ou sous-type de virus, il existe différentes souches. Ces virus infectent l'Homme mais également d'autres espèces, en particulier de les oiseaux (réservoirs des virus de la grippe) et le Porc (sensible aussi bien aux virus infectant les oiseaux qu'à ceux infectant l'Homme). Les oiseaux sauvages sont en général porteurs, sans être malades, tandis que le même virus peut devenir très contagieux et létal chez les volailles, voire chez l'Homme. C'est un point très important pour la variabilité des virus grippaux.

## **VI. Fonctions des protéines virales**

Elles assurent différentes fonctions, et peuvent se trouver au niveau de l'enveloppe ou à l'intérieur de la particule. Deux protéines enchâssées dans l'enveloppe sont particulièrement importantes chez le virus de la grippe : l'Hémagglutinine et la Neuraminidase

### **VI.1. L'hémagglutinine (HA)**

Protéine de l'enveloppe du virus formée de deux sous-unités : HA 1 ayant pour rôle l'attachement du virus et son entrée à la cellule cible, et HA 2 jouant un rôle dans la libération du contenu du virus dans la cellule

### **VI.2. La Neuraminidase (NA)**

Protéine d'enveloppe, son rôle est de rompre la liaison entre les molécules d'HA et les molécules d'acide sialique disposée à la surface de la cellule hôte infectée.

### **VI.3. Les protéines PB1, PB2 et PA**

Elles sont assemblées en un complexe et permettent la fabrication de nouveaux brins d'ARN. Chacun des segments d'ARN du virus est lié à un complexe « PB1, PB2, PA ».

**VI.4. Les protéines M2**

Ce sont des canaux à ions. Leur activation une des étapes permettant la libération du contenu du virus dans la cellule.

**VI.5. Les protéines M1**

Protéines de structure, qui sous-tendent l'enveloppe. Elles forment des liaisons avec d'autres protéines pour assurer la structure de la particule virale.

**VI.6. Les protéines NP**

Protéines associées aux segments d'ARN, leur liaison forme les nucléocapsides. Les protéines NP jouent également un rôle dans l'entrée des nucléocapsides dans le noyau de la cellule infectée.

**VI.7. Les protéines NEP**

Permettent aux nucléocapsides nouvellement formées de sortir du noyau de la cellule.

**VI.8. Les protéines NS1**

Ce sont des protéines Non Structurales, Elles sont formées dans la cellule infectée et ne la quitteront pas. NS1 joue de nombreux rôles dans la fabrication de nouvelles protéines pour les futurs virions. Chez certains types de virus grippal, elle permet également de bloquer la réponse de la cellule infectée aux attaques extérieures.

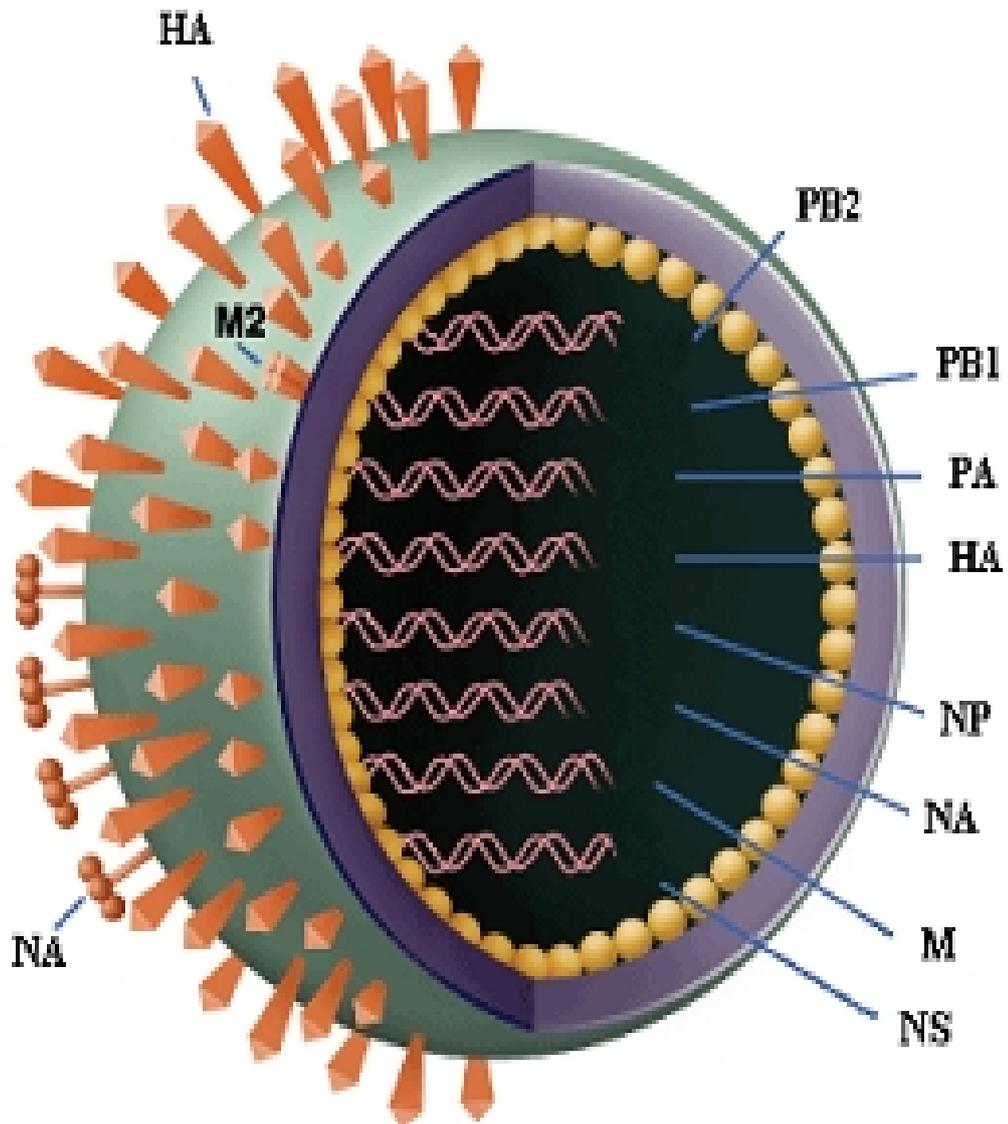


Figure n° II: Structure d'un virus influenza aviaire (modifié d'après medifix.org)

Segment génomique	Protéine codée	Taille (nb d'acides aminés)	Rôle(s) biologique(s)
1	PB2	759	<b>Sous unité de la polymérase :</b> activités d'addition de la coiffe et d'endonucléase
2	PB1	757	<b>Sous unité catalytique de la polymérase :</b>
3	PA	716	<b>Sous unité de la polymérase active :</b> pour la synthèse de l'ARN viral
4	HA	566	<b>Hémagglutinine :</b> attachement au récepteur cellulaire et fusion membranaire
5	NP	498	<b>Nucléocapside :</b> liaison à l'ARN viral pour constituer un complexe ribonucléoprotéique(RNP)
6	NA	454	<b>Neuraminidase :</b> hydrolyse du récepteur lors du bourgeonnement de la particule virale
7	M1 M2	252 97	<b>Protéine de matrice</b> <b>Canal à ions</b>
8	NS1  NS2 OU NEP	230  121	<b>Protéine non structurale 1</b> inhibitrice de la repense en interféron <b>Protéine non structurale 2</b> impliqué dans l'importation extracellulaire des complexe RNP

**Tableau n° II : segments génomiques des Influenzavirus de type A et rôle biologique des protéines virale. (Harimoto et Kawaoka, 2001)**

## VII. Le cycle de réplication de virus

Pour que le virus devienne infectieux, l'hémagglutinine (HA) doit être clivée en deux unités HA<sub>1</sub> et HA<sub>2</sub> (WHITTAR, 2001). Le cycle débute par l'attachement de l'HA à des

récepteurs de la surface cellulaire .puis, la particule virale est endocytée (LAMB R et KRUG R, 2005) pour qu'il y'ait fusion des lysosomes avec la vésicule d'endocytose, le PH du contenu doit diminuer : l'HA subit alors un changement de conformation qui extériorise la partie hydrophobe de la sous unité HA2. Ce qui permet la fusion entre la membrane endosomale cellulaire et la bicouche lipidique virale (SKEHEL et AL, 2000). La migration vers le noyau du complexe ribonucléoprotéique est réalisée grâce à la protéine NP (WHITTAR, 2001). La transcription primaire du génome en ARNm est catalysée par les complexes transcriptase-réplicase porté par le virion. La traduction se déroule dans le cytoplasme ou sont synthétisées les protéines virales (WHITTAR, 2001)

La formation des virions néo synthétisés se fait par bourgeonnement au niveau de la face cellulaire (NAYAK et al, 2004). Les nouvelles particules virales restent attachées à la cellule qui les a produits, à cause de la liaison entre l'Hémagglutinine et l'acide sialique. À cette étape, le rôle de la Neuraminidase est fondamental car sans elle il n'a y jamais libération des virions : ils sont en effet tout de suite adsorbés par la cellule qui les produit dans le cas où les acides sialiques ne sont pas clivés par la Neuraminidase. Le virus est non infectieux car l'hémagglutinine n'a pas encore subi de clivage (FREDERCK et al, 1999)

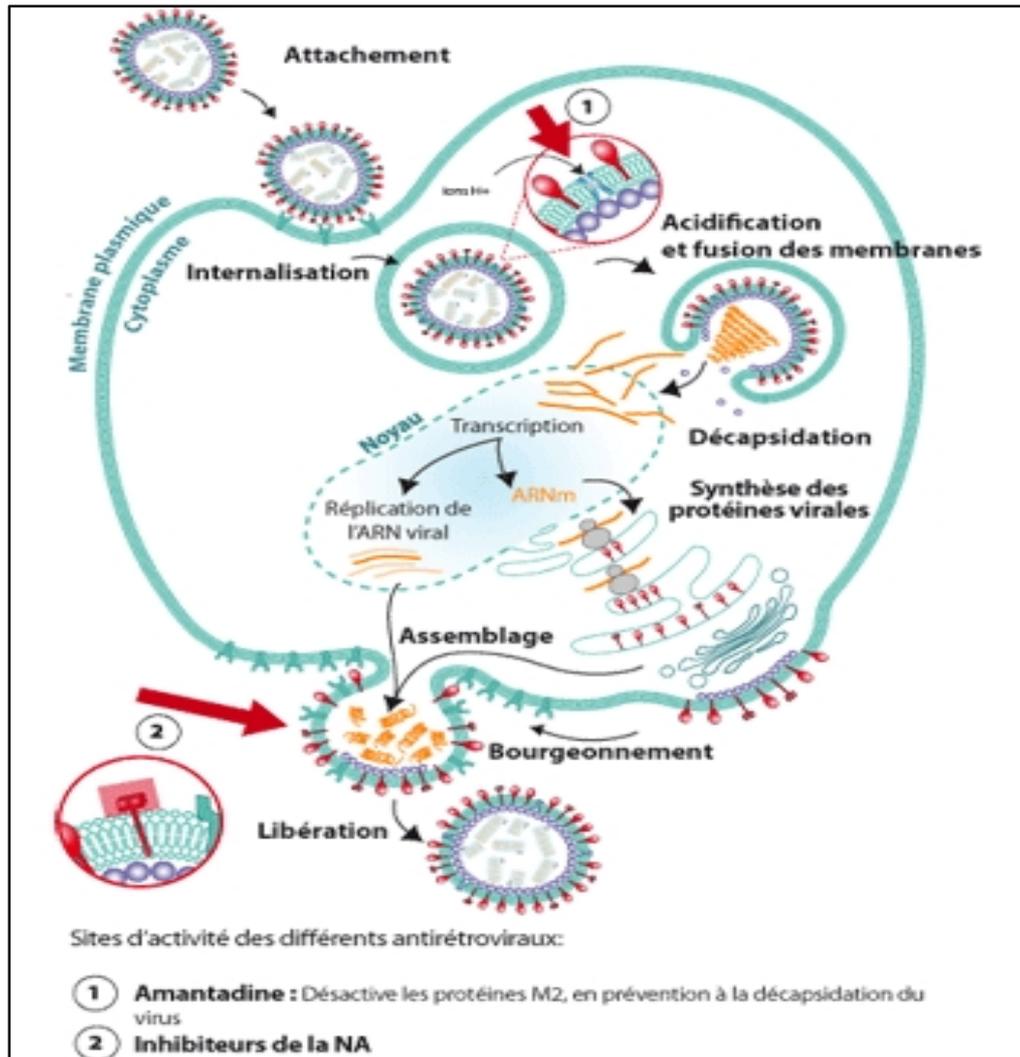


Figure n° III : cycle de réplication de virus

## VIII. PATHOGENIE

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

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

#### VIII.1.1. Multiplication

##### VIII.1.1.1. Fixation

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

### VIII.1.1.2. Pénétration

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

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

### VIII.1.1.3 Éclipse

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

#### VIII.1.1.3.1. Transcription des messagers

L'ARN viral à polarité négative, ARN (-), doit être transcrit en ARN (+) pour être lu par les ribosomes. La cellule ne possédant pas d'enzyme capable de réaliser cette action, il faut que le virus apporte sa propre transcriptase qui est constituée d'un complexe [PA + PB<sub>1</sub> + PB<sub>2</sub>], (P pour polymérase, A pour acide et B pour basque).

Cette transcriptase ne peut assurer la synthèse d'ARN messagers viraux qu'en présence d'une amorce d'ARN qui est fournie par l'ARN messager cellulaire et qui est détachée au niveau d'un résidu adénine par une endonucléase virale constituée par PB2.

Sur le génome viral, les 8 segments possèdent en 3' une même séquence terminale u qui peut s'apparier avec l'amorce. La transcription commence et s'arrête au niveau d'un signal de polyadnylation UUU. Chaque segment code une protéine, sauf les deux derniers 7 et 8 qui codant pour 2 protéines doivent subir un "montage" avec élimination d'un intron. Tout cela se passe dans le noyau. Ensuite, les ARN messagers viraux rejoignent le cytoplasme et sont traduits en protéines de structure par les ribosomes de la cellule (Decoster. A-,

1995).

#### **VIII.1.1.3.2. Réplication du génome**

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

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

#### **VIII.1.1.4. Assemblage**

Dans le cytoplasme, la membrane cellulaire est remaniée par l'insertion des glycoprotéines virales HA et NA et par l'apposition, sur la face interne, des protéines M1 et M2 qui vont constituer la matrice. Dans le noyau, la protéine NP gagne le noyau où elle s'associe aux ARN-v formés pour constituer les divers segments de la nucléocapside. Ces segments, assemblés dans le noyau, migrent ensuite vers les régions remaniées de la membrane cytoplasmique. Le bourgeonnement du virus ne s'avère pas létal pour la cellule qui reste normale en apparence mais qui s'épuise et finit par mourir. Toutefois la destruction des cellules est surtout le fait de la réponse immunitaire cytotoxique (Decoster. A, 1995).

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

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

La virulence est un aspect lié à la capacité de multiplication d'un agent infectieux chez son hôte dont un des corollaires est l'étendue des dommages causés à l'hôte. Dans le cas des virus grippaux, humains en particulier, la base génétique de la virulence est largement inconnue malgré le besoin qui existe de la connaître. Diverses études, tant *in vitro* qu'issues d'isolats de terrain chez l'homme, ont été menées. Des analyses génétiques ayant recours aux réassortiments de gènes issus de virus virulents et de virus avirulents ont identifié des marqueurs sur un certain nombre de gènes. L'agrégation des résultats indique que tous les gènes peuvent être impliqués.

### VIII.2.2. Chez les oiseaux

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

En revanche, l'hémagglutinine des souches virulentes présente des acides aminés basiques répétés au niveau de son site de clivage. Ces motifs sont reconnus par des protéases de type furine présentes dans un grand nombre de cellules, ce qui explique le caractère pantrope de cette catégorie de virus permettant, *in vivo*, leur dissémination dans tout l'organisme de l'hôte infecté. En raison de la richesse de l'ARN viral en bases de type purine au niveau de la région codant le site de clivage de l'hémagglutinine, la polymérase virale aurait tendance à faire davantage d'erreurs (« bégaiement ») et la probabilité de mutations à cet endroit de la séquence est particulièrement élevée. Jusqu'à présent seuls des virus influenza de sous types H5 et H7 ont généré par ce mécanisme des virus influenza hautement pathogènes à partir de souches faiblement ou modérément pathogènes. Ces sous types ont été à l'origine des 18 épisodes cliniques graves recensés dans le monde, certains aboutissant à des épizooties catastrophiques [en Pennsylvanie (U.S.A) de 1983-1985 à (H5N2) ; au Pakistan en 1994-95 (H7N3) ; au Mexique en 1994-95 (H5N2) ; à Hong Kong et en Chine du Sud en 1997 (H5N1), le dernier en Italie causé en 1999-2001 par un virus H7N1]. Les caractéristiques du site de clivage de l'hémagglutinine constituent un critère officiel d'évaluation de la virulence des souches de sous types H5 et H7 (directive européenne 92/40/CLE, et J.O. arrêté du 8 juin 1994) et se substituent aux tests *in vivo*. Les résultats de ces analyses permettent de décider des mesures réglementaires (Afssa, 2002). D'autres mécanismes d'acquisition de la virulence

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

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

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

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

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

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

type darwinien (Fitch *et al.*, 1997). Pour suivre cette évolution, fondamentalement différente de celle des virus des ansériformes sauvages, la composition du vaccin humain contre la grippe est revue chaque année en février pour l'hémisphère nord et en septembre pour l'hémisphère sud.

### VIII.3.1.2 Importance chez les virus influenza A aviaires

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

**Chez les oiseaux aquatiques** (surtout les différentes espèces de canards, d'oiseaux de rivage et les mouettes) qui constituent un réservoir de virus influenza aviaires, ceux-ci évoluent peu car ils ont atteint un niveau d'adaptation optimal et les mutations ne procurent pas d'avantage sélectif. Au niveau du gène codant la nucléoprotéine, la lignée des virus isolés de mouettes se distingue de celle constituée par les isolats d'autres espèces d'oiseaux sauvages. De plus, pour chacun des gènes, 2 sous-lignées se distinguent en fonction de l'origine géographique des virus isolés : la sous-lignée nord-américaine et la sous-lignée eurasiennne, ce qui est en rapport avec les trajets migratoires des espèces sauvages contribuant au cycle des virus influenza aviaires.

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

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

### VIII.3.2. Réassortiment génétique « shift »

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

**Le phénomène de réassortiment est particulièrement important pour l'évolution antigénique des virus influenza A humains**, dans la mesure où il peut conduire au changement complet d'une molécule de surface telle que l'HA. Cet événement, appelé cassure antigénique *sensu stricto*, est caractérisé par le remplacement de l'HA ou/ et de la NA par une HA ou/et une NA d'un type moléculaire différent. Il n'existe que chez les virus influenza humains de type A, au sein desquels il peut aboutir à l'apparition de nouveaux sous type. Une hypothèse actuellement couramment admise fait jouer à l'espèce porcine, qui peut naturellement héberger à la fois des souches virales normalement inféodées à l'homme et des souches virales normalement inféodées aux oiseaux, un rôle essentiel dans ce phénomène de réassortiment. Il est cependant important de souligner qu'un être humain coïnfection par un virus humain et un virus aviaire pourrait tenir, le cas échéant, un rôle comparable. En effet, les virus d'oiseaux, s'ils sont exceptionnellement capables d'infecter directement les humains (Kurtz, Manvell, and Banks, 1996) (Subbarao *et al.* 1998) se répliquent souvent peu efficacement chez l'homme et se transmettent très difficilement d'un individu à l'autre.

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

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

A l'occasion d'une coïnfection d'un porc ou d'un être humain par un virus humain et un virus aviaire, comme les brins d'ARN génomiques viraux sont physiquement indépendants les uns des autres, il peut se former une particule virale hybride. Il semble cependant que les combinaisons des huit segments ne soient pas toutes possibles et que les assortiments réussis se réalisent en respectant des ensembles de gènes, formant ce qui est appelé des "*constellations*". Ce virus hybride, ou virus réassortant, peut emprunter les gènes "internes d'adaptation" à l'homme et les gènes HA et/ou NA de virus d'oiseau. Dans ce phénomène, il y a changement complet d'une molécule de surface telle que l'HA. Ce virus réassortant, "humain" dedans et "oiseau" dehors, cumule l'avantage de pouvoir se répliquer efficacement chez l'homme et celui de ne pas rencontrer de défense humorale spécifique contre lui car les HA et NA aviaires ne correspondent pas aux anticorps qui préexistent dans les populations humaines. C'est alors un virus nouveau chez l'homme qui est potentiellement capable de provoquer une pandémie. C'est le mécanisme initial actuellement admis comme ayant été à l'origine des deux dernières pandémies de grippe en date.

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

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

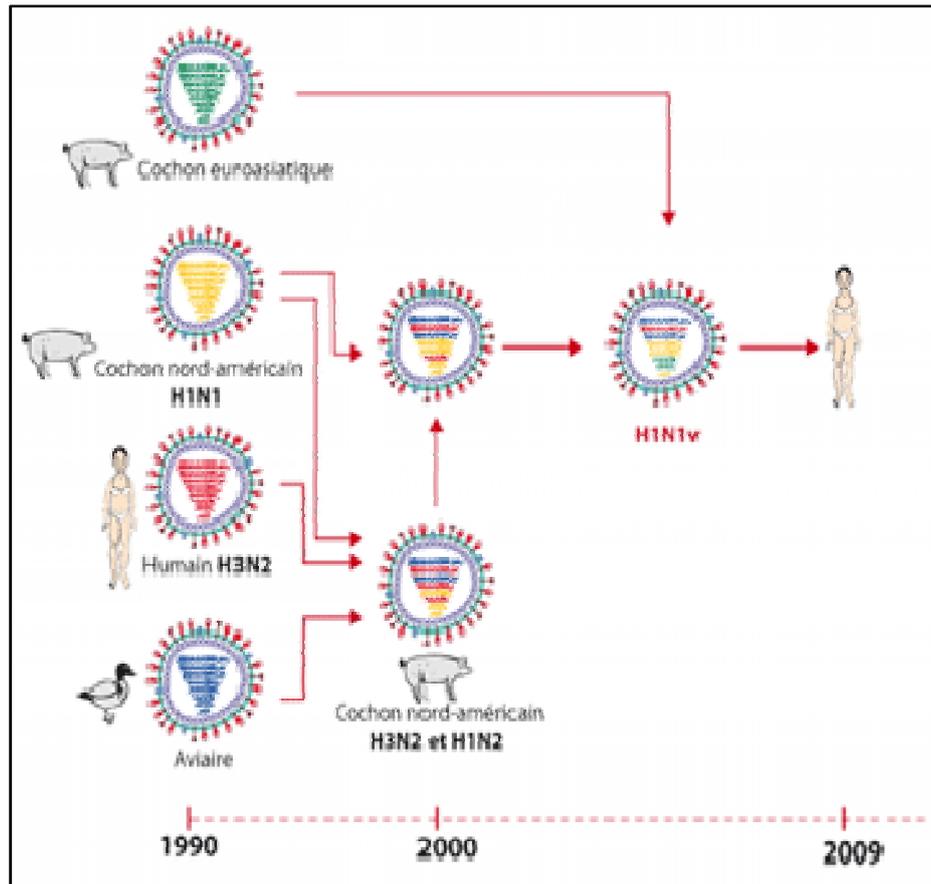


Figure n° IV: Réassortiment génétique « shift »

## IX. Étude clinique

### IX.1. Grippe aviaire :

#### IX.1.1. Symptômes :

Les symptômes de l'influenza aviaire apparaissent après un temps d'incubation variant de quelques heures à 14 jours selon la souche virale et l'espèce atteinte (Brugère-Picoux.2006). Ils seront très différents selon le pathotype de l'influenza (IAFP ou IAHP), l'espèce atteinte, l'âge, l'immunité acquise, le risque de surinfection et les facteurs d'environnement (MEULEMANS, 1992)

**IX.1.1.1. Influenza aviaire faiblement pathogène (IAFP) :**

En règle générale, les infections dues à des virus IAFP sont asymptomatiques chez les oiseaux réservoirs. Chez les volailles domestiques, l'atteinte de tractus respiratoire se traduit par des signes fonctionnels parfois sévères caractérisés par la toux, râles, jetage, larmolement. Certaines volailles peuvent montrer un plumage ébouriffé, une apathie, une diminution de la consommation et parfois de la diarrhée (BRUGERE-PICOU, 2006)

Il s'agit d'une évolution aigue ne s'accompagne pas d'un amaigrissement. Celui-ci sera observé que lors d'une évolution chronique, due aux surinfections secondaire avec une sinusite et l'aggravation des troubles respiratoires pouvant provoquer un taux de mortalité de 40% à 70% ((BRUGERE-PICOUX, 2006)

**IX.1.1.2. Influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) :**

Chez les oiseaux domestiques, notamment les galliformes, le premier signe d'alerte permettant de suspecter l'infection due au virus influenza hautement pathogène est le taux de mortalité fulminant et excessif, proche de 100%, avec des morts subites sans symptômes préalable (BRUGERE-PICOUX, 2006).

Lorsque la maladie est moins fulminante et que l'on peut observer des symptômes sur 3 à 7 jours, les oiseaux présentent des signes nerveux (ataxie, tremblement de la tête et du cou, décubitus, torticolis, opisthotonos et autres postures anormale), une apathie (caractérisée par une diminution de l'activité et des bruits vocaux causés par les oiseaux lorsqu'on visite l'élevage), une diminution très nette de la consommation, une baisse du taux de ponte devenant nul en 6 jours.

Les symptômes respiratoires (râles, toux, jetage, sinusite) seront moins importants par comparaison avec l'IAFP. Du fait du caractère pantrope du virus causant une virémie, on peut noter des signes cutanés (œdème, congestion voire hémorragie puis nécrose au niveau de la crête, de barbillons et des pattes) (DAVID, 2003)

Selon l'âge des animaux et le type de virus en cause, le taux de mortalité peut varier de 50 à 100%, les jeunes étant les plus sensibles (BRUGERE-PICOUX, 2006).

**IX.1.2. Lésions :**

Parfois absente en cas de mort subit, et sinon identiques à celles causées par la maladie de Newcastle. On observe chez le poulet une déshydratation, œdème sous cutané (tête, cou et/ou articulation des pattes), une atteinte du système respiratoire, avec lésions graves (dont sinusite infra orbitaire et aërosacculite dans les formes subaigües) ; trachéite hémorragique sévère ; exsudats muqueux importants dans la lumière trachéale. Avec ou sans écoulement (nez et bec), une attaque du système digestif avec pour les formes aigue et suraigüe : duodénite et pancréatite hémorragique, hémorragie des amygdales caecales, follicules ovariens hémorragique... pétéchie à la face interne du sternum, sur les séreuses et les tissus adipeux de l'abdomen, sur les surfaces séreuses et dans la cavité splanchnique, une hémorragie de la surface muqueuse de l'estomac glandulaire, notamment à la jonction avec le gésier. Hémorragies et érosions de la muqueuse du gésier. Foyer hémorragique sur les tissus lymphoïdes de la muqueuse intestinale, une congestion rénale sévère, parfois accompagnée de dépôts d'urates dans les tubules, une congestion sévère de la conjonctive, s'accompagnant parfois de pétéchie et les hémorragies et dégénérescences des ovaires

Les lésions observées chez les dindons ressemble à celle des poulets mais parfois moins marquées. Les canards infectés par des souches HP et excréant des virus ne présentent parfois ni signe clinique ni lésions (porteurs asymptomatiques). Ils peuvent néanmoins excréter longtemps le virus influenza aviaire H5N1 dans leurs selles (Fegue Ekan. R, 2004).

**IX.1.3. Diagnostique :****IX.1.3.1. Diagnostic clinique :**

Une augmentation brutale de la mortalité, une morbidité très élevée, accompagnées d'un arrêt de la consommation, de signes de prostration, de dyspnée, de symptômes nerveux orientent le diagnostic. Les symptômes nerveux sont caractérisés par des tremblements de la tête, de l'incoordination, une paralysie des ailles, une perte d'équilibre, une démarche anormale, décubitus latéral ou dorsal avec des mouvements de pédalage. Des suffusions hémorragiques sur les zones non emplumés sont observées. De la cyanose de la crête et des barbillons ou au contraire de la pâleur et de la flaccidité des crêtes doivent immédiatement faire penser à la forme hautement pathogène ou à la maladie de

Newcastle, Pour les formes modérément ou faiblement pathogènes, le diagnostic est plus réservé (JESTJN, 2003).

#### **IX.1.3.2. Diagnostic lésionnel :**

Les lésions observées sont de l'œdème, de la septicémie et la nécrose de différent tissus (respiratoire, digestif, tégument, cardiaque). Les lésions peuvent être absentes en cas de mort subite (ANONYMOUS, 2004). Lors d'influenza faiblement pathogène les lésions sont le plus souvent dues à des surinfections bactériennes, on observe des inflammations fibrino-purulentes du tractus respiratoire, des aërosacculite et des péricardites (GERING et al, 2005).

#### **IX.1.3.3. Diagnostic différentiel :**

Pour l'influenza hautement pathogène, le diagnostic différentiel concerne en premier lieu la forme vélogène de la maladie de Newcastle qui lui ressemble d'où son nom de pseudo peste aviaire. Seul le laboratoire permet de différencier ces deux affections soumises à une déclaration obligatoire (BRUGERE-PICOUX, 2006).

Le diagnostic différentiel concerne aussi les autres affections responsables de mortalité importante et brutale dans les élevages (BRUGERE-PICOUX, 2006).

La laryngotrachéite infectieuse (LTI).

La pasteurellose aiguë ou choléra des poules.

La salmonellose.

D'autres affections rapidement mortelles peuvent toucher des poussins vers l'âge de quelques semaines, il s'agit de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire (ou maladie du tremblement épidémique) et de l'encéphalomalacie de nutrition.

Les causes de mortalité qui touchent plus particulièrement des groupes d'oiseaux sauvages en même temps sont le botulisme et les intoxications (BRUGERE-PICOUX, 2006).

Le diagnostic différentiel d'une affection due à un virus influenza aviaire faiblement

pathogène concerne principalement les affections respiratoires infectieuses des oiseaux, en particulier si celles-ci s'accompagnent d'une chute du taux de ponte : bronchite infectieuse, pneumovirose, formes moins sévères de la LTI, la mycoplasmosse (BRUGERE-PICOUX, 2006).

Cependant il faut se rappeler que les symptômes observés dans ces maladies dues à des virus influenza aviaires faiblement pathogènes sont souvent liés à des surinfections bactériennes ou mycoplasmiques (DAVID, 2003).

#### **IX.1.3.4. Diagnostic de laboratoire :**

Bien que les signes cliniques et les lésions observées puissent orienter le diagnostic d'une infection à virus Influenza, le diagnostic doit toujours être confirmé par l'isolement et la caractérisation du virus (MEULEMANS, 1992).

##### **IX.1.3.4.1. Diagnostic virologique :**

###### **IX.1.3.4.1.1. L'isolement du virus :**

Les virus influenza sont isolés par inoculation, dans la cavité allantoïde d'œufs EOPS embryonnés âgés de 9 à 11 jours, de différents prélèvements à partir des fèces (contenu intestinal), de la trachée, des poumons, des sacs aériens, de la rate, du cerveau, du foie, du cœur et de sang prélevés chez les volailles mortes. Chez les volailles vivantes, des écouvillonnages réalisés au niveau du cloaque et de la trachée doivent être analysés. Il est important que tous les échantillons prélevés soient immédiatement placés en milieu tamponné à pH 7.0-7.4 car les virus influenza sont particulièrement sensibles et rapidement inactivés à pH acide (MEULEMANS, 1992).

Bien que l'inoculation dans la cavité allantoïde permet en général d'isoler facilement tout virus influenza, certaines souches se cultivent mieux dans le liquide amniotique, leur présence étant alors détectée dès la première inoculation alors que des passages en série sont nécessaires lors d'inoculation dans allantoïde (MEULEMAN S, 1992).

Les œufs inoculés sont incubés pendant 7 jours au maximum puis tués. Le liquide allantoïde des œufs morts ou tués est ensuite testé en présence de globules rouges à 1 %

selon la technique décrite par Allan et Gough afin de rechercher la présence d'hémagglutinine. En cas de réaction positive, il est nécessaire d'identifier l'agent hémagglutinant car l'hémagglutination peut résulter de la présence de bactéries ou de virus (Orthomyxovirus et Paramyxovirus). La distinction entre Orthomyxovirus et Paramyxovirus est basée sur l'utilisation des tests suivants (MEULEMANS, 1992).

#### **IX.1.3.4.1.2. Microscopie électronique :**

La technique de coloration négative permet de différencier les Orthomyxovirus des Paramyxovirus après lyse éventuelle des particules virales par le désoxycholate de soude à 0,5%.

En effet, la nucléocapside est toujours visible dans les préparations de *Paramyxovirus* alors qu'elle est généralement absente dans les préparations d'Orthomyxovirus (MEULEMANS, 1992).

#### **IX.1.3.4.1.3 Tests d'hémolyse :**

Les virus influenza ne provoquent l'hémolyse des globules rouges qu'à des pH inférieurs à 6.0 alors que les *Paramyxovirus* exercent cette activité à pH 7.0-7.2 (MEULEMANS, 1992).

#### **IX.1.3.4.1.4 Double diffusion en milieu gélose :**

Tous les virus influenza aires appartiennent au sous-type A, Ils possèdent tous la même nucléocapside. La présence de l'antigène de type A peut être mise en évidence par réaction de précipitation en milieu gélosé avec un sérum anti nucléocapside de référence selon la méthode de Beard (MEULEMANS, 1992).

**IX.1.3.4.1.5. Tests d'hémagglutination :**

Son principe consiste à coupler artificiellement un virus ou un antigène viral à son support de globules rouges. La présence d'anticorps dans le sérum à tester se traduit par une agglutination des globules rouges souvent détectable à l'œil nu (MAMMETTE, 2002).

**IX.1.3.4.1.6. Immunofluorescence :**

La technique d'immunofluorescence peut être appliquée à la mise en évidence d'antigène viral directement sur des frottis d'organes ou sur les cellules du liquide allantoïde d'œufs infectés (MEULEMANS, 1992).

**IX.1.3.4.1.7. RT-PCR :**

La présence de virus influenza peut être confirmée par RT-PCR en utilisant des amorces spécifiques de la région conservée de la nucléoprotéine. La même technique permet l'identification de virus de types H5 ou H7 si l'on utilise des amorces spécifiques des régions conservées des gènes H5 et H7 (MEULEMANS, 1992).

**IX.1.3.4.1.8. Typage des virus isolés :**

Le typage précis des virus isolés requiert l'utilisation d'antisérums spécifiques des différents sous- types H et N dans des tests d'inhibition de l'hémagglutination et de double diffusion en milieu gélose. L'utilisation d'antisérums H5 ou H7 dans des tests d'inhibition de l'hémagglutination permet une identification rapide des sous-types potentiellement pathogènes (MEULEMANS, 1992).

**IX.1.3.4.2. Evaluation du pouvoir pathogène des virus isolés :**

Le pouvoir pathogène de tout virus influenza isolé doit nécessairement être évalué soit par des tests "in vivo" soit par des tests "in vitro"(MEULEMANS, 1992).

**IX.1.3.4.2.1. Tests in vivo :**

L'index de pathogénicité par voie intraveineuse (IPIV) décrit pour le virus de la maladie de Newcastle par Allan et collaborateurs cités par MEULEMANS (1992) a été utilisé par de nombreux auteurs pour mesurer la pathogénicité des virus influenza. Tout virus dont PIV est égal ou supérieur à 1.25 est considéré comme très pathogène (MEULEMANS, 1992).

**IX.1.3.4.2.2 Test in vitro:**

La pathogénicité des virus influenza est directement corrélée au clivage de leur glycoprotéine H par des protéases cellulaires. L'hémagglutinine des souches pathogènes est clivée par une protéase présente dans tous les types cellulaires alors que celle des souches non pathogènes ne l'est que par des protéases présentes dans les seules cellules épithéliales. Il en résulte que les souches très pathogènes sont cytopathogènes "in vitro" pour tous les types cellulaires y compris les cellules non différenciées telles les fibroblastes alors que les souches non pathogènes ne sont cytopathogènes pour les cellules fibroblastiques qu'en présence de trypsine ou d'autres protéases comparables. Un test de formation de plages de lyse en présence et en absence de trypsine permet un typage rapide des souches sur culture de fibroblastes d'embryon de poulet (MEULEMANS, 1992).

Le séquençage du site de clivage de l'hémagglutinine virale après transcription inverse et amplification par la technique PCR est une alternative d'avenir car elle permet de déterminer rapidement la pathogénicité des virus isolés (MEULEMANS, 1992).

**IX.1.3.4.3. Le Diagnostic sérologique :**

Différents tests sérologiques: double diffusion en milieu gélosé et Elisa destinés à mettre en évidence la présence d'anticorps dirigés contre la ribonucléoprotéine virale sont utilisés principalement dans le but de procéder à des enquêtes épizootiologiques ou pour garantir les échanges commerciaux internationaux de volailles ou de leurs produits. Des tests d'inhibition de l'hémagglutination peuvent également être appliqués pour rechercher la présence d'anticorps des sous-types H5 et H7 (MEULEMANS, 1992).

**IX.1.4. Prophylaxie :****IX.1.4.1. Prophylaxie sanitaire :**

L'élimination des oiseaux sauvages n'est pas une mesure adéquate pour lutter contre la propagation des virus influenza (FAO, 2006). La prévention au niveau des fermes demeure le meilleur moyen de réduire le risque d'introduction ou de propagation de la maladie.

Plusieurs règles de biosécurité ont été suggérées aux intervenants en industrie avicole (BRUGERE-PICOUX, 2006)

Il s'agit de :

\*Contrôler les vecteurs de la maladie : en évitant les contacts entre les oiseaux d'élevage et ceux de la faune ; en évitant particulièrement les abreuvoirs communs ; en contrôlant la vermine et les insectes et en évitant l'introduction d'oiseaux de statut sanitaire inconnu.

\*Garder un contrôle sur la circulation humaine : d'où l'interdiction de l'entrée du personnel non autorisé ; de garder les portes verrouillées, d'interdire l'entrée de toute personnes ayant pu avoir un contact avec des troupeaux de canard, d'oies ou de oiseaux exotiques ; de porter de potes lavables, de vêtements propres et un filet sur les cheveux ; de nettoyer et de désinfecter les véhicules automobiles avant leurs entrée dans la ferme ; d'avertir les employés de se tenir loin des marchés d'oiseaux vivants.

\*Garder un seul groupe d'âge par ferme d'élevage.

\*Retirer tous les déchets organiques, nettoyer et désinfecter les lieux avant d'introduire de nouveaux sujets

Les infections à virus influenza très pathogènes sont classées parmi les maladies contagieuses à déclaration obligatoire. Tout virus influenza isolé doit être caractérisé au niveau antigénique et au niveau de son pouvoir pathogène. L'isolement de virus très pathogène ou de virus appartenant au sérotypes H5 e H7 doit être signalé aux instances vétérinaires nationales et internationales

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

**IX.1.4.2. Prophylaxie médicale :****IX.1.4.2.1 Types de vaccins****IX.1.4.2.1.1. Vaccins homologue inactivés :**

A l'origine, ces vaccins étaient préparés de façon autogène. Ils sont fabriqués à partir de liquide allantoïdien d'œufs infectés, puis sont inactivés à l'aide de beta propiolactone ou de formaldéhyde. Les antigènes sont ensuite émulsifiés dans un adjuvant huileux. Ce type de vaccin s'est révélé efficace dans la prévention de l'infection et dans la réduction de l'excrétion virale (KARUNAKARAN, 1987, SAWAYENE, 2000). Par contre l'impossibilité de différencier les oiseaux vaccinés des oiseaux naturellement exposés au virus rend essentielle l'utilisation d'oiseaux sentinelles dans le cadre d'une gestion adéquate de l'utilisation de ces vaccins.

**IX.1.4.2.1.2. Vaccins hétérologue inactivés :**

Ces vaccins sont fabriqués de la même façon que les vaccins homologues. Ils diffèrent de ces derniers par le fait que la souche utilisée pour le vaccin exprime la même hémagglutinine (type H) que la souche impliquée dans l'infection sur le terrain, mais ne possède pas la même neuraminidase (type N) (CAPUA et al, 2003).

Ainsi suivant une exposition naturelle au virus la protection contre la maladie clinique et la réduction de l'excrétion virale sont assurés par la repense immunitaire induite par l'hémagglutinine homologue du vaccin, alors que les anticorps contre la neuraminidase de la souche responsable de l'infection peuvent être utilisés comme marqueur d'infection.

Lors de vaccination d'oiseaux à l'aide d'un vaccin inactivé, une infection naturelle sur le terrain, ainsi que la transmission et l'excrétion de virus infectieux peuvent tout de même survenir. Les sous-types H5N2, H7N1 et H7N7 sont présentement fabriqués commercialement.

**IX.1.4.2.1.3. Vaccins recombinants :**

Ces vaccins vivants utilisent des virus vecteurs génétiquement modifiés exprimant à leur surface l'hémagglutinine H5 ou H7. Le vecteur le plus utilisé est le virus de la variole aviaire.

D'autres virus peuvent également agir comme vecteur comme le virus de la laryngotrachéite infectieuse et le baculovirus (CRAWFORD ,1999 ; LUSCHOW ,2001). Ces vaccins n'induisent pas la production d'anticorps contre les neuraminidases facilitant ainsi la différenciation entre les oiseaux vaccinés et les oiseaux naturellement infectés. Par contre, les virus utilisés comme vecteurs peuvent être endémiques dans certaines régions, rendant de se fait la vaccination inefficace chez des oiseaux possédant déjà des anticorps contre le virus vecteur.

**IX.1.4.2.1.2. Les mesures prises par l'Algérie (DSV, 2006) :**

L'influenza aviaire n'est jamais été diagnostiquée en Algérie, dans les enlevages avicoles.

Les mesures prises par notre pays sont résumés dans le tableau n° III :

Tableau n° III : Mesures prises par l'Algérie (DSV, 2006).

Année	Mesures prises
De tout temps	Interdiction de toute importation d'intrants avicoles ou de produits d'origine aviaire, à partir de pays atteints.
2004	Sensibilisation des voyageurs se rendant dans les régions infectées : Pas de visites de fermes ou marchés de volailles; Pas de contact avec des volailles vivantes; Pas d'acquisition d'oiseaux exotiques.
2005	Suspension des importations d'oiseaux d'ornements de toute origine confondue. Mise en place d'une cellule de veille et de suivi de l'évolution de l'IA par décision ministérielle. Tout produit à base de viande blanche soumis au régime de la dérogation sanitaire, évaluation financière, Préparation à une éventuelle introduction de la maladie. Mise en place de cellule de veille à l'échelle Wilaya Diffusion aux DSA - IVW-, DG Forêts et DG INMV d'une note et 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) Communication aux DSA des sites d'enlèvement des kits de protection (7 bases régionales de l'INPV). INMV = Journées d'informations et modalités de prélèvements au niveau de 04 laboratoires. Mise en place d'une surveillance active dans les zones humides (Plus de 2300 prélèvements à ce jour avec résultats négatifs). Nouvelle sensibilisation et appel à vigilance à l'attention de nombreux partenaires : DG forêts + CNA + M1CL + MC + Douanes + M. transports. Préparation et adoption du plan d'intervention d'urgence.
2006	Installation par décret exécutif d'une « Commission Nationale » et de « Commissions de Wilaya ». Obligation de confinement et interdiction de toute vente de volailles vivantes ou abattues, à l'air libre

**IX.2. La grippe porcine :****IX.2.1 Symptômes :**

Les signes cliniques apparaissent habituellement en 1 à 3 jours chez le porc, et la plupart des animaux se rétablissent dans un délai de 3 à 7 jours en l'absence d'infections secondaires ou d'autres complications.

La grippe porcine est une maladie aiguë des voies respiratoires supérieures caractérisée par de la fièvre, de la léthargie, de l'anorexie, une perte de poids et des difficultés respiratoires. De la toux, des éternuements et un jetage nasal sont également fréquemment observés. De la conjonctivite est un signe clinique moins fréquent. Des avortements peuvent également se produire. Certaines souches peuvent circuler chez les porcs en ne déclenchant que peu ou pas de signes cliniques. Les complications peuvent comprendre des infections bactériennes secondaires ou d'autres infections virales. Une bronchopneumonie secondaire sévère potentiellement mortelle a été observée occasionnellement.

Les dindes infectées par les virus de la grippe porcine peuvent développer une maladie respiratoire, une diminution de la production d'œufs ou une production d'œufs anormaux.

Chez l'homme, lorsque ce type d'infection a été rapporté, les symptômes généralement observés évoquaient une grippe saisonnière, avec notamment une atteinte des voies respiratoires supérieures, une maladie respiratoire aiguë ou une pneumonie. Des mortalités n'ont été constatées que dans quelques très rares cas.

**IX.2.2. Diagnostique :**

La grippe porcine peut être suspectée sur la base des signes cliniques et des événements ayant conduit à la maladie, mais le virus de la grippe porcine n'est que l'un des pathogènes fréquemment responsables de maladies respiratoires chez le porc. Des tests de laboratoire sont donc nécessaires pour confirmer le diagnostic.

### IX.3. Diagnostique de la grippe aviaire chez l'homme

#### IX.3.1. Le diagnostic clinique de la grippe aviaire

##### IX.3.1.1. En dehors des zones d'épizooties à virus aviaires hautement pathogènes

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

Cas possible (ou suspect) :

- toute personne présentant un syndrome respiratoire aigu fébrile, ayant eu dans les sept jours précédant les symptômes : une exposition professionnelle à des cas humains ou animaux, avérés ou présumés, de grippe aviaire, ou à tout lieu ou matériel biologique avéré ou présumé contaminé par le virus A (H5N1) ; ou un contact direct, prolongé, répété, ou à moins d'un mètre dans les pays avec épizooties et cas humains de grippe A (H5N1), avec des oiseaux vivants ou morts, sauvages ou domestiques, ou leurs fientes ; ou un contact proche et répété avec une personne infectée par un virus influenza A (H5) ou fortement suspectée de l'être ;
- toute personne présentant un syndrome grippal avec détresse respiratoire aiguë : de retour d'un pays atteint par les épizooties de grippe aviaire A (H5N1), depuis moins de sept jours ; de retour d'un pays où le virus A (H5N1) a été détecté chez les oiseaux sauvages et qui a eu un contact direct avec des oiseaux sauvages malades ou morts.

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

#### **IX.3.1.2. En zone d'épizooties à virus grippal aviaire hautement pathogène**

Dans les pays où une activité grippale aviaire est suspectée ou identifiée, le diagnostic de grippe humaine d'origine aviaire fait partie du diagnostic différentiel des pneumonies aiguës sévères. Le contexte d'épidémie de grippe saisonnière en rapport avec des virus influenza A/H1, A/H3 ou B, ou de tout syndrome grippal en relation avec d'autres pathogènes des voies respiratoires rend le diagnostic clinique difficile.

L'OMS a édité un guide de prise en charge des personnes susceptibles d'être infectées par le virus influenza A (H5N1) (OMS 2004).

Cas possible :

- pendant les sept jours précédant les symptômes, toute personne ayant été en contact avec : des oiseaux sauvages ou de la volaille domestique, vivants ou morts, à une distance de moins de un mètre ; des élevages de volaille domestique ayant fait l'objet d'un confinement dans les six semaines précédentes ; toute personne faisant l'objet d'une suspicion ou d'un diagnostic de grippe A (H5N1) ; toute personne décédée à la suite d'une pneumopathie aiguë inexpliquée ; toute personne exposée professionnellement à des isolats cliniques humains ou animaux de virus influenza hautement pathogènes, pendant les sept jours précédant le début de la symptomatologie. Tout cas possible doit faire l'objet d'investigations virologiques. Le diagnostic clinique est subordonné au diagnostic biologique.

#### **IX.3.2. Diagnostic biologique (de Jong and Hien 2006)**

### IX.3.2.1. Le diagnostic direct

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

- Détection rapide de l'antigène viral : les résultats sont obtenus en 15 à 30 minutes (Beigel, Farrar *et al.* 2005). L'immunofluorescence est une méthode largement utilisée et d'une bonne sensibilité ; elle permet de diagnostiquer soit la grippe A ou la grippe B, soit la grippe A/B parmi cinq autres virus respiratoires. L'identification du sous-type par les kits commerciaux a montré ses limites, les anticorps monoclonaux dirigés contre l'influenza A/H1 donnent une réaction croisée avec le sous-type H5. Les résultats doivent donc être confirmés par le kit OMS qui contient un pool d'anticorps monoclonaux spécifiques du type A/H5, un pool dirigé contre le type A et B et un pool spécifique d'A/H1 et A/H3. Les méthodes immunoenzymatiques (comme l'ELISA) permettent la mise en évidence du virus influenza A uniquement (par la nucléoprotéine NP). Elles ont une sensibilité équivalente à l'immunofluorescence, mais sont plus faciles à mettre en œuvre, et moins subjectives dans leur interprétation.

L'utilisation de ces tests rapides n'est en général pas recommandée par l'OMS pour le diagnostic des infections humaines dues à un virus grippal aviaire. Ils permettent le diagnostic d'une grippe de type A ou B. Ils ne permettent pas la différenciation certaine du sous-type et un résultat négatif ne peut exclure la présence d'une infection. Ils peuvent être utilisés uniquement dans le cas où la confirmation peut être apportée par un test de RT-PCR (voir ci-dessous), disponible localement, ou dans le cas contraire, par l'envoi des prélèvements à un laboratoire de référence national ou du réseau de l'OMS.

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

Récemment, des tests multiplex appliqués à la détection du virus A (H5N1) sont apparus (Payungporn, Chutinimitkul *et al.* 2006), ciblant de façon simultanée :

- deux régions différentes du gène HA du virus A (H5N1) (Ng, Cheng *et al.* 2005) ;
- ou des séquences des gènes M, H5 et N1 en seul passage (single set) ; les amorces sont sélectionnées à partir de 75 séquences conservées répertoriées du gène de la protéine M et de 50 régions invariables connues, spécifiques des gènes H5 et N1 (Amonsin, Payungporn *et al.* 2005).

L'OMS recommande l'utilisation des amorces pour l'amplification des gènes H5, H9 et N1.

C'est une technique qui tend progressivement à remplacer les méthodes traditionnelles ; elle bénéficie d'une excellente sensibilité, la spécificité est dépendante de la pertinence des amorces utilisées ; elle ne nécessite pas de virus vivant et peut donc s'opérer en laboratoire de niveau de sécurité classique.

L'OMS a mis en place un comité technique dont le travail consiste à développer et actualiser les amorces en fonction de l'évolution antigénique des virus.

### Isolement du virus

- L'inoculation se réalise soit sur œufs de poule embryonnés d'une dizaine de jours (peu utilisé actuellement), soit sur culture de cellules rénales de chien (cellules MDCK) et donne des résultats en deux à dix jours. Pour des raisons de biosécurité, l'isolement des souches hautement pathogènes doit être réalisé en laboratoire de confinement de niveau trois ou supérieur.
- Les cultures positives peuvent exhiber ou non des effets cytopathogènes, c'est-à-dire des modifications morphologiques des cellules infectées, par exemple une rétraction des cellules qui apparaissent réfringentes et de tailles inégales, et, surtout, la multiplication virale permet la mise en évidence de l'hémagglutinine par hémadsorption (fixation des globules rouges sur la couche cellulaire).
- L'identification du virus s'obtient par technique d'immunofluorescence des cellules infectées, d'inhibition de l'hémagglutination du supernatant, à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques.
- La culture virale est considérée comme le « gold standard » car elle permet à la fois l'identification du virus, sa caractérisation et l'étude de sa variabilité antigénique et génétique, notamment par technique de RT-PCR, la réalisation des tests de sensibilité médicamenteuse et la préparation de vaccins (Collins, Ko *et al.* 2002).

Tout diagnostic d'infection par le virus influenza A, suspect d'être d'origine aviaire, doit être confirmé par un laboratoire de référence pour la grippe aviaire de l'OMS, en période d'alerte interpandémique ou pandémique.

Les laboratoires n'ayant pas la capacité d'effectuer le sous-typage du virus influenza A se doivent d'adresser les échantillons à un centre national pour la grippe ou à un laboratoire de référence pour le virus H5, mis sur pied par l'OMS et d'informer toute instance régionale, nationale ou internationale de l'OMS de la destination des prélèvements et isolats viraux.

Chez l'oiseau, on évalue la virulence de la souche obtenue en culture par injection intraveineuse chez des poulets. Les virus influenza aviaires hautement pathogènes sont définis dans la directive européenne 92/40/CEE, et au Journal Officiel Arrêté du 8 juin 1994.

Il est important de mener les études d'épidémiologie moléculaire de façon parallèle chez l'animal et l'homme, en cas d'épizootie concomitante, afin de suivre l'évolution de l'infection humaine et sa propagation, soit directe à partir des oiseaux, soit interhumaine. La souche H5N1, isolée chez l'homme au Vietnam a été en partie séquencée et a révélé que tous les gènes sont d'origine aviaire.

### IX.3.2.2. Le diagnostic indirect

La sérologie présente peu d'intérêt en pratique clinique ; elle est très importante a posteriori dans les enquêtes épidémiologiques sur les flambées épidémiques.

L'identification sérologique du virus influenza A (H5N1) repose sur la mesure d'anticorps spécifiques par méthode immunoenzymatique, inhibition de l'hémagglutination ou test de neutralisation.

Les anticorps neutralisants apparaissent une dizaine de jours après la contamination.

- L'inhibition de l'hémagglutination est l'examen de référence pour la détection des anticorps dirigés contre les virus grippaux humains, mais dans sa forme standard, il a montré ses limites dans le diagnostic des infections à virus aviaires. Récemment (Stephenson, Wood *et al.* 2003), une modification du test classique qui utilise des érythrocytes de cheval en remplacement des érythrocytes de dinde, a montré une sensibilité équivalente au test de microneutralisation dans les études sérologiques des personnes exposées aux virus A (H7N7) en 2003, aux Pays-Bas. La présence des liaisons galactose/acide sialique de type (2,3) à la surface des érythrocytes de cheval explique l'affinité de l'hémagglutinine des virus aviaires pour ce type de récepteur (Meijer, Valette *et al.* 2005) (Puzelli, Di Trani *et al.* 2005).
- La technique ELISA nécessite des antigènes hautement purifiés ; de plus, une réactivité croisée a été signalée entre des différents sous-types d'hémagglutinine.
- Le test de microneutralisation est le test de choix pour la mise en évidence d'anticorps dirigés contre les virus aviaires hautement pathogènes. Il permet la détection d'anticorps spécifiques anti-HA, à des titrages que ne permettent pas les techniques d'inhibition de l'hémagglutination.

- Le principe repose sur l'inhibition, par les anticorps sériques neutralisants anti-HA, des effets cytopathogènes provoqués par le virus sur des cellules MDCK en culture. Après une incubation du virus en présence de dilutions progressives de sérum, la protéine NP du virus influenza A est mise en évidence par technique ELISA au niveau des cellules infectées. Les résultats sont observables en 48 heures.
- En raison de la manipulation de virus vivant, ces tests sont effectués en laboratoire de niveau trois de confinement.
- Des études récentes ont éprouvé la performance de l'association de différentes techniques sérologiques. L'utilisation des tests de microneutralisation ou ELISA avec confirmation par des méthodes de western-blot a fait ses preuves en termes de sensibilité et spécificité dans les études séroépidémiologiques des infections à A (H5N1) (Rowe, Abernathy *et al.* 1999).

### **IX.3.2. Traitement :**

#### **IX.3.2.1. La grippe aviaire :**

Le traitement de la grippe aviaire se fait essentiellement par antiviraux. On dispose actuellement en pratique clinique, de deux classes d'antiviraux qui agissent à des stades différents de la réplication virale (Oxford, Bossuyt *et al.* 2003) (Luscher-Mattli 2000) (Cooper, Sutton *et al.* 2003) (Monto, Osterhaus *et al.* 2003) (de Jong and Hien 2006 29).

##### **IX.3.2.1.1. La première génération est représentée par les inhibiteurs de la protéine virale M2.**

- **Mode d'action et indications**

La protéine M2 agit comme une pompe à protons qui régule le pH interne du virus ; l'acidification du virus étant nécessaire à son encodage, le blocage de la protéine M2 entraîne l'arrêt de la réplication virale au stade précoce de l'infection.

Deux molécules dérivées de l'adamantane sont disponibles depuis une quarantaine d'années : l'amantadine et la rimantadine.

Elles ont une action significative *in vitro* sur tous les virus influenza A, les infections expérimentales chez la souris et, chez l'homme, leur efficacité thérapeutique et prophylactique est démontrée dans les infections à virus A (H1N1), A (H2N2) et A (H3N2). L'apparition de résistance dans le traitement de la grippe commune est

documentée (Masuda, Suzuki *et al.* 2000) (Fleming 2001). En pratique, les inhibiteurs de la protéine M2 ne sont pas utilisés actuellement dans le cadre des infections à virus influenza d'origine aviaire. Même si les études *in vitro* effectuées sur un isolat clinique A (H5N1) en 1997 ont montré la sensibilité du virus A (H5N1) à l'amantadine et la rimantadine (Subbarao, Klimov *et al.* 1998), les données sur leur activité sont trop peu nombreuses et leur toxicité neurologique limite leur utilisation. La rimantadine est moins toxique que l'amantadine, mais elle est indisponible dans la plupart des pays, notamment en France.

- **Résistance aux inhibiteurs de la protéine M2**

Les déterminants moléculaires de la résistance à l'amantadine ont été identifiés au niveau de quatre régions du domaine transmembranaire de la protéine M2, correspondant aux acides aminés 26, 27, 30, 31.

La fréquence de l'émergence de souches virales résistantes aux adamantanes varie selon le sous-type de l'hémagglutinine, la localisation géographique et la période étudiée. Elle est en augmentation chez les souches saisonnières (Bright, Medina *et al.* 2005). L'analyse de 60 et 74 virus aviaires à potentiel pandémique, isolés respectivement dans le sud-est asiatique et en Amérique du Nord, pendant les périodes 1979-1983 et 2000-2004 démontre l'apparition d'une résistance à l'amantadine et la rimantadine, pendant la seconde période, pour les sous-types H5, H9 des souches asiatiques. 31,1% des souches H5 et 10,6% des souches H9 portent des mutations caractéristiques au niveau du gène de la protéine M2. Seules 16,4% des souches H7 nord-américaines présentent des variations au niveau de M2 (Ilyushina, Govorkova *et al.* 2005). Les souches résistantes possèdent des substitutions d'acides aminés à l'une des trois positions identifiées : 27, 30, 31, la substitution en position 31 étant la plus fréquente.

Dans le cas du virus influenza A (H5N1), l'analyse des séquences aminoacides de la protéine M2 montre que tous les isolats viraux de génotype Z, circulant en 2003 et en 2004 en Thaïlande et au Vietnam montre une mutation correspondant à l'acide aminé en position 31 (substitution de la sérine par l'asparagine) ; cette mutation confère invariablement la résistance à l'amantadine. La résistance est croisée avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons M2 (Puthavathana, Auewarakul *et al.* 2005).

L'amantadine et la rimantadine ne sont pas une option thérapeutique valable dans le cadre des infections humaines dues au virus influenza A (H5N1).

### IX.3.2.1.2. Les inhibiteurs de la neuraminidase

- **Mode d'action (Dreitlein, Maratos *et al.* 2001)**

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

- **Molécules**

Le zanamivir (Relenza®) est un dérivé de l'acide sialique par addition d'un groupement guanidino de charge positive ; il se fixe aux acides aminés chargés négativement du site actif de la neuraminidase virale et agit comme inhibiteur sélectif. Il a été synthétisé en 1989 et commercialisé en 1990. Il est administré directement dans les voies respiratoires, par inhalation. Des effets secondaires, à type de bronchospasme et altération de la fonction respiratoire, ont été signalés chez des patients porteurs de broncho-pneumopathie obstructive chronique et d'asthme. Sa voie d'administration limite son utilisation chez certains patients.

L'oseltamivir (Tamiflu®) est une molécule similaire, agissant au même site de fixation de la neuraminidase virale. A la place du groupe guanidino, il possède un groupement hydrophobe qui se lie fortement à la région hydrophobe de l'enzyme et l'inactive. La nature hydrophobe de la molécule limite son absorption gastro-intestinale. Un promédicament administrable par voie orale, l'oseltamivir phosphate, a été synthétisé, par incorporation d'une chaîne lipophile dans la molécule ; après hydrolyse par les estérases hépatiques, il se transforme en un métabolite actif l'oseltamivir carboxylate (Oxford, Bossuyt *et al.* 2003).

- **Activité de l'oseltamivir *in vitro***

La spécificité de l'oseltamivir pour les neuraminidases d'origine grippale est grande. Les tests de sensibilité *in vitro* ont démontré l'efficacité de la molécule sur les souches A (H5N1) et A (H9N2) circulant à Hong Kong en 1997 (Leneva, Roberts *et al.* 2000) et sur la souche A/Vietnam/1194/04 (H5N1) circulant actuellement dans le sud-est asiatique.

L'antiviral est actif, a priori, sur tous les sous-types de la NA, en raison du caractère hautement conservé du site actif de la neuraminidase virale.

- **Activité de l'oseltamivir et du zanamivir chez l'animal *in vivo***

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

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

- **Données cliniques (Cooper, Sutton *et al.* 2003) (Roberts 2001) (McNicholl and McNicholl 2001) (Dreitlein, Maratos *et al.* 2001) (Kaiser 2001) (McClellan and Perry 2001) (McKimm-Breschkin 2005).**

Des essais cliniques ont démontré l'efficacité du zanamivir et de l'oseltamivir dans le traitement des gripes saisonnières. On observe un raccourcissement de la durée des symptômes, de trois à quatre jours, une diminution de la sévérité de la maladie, une baisse de la fréquence des complications, notamment des surinfections bactériennes des voies respiratoires basses (pneumonies, bronchites, otites moyennes chez l'enfant), et par delà, une réduction de la prescription d'antibactériens et des hospitalisations (Oxford 2005).

Le facteur déterminant de l'efficacité est le délai d'initiation du traitement. Idéalement, il doit être instauré dans les 12 premières heures suivant l'apparition de la fièvre, auquel cas la maladie est raccourcie de plus de trois jours (Moscona 2005).

Dans la prise en charge des cas de grippe aviaire dus au virus A (H5N1), les patients reçoivent un inhibiteur de la Neuraminidase. Il n'existe pas d'essais cliniques contrôlés qui pourraient avaliser les recommandations thérapeutiques qui se limitent à des extrapolations à partir des résultats des traitements de la grippe saisonnière. Au vu des données

expérimentales récentes chez les mammifères, la dose optimale et la durée du traitement ne sont pas vraiment codifiées, mais la souche circulant actuellement nécessite des doses plus importantes d'oseltamivir sur une plus longue durée par rapport à la souche isolée en 1997 (Yen, Monto *et al.* 2005).

L'OMS recommande le traitement par oseltamivir, à la dose de 75 mg chez l'adulte, deux fois par jour, pendant cinq jours et à doses adaptées en fonction du poids, chez l'enfant de plus de un an, ceci dans les formes modérées. Dans les formes graves, des doses de 150 mg/jour pendant sept à dix jours ont été suggérées, chez l'adulte, mais des études cliniques sont nécessaires. Le traitement doit débuter dans les 48 heures suivant l'apparition de symptômes pour espérer atteindre un bénéfice clinique notable. Le zanamivir en inhalation n'a jamais été utilisé dans les cas de grippe A (H5N1).

En France, l'oseltamivir a une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la grippe chez l'adulte et l'enfant de plus de un an, aux mêmes doses que celles définies ci-dessus.

Les données cliniques concernant l'utilisation de l'oseltamivir chez les premiers patients atteints par le virus influenza A (H5N1) au Vietnam, fin 2003, début 2004, ne sont pas concluantes : cinq patients sur dix furent traités, au mieux au cinquième jour de la maladie, trois d'entre eux sont décédés (TRAN, Nguyen *et al.* 2004).

Les observations faites dans les 12 cas confirmés, entre janvier et mars 2004, en Thaïlande montrent que quatre des sept patients traités par oseltamivir qui ont récupéré, ont démarré le traitement plus tôt (en moyenne quatre jours et demi) que les patients décédés (neuf jours en moyenne) (Chotpitayasunondh, Ungchusak *et al.* 2005). Aucune conclusion ne peut être tirée à ce jour quant à l'efficacité des inhibiteurs de la Neuraminidase dans la grippe A (H5N1).

- **Effets secondaires**

En général, le zanamivir est bien toléré (Cooper, Sutton *et al.* 2003) (Moscona 2005). Les premiers essais cliniques ont montré des effets secondaires mineurs, essentiellement respiratoires (sinusites) et gastro-intestinaux (nausées, diarrhée) à des taux équivalents aux groupes placebo. Des rapports de pharmacovigilance ont signalé des cas de toux, de bronchospasme, d'altération de la fonction respiratoire chez des patients souffrant de maladies respiratoires chroniques (asthme, broncho-pneumopathies obstructives chroniques) (McNicholl and McNicholl 2001) (Dreitlein, Maratos *et al.* 2001). Son utilisation est déconseillée en cas de pneumopathie chronique. Plus récemment, un essai

clinique en double aveugle, sur des patients hospitalisés pour grippe sévère a démontré l'excellente tolérance du zanamivir en inhalation (Ison, Gnann et al. 2003). Des manifestations cutanées à type de rash ont également été rapportées chez un patient porteur d'un carcinome hépatocellulaire (Kaji, Fukuda et al. 2005).

En 2003, une importante étude rétrospective a été publiée sur les effets secondaires de l'oseltamivir (Dutkowski, Thakrar *et al.* 2003) à partir de résultats d'essais cliniques, des données d'une compagnie d'assurance maladie américaine et des éléments de pharmacovigilance, portant sur plus de 11 000 patients et émanant d'Europe, d'Amérique du Nord et des pays de l'hémisphère sud, sur une période de cinq ans. L'oseltamivir montre un profil de toxicité faible. Les effets indésirables se résument essentiellement en des troubles gastro-intestinaux (céphalées, nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée) et des réactions cutanées à type de rash, d'urticaire, d'eczéma, quelques cas exceptionnels de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème polymorphe (Ward, Small *et al.* 2005) ; la responsabilité de l'oseltamivir dans ces manifestations cutanées n'est pas clairement établie, une étude antérieure avait conclu à son innocuité (Nordstrom, Oh *et al.* 2004). L'oseltamivir n'a pas d'incidence sur la fonction respiratoire, notamment chez les enfants asthmatiques.

La toxicité neurologique, peu évoquée jusqu'alors, à type de vertiges et d'insomnies, a été signalée chez des handicapés mentaux (McGeer, Lee *et al.* 2004). Elle a récemment été posée dans le rapport du 18 novembre 2005 de l'Office des Médicaments Pédiatriques (Office of Pediatric Therapeutics), instance de la FDA. (Agence américaine du médicament). Dans ce rapport, l'oseltamivir est mis en cause dans la mort de 12 enfants et dans la survenue de manifestations neuropsychiatriques à type d'hallucinations, de confusion, de convulsions et de troubles du comportement ; des cas d'encéphalite sont cités.

Toutes ces complications sont répertoriées au Japon, le plus gros prescripteur mondial de Tamiflu (24 millions de doses) et s'inscrivent dans une période de surveillance renforcée des effets secondaires du médicament. Il est impossible pour le moment d'établir une relation directe entre ces complications et l'oseltamivir, la grippe étant responsable de manifestations neurologiques, certes rares, mais également graves voire mortelles. La FDA maintient la vigilance. On ne dispose pas de données suffisantes actuellement, pour évaluer le risque tératogène de l'oseltamivir, ni sa toxicité au cours de l'allaitement : l'oseltamivir et

son métabolite actif sont excrétés dans le lait chez la rate allaitante, l'extrapolation à l'homme estime de 0,01 à 0,3 mg/jour respectivement les quantités excrétées dans le lait maternel (Ward, Small *et al.* 2005).

- **Résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase**

Il n'y a aucune évidence de l'existence d'une résistance primaire à l'oseltamivir. Les tests réalisés sur les isolats cliniques avant tout traitement antiviral n'ont jamais montré d'altération de la sensibilité à l'oseltamivir. Les résistances apparaissent à une fréquence peu élevée pendant le traitement, et plutôt tardivement, jamais avant le quatrième jour, en concordance avec les études *in vitro*. Elles sont spécifiques du sous-type, la mutation H274Y est identifiée sur le gène N1, les mutations R292K et E119V sur le gène N2. Dans les échantillons cliniques, la population des virus sauvages domine toujours celle des virus porteurs de la mutation. L'évolution clinique des patients infectés par un virus résistant ne diffère pas de celle de patients atteints par un virus de type sauvage.

En juillet 2004, l'incidence de la résistance à l'oseltamivir a été estimée à 0,33 % chez l'adulte et l'adolescent, à 4 % chez l'enfant, avec un taux global de 1,26 % (Ward, Small *et al.* 2005).

Au Japon, des études récentes ont néanmoins rapporté des taux élevés de résistance, de l'ordre de 18 % et 16 % des cas pédiatriques traités par oseltamivir pour une grippe à A (H3N2) ou A (H1N1) ; ces taux pourraient s'expliquer comme le résultat d'une exposition à une dose d'antiviral insuffisante, favorisant l'apparition de résistance (Kiso, Mitamura *et al.* 2004).

L'analyse des séquences des gènes de la neuraminidase et les tests de sensibilité aux INA effectués sur des isolats cliniques humains A (H5N1) en 2005 au Vietnam, ont mis en évidence, chez un patient, un virus A/Hanoi/30408/2005 (H5N1) à phénotype mixte, correspondant à une population de virus de type sauvage et de virus résistants, présentant le phénotype 274Y, phénotype de résistance à l'oseltamivir. Le patient avait été traité par oseltamivir (de Jong, TRAN *et al.* 2005). L'infection expérimentale de furets par des clones viraux hautement résistants issus de la souche isolée a montré l'efficacité du zanamivir en diminuant la charge virale. Il n'y aurait pas de résistance croisée entre les INA (Le, Kiso *et al.* 2005).

La résistance des virus aux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) peut s'acquérir par le biais de modification au niveau de la neuraminidase (NA) ou d'altération des propriétés de

fixation de l'hémagglutinine au niveau des récepteurs cellulaires. Les mutations mises en évidence en pratique clinique correspondent à des substitutions des acides aminés en position 292 ou 119 sur la neuraminidase N2 ou en position 274 sur N1. H274Y correspond à la substitution de l'histidine par la tyrosine, E119V, la substitution de l'acide glutamique par la valine et R292K, la substitution de l'arginine par la lysine.

Les capacités d'adaptation des virus porteurs de la mutation R292K sont réduites dans la grippe expérimentale H3N2 chez le furet et l'on n'observe aucune transmission avec les animaux contacts, dans des conditions où le type sauvage provoque une transmissibilité de 100% (Ward, Small *et al.* 2005). Par contre, les virus porteurs de la mutation E119V ou de la mutation H274Y infectent le furet et se transmettent aux animaux contacts ; cependant, dans ce dernier cas, la dose infectante est de 100 fois supérieure à celle de la souche sauvage et la transmission est plus lente (Herlocher, Truscon *et al.* 2004). Ces résultats ont été confirmés dans une étude récente, à l'aide de virus recombinants générés par génétique inverse : la mutation R292K est associée à une diminution des capacités de réplication *in vitro* et de transmissibilité *in vivo*, alors que les virus présentant la mutation E119V ont une croissance et une capacité de transmission identiques à la souche sauvage (Yen, Herlocher *et al.* 2005)

En général, les substitutions au niveau de la neuraminidase virale s'accompagnent d'un déficit de la virulence dans les modèles animaux d'infection. En pratique clinique, le risque de transmission de virus résistant aux INA est faible. Il n'existe pas à ce jour de système de culture fiable pour le dépistage des résistances aux INA sur des isolats cliniques : le même virus peut, selon le type de culture dans lequel il est propagé, révéler un phénotype sensible ou résistant (Gubareva 2004).

#### **IX.3.2.1.3. Les traitements associés**

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

#### **IX.3.2.1.4. Perspectives thérapeutiques**

- Le peramivir, inhibiteur de la neuraminidase, a des propriétés inhibitrices plus puissantes que l'oseltamivir et le zanamivir *in vitro* et *in vivo* chez la souris et le

furet dans la prévention de l'infection expérimentale par le virus influenza A (Mishin, Hayden *et al.* 2005). Les essais cliniques phase I et II chez l'homme ont montré son excellente tolérance et une bonne efficacité en diminuant la charge virale après administration orale. Mais, en raison de sa faible biodisponibilité par voie orale, le développement de cette forme galénique a été stoppé et une forme à usage parentéral, par voie intramusculaire ou intraveineuse a donné d'excellents résultats et est en cours d'évaluation préclinique (Bantia, Arnold *et al.* 2005 9). Des essais cliniques phase I du péramivir par voie intraveineuse ont démarré en février 2006. En raison de la longueur des procédures d'autorisation de mises sur le marché, délivrées par la FDA américaine, il est prévu d'utiliser le péramivir uniquement dans le contexte d'une pandémie de grippe. L'administration par voie parentérale est particulièrement intéressante dans le cas de patients critiques, chez lesquels l'utilisation de la voie orale n'est pas possible (UPMC 2005).

- Les composés dimères du zanamivir, conjugués à des molécules de 14 à 18 atomes au niveau du groupe hydroxyle en position C7, ont une activité antivirale jusqu'à 100 fois supérieure à celle du zanamivir *in vitro* et *in vivo* chez le rat, avec pour une dose unique, un maintien de taux thérapeutiques efficaces, de l'ordre d'une semaine, au niveau des tissus pulmonaires (Macdonald, Watson *et al.* 2004). D'autres dimères ont été synthétisés, par modification de la structure des molécules de liaison. Ces nouvelles molécules ont démontré leur efficacité antivirale sur de nombreux types de virus influenza A, et pour certaines, sur la souche aviaire A (H5N1) isolée en 2004 au Vietnam (Macdonald, Cameron *et al.* 2005). Des trimères et tétramères du zanamivir ont été également synthétisés et testés avec succès pour certains d'entre eux, en raison de leur activité sur les virus grippaux A et B (Watson, Cameron *et al.* 2004).
- Les dérivés hétérocycliques de la thiourée ont montré des propriétés inhibitrices *in vitro* sur une souche A (H1N1) et pourraient représenter une nouvelle classe d'antiviraux (Sun, Huang *et al.* 2006).
- L'activité antineuraminidase des dérivés du cyclopentane fait l'objet d'études *in vivo* chez la souris, par voie orale et nasale (Chand, Babu *et al.* 2004) (Chand, Bantia *et al.* 2005).
- L'activité biologique de la viramidine (précurseur ou prodrogue de laribavirine) a été étudiée sur un panel de virus influenza A (H1N1, H3N2, et H5N1) *in vitro* et *in*

vivo chez la souris. Son efficacité est comparable à celle de la ribavirine (index thérapeutique équivalent), mais sa toxicité moindre, notamment hématologique, pourrait en faire un candidat potentiel dans le traitement de la grippe humaine (Sidwell, Bailey *et al.* 2005).

- Depuis sa découverte récente en 1998, l'interférence par l'ARN a montré ses potentialités comme nouvelle classe d'antiviraux. L'interférence par l'ARN repose sur la propriété qu'ont des ARN double brin de dégrader les ARN simple brin présentant les mêmes séquences. Il suffit d'introduire dans les cellules des petits ARN double brin (ARN interférents) qui ont la même séquence que l'ARN messager du gène à inhiber ; on dit qu'ils interfèrent avec l'ARN. L'utilisation d'ARN interférents, spécifiques de régions conservées des gènes de virus influenza A, en particulier, les nucléotides 1496 à 1516 de la nucléoprotéine NP, les nucléotides 2097-2107 de l'ARN transcriptases PA et les nucléotides 2257-2277 de la polymérasePB1 a démontré une activité inhibitrice de la réplication virale *in vitro* (Bennink and Palmore 2004). Ces mêmes séquences ont un effet prophylactique et thérapeutique dans l'infection expérimentale par un virus grippal A chez la souris, en diminuant la charge virale au niveau des tissus pulmonaires (Ge, Filip *et al.* 2004) (Ge, Eisen *et al.* 2004) et protègent contre une dose contaminant létale de virus hautement pathogènes de sous-type H5 et H7 (Tompkins, Lo *et al.* 2004). Ces résultats sont plein de promesse pour le traitement d'infections virales émergentes ; l'optimisation des séquences cibles et des systèmes de délivrance est nécessaire.

# *CHAPITRE 2*

## *MODE DE TRANSMISSION DE LA GRIPPE ANIMALE A L'HOMME*

**CHAPITRE II : Mode de transmission de la grippe animale à l'homme**

Après avoir étudié les généralités qui concerne le virus grippal à savoir son historique, son étiologie, la zone géographique où il prolifère, les espèces sensibles et enfin sa pathogénie.

En premier lieu, nous allons développer les possibles modes de transmission des virus grippaux d'origine animale à l'homme en étudiant plusieurs cas représentatifs, en second lieu, nous nous intéresserons aux mécanismes de transmission à l'homme, et en dernier lieu nous expliquerons les différentes modalités de diffusion du virus entre humains.

**I. Excrétion virale et modes de transmission****I.1. Les Oiseaux**

La contamination entre oiseaux se fait essentiellement par contact direct, par l'intermédiaire des sécrétions respiratoires et matières fécales. Elle peut aussi être indirecte, par l'intermédiaire d'aliments pour oiseaux qui auraient pu être accidentellement contaminés par des fientes d'oiseaux sauvages porteurs de l'Influenza virus de type A.

Ainsi chez ces derniers, les virus IA sont à tropisme respiratoire et digestif. La réplication virale se fait principalement dans les cellules comportant des acides sialiques transmembranaires, qui sont les récepteurs spécifiques de l'hémagglutinine virale, ainsi qu'une protéase permettant le clivage de l'hémagglutinine : la trypsine.

Il s'agit des cellules épithéliales intestinales et respiratoires. Ainsi l'excrétion virale se réalise par l'intermédiaire des fientes infectieuses et d'aérosols respiratoires. La prédominance d'une voie d'excrétion par rapport à l'autre est variable selon la souche virale et selon l'espèce d'oiseau.

### I.1.1 Importance du rôle du canard

Des études ont identifié un rôle prédominant des canards de surface dans la survie de la plupart des sous-types viraux. Les facteurs contribuant au rôle de ces canards dans l'écologie des VIA comprennent l'effectif des populations et le mode de transmission.

Les grandes populations sont probablement mieux capables de soutenir une grande variété de sous-types différents. Les populations de canards sont estimées à 10.000.000 d'oiseaux en Europe, les canards colvert (*Anas platyrhynchos*) étant l'espèce la plus abondante.

Les canards appartiennent à la sous-famille des *Anatinae*. La répartition des espèces appartenant à cette sous-famille est homogène, ils habitent quasiment toutes les zones humides de la planète. L'écologie de ces oiseaux est à l'origine de la persistance et la propagation des virus influenza.

Le cycle de migration de cette espèce (printemps et automne) et toutes ces caractéristiques font du canard colvert un facteur prépondérant de propagation du VIA.

Afin d'étudier de manière pertinente et efficace toutes les transmissions possibles (animal à animal, animal à humain) il nous semble important d'étudier un cas spécifique qui nous permettra d'avoir une approche pragmatique concernant l'étude de la dissémination du virus.

Selon plusieurs études réalisées par d'éminents chercheurs et scientifiques spécialisés dans ce domaine, les modalités d'excrétion virale sont représentatives chez le Canard colvert, espèce hébergeant couramment des virus IA à l'état naturel et qui participe activement à sa propagation en étant l'oiseau le plus migrateur et ayant une population importante avec un taux de déplacement élevé.

De plus les contacts fréquents avec l'homme et le porc, les deux espèces les plus touchées par cette maladie, sont des caractéristiques importantes dans notre choix d'étude de cas.

C'est donc la référence en matière d'excrétion de ces virus par le réservoir sauvage.

**I.1.2. Le Canard**

Chez le Canard colvert, l'excrétion des virus IAFP se fait principalement par voie fécale, et la voie respiratoire semble jouer un rôle mineur dans la transmission et l'écologie des virus IA chez cette espèce réservoir. Les études expérimentales montrent d'ailleurs clairement une fréquence accrue d'échantillons positifs pour les écouvillons cloacaux par rapport aux écouvillons oraux (Jourdain et al. 2010).

Lors de l'infection par un virus IA, les canards excrètent de grandes quantités de particules virales par voie fécale (Alexander 2007). L'excrétion débute le premier jour après l'infection et perdure trois à sept jours, et jusqu'à trois semaines après l'infection (Wallensten 2006 ; Jourdain et al. 2010).

En ce qui concerne l'excrétion de virus IA chez les espèces les plus sensibles, à savoir les Galliformes domestiques, elle se fait à la fois par la voie respiratoire et digestive, les deux modes n'étant généralement pas synchrones.

Chez les volailles infectées par des souches d'IAHP la transmission par voie respiratoire pourrait jouer un rôle plus important que chez les oiseaux sauvages (Wallensten 2006, Munster et al. 2009).

Cependant, l'excrétion de souches d'IAHP par les oiseaux infectés est limitée car la mort survient rapidement après l'infection (Alexander 2007).

La transmission des virus IA chez les oiseaux d'eau est indirecte et fait intervenir un cycle orofecal, par l'intermédiaire des eaux de surface (Roche et al. 2009).

L'excrétion de virus IA dans l'eau par les canards de surface par exemple provoque une contamination massive et durable de ces eaux. Les virus IA peuvent demeurer infectieux après des mois dans une eau à 4 °C (Wallensten 2006). Un pool de souches virales est ainsi entretenu dans les eaux de surface et permet la connectivité épidémiologique entre différentes sous-populations d'oiseaux, dans le temps et l'espace (Munster et al. 2009).

Les habitudes alimentaires et sociales des canards de surface, qui se nourrissent dans des

eaux froides contaminées, assure dans ces conditions une transmission virale très efficace par la voie oro-fécale.

Par exemple la persistance du virus dans les eaux et les sédiments congelés en hiver au Nord de l'Europe permet le passage d'une saison de reproduction à la suivante. La contamination massive des juvéniles à l'automne se fait alors par contagion indirecte.

Chez les oiseaux terrestres dont les volailles, la transmission indirecte par l'intermédiaire de souillures peut également être à l'origine d'une introduction de virus IA en élevage.

Une transmission directe par voie respiratoire est également possible et pourrait être une voie de sélection de souches virales plus adaptées à ces populations (Liu et al. 2003). C'est également la transmission directe par voie respiratoire qui intervient majoritairement pour la dissémination de virus IA d'origine aviaire chez les Mammifères (Webster 1998 ; Alexander et al. 2007).

Maintenant que nous avons défini les modes de transmissions et de disséminations de l'influenza existantes au sein d'une même espèce, nous allons à présent développer la contamination de ce même virus entre deux espèces différentes et distinctes, dans notre cas l'étude de la grippe porcine et la transmission du virus à la volaille domestique nous semble la plus approprié dans la mesure où la continuité de l'approche prise précédemment est respecté.

### **I.1.3. Volaille domestique**

L'étude des virus influenza A a montré que des virus faiblement pathogènes sont excrétés à forte concentration dans les fientes des oiseaux. Toutefois, il a été noté, que le virus H5N1 HP est fréquemment excrété par voie respiratoire.

La transmission des VIA (HP et FP) aux volailles domestiques est très complexe, faisant intervenir beaucoup de paramètres comme la souche virale, l'espèce animale, ainsi que des facteurs environnementaux.

Les oiseaux ne semblent pas être des hôtes naturels des VIA hautement pathogène. C'est la modification par l'homme des conditions dans lesquels vivent ces oiseaux (captivité, domestication, élevage, commercialisation) qui a créé de nouvelles niches écologiques favorables à la sélection de souches virulentes et contagieuses pour les VIA et a modifié l'incidence et la circulation de ces virus.

Les mesures d'hygiène et les soucis d'augmenter la productivité ont progressivement réduit le risque de propagation de virus influenza dans les élevages rationnels, dans les pays industrialisés, rendant les populations de volailles extrêmement sensibles à la dissémination d'un virus HP qui entrerait dans les filières d'élevage.

L'introduction des VIA à partir du réservoir sauvage peut avoir lieu par contact direct ou indirect entre oiseaux sauvages et domestiques. Une fois introduits, des sous-types de VIA peuvent persister et continuer de circuler chez les espèces domestiques.

Les souches de VIA (pour la plupart FP) présentes chez les oiseaux sauvages pourront être transmises aux volailles par contamination fécale de l'environnement, de l'eau ou encore de la nourriture.

Chez ces hôtes, l'évolution virale (amélioration génétique) serait favorisée par la forte densité qui pourrait permettre l'acquisition d'un pouvoir pathogène plus élevé que la souche d'origine. Ainsi, un sous-type du virus peut être transmis aux volailles et peut devenir pathogène seulement après plusieurs cycles de réplication.

#### **I.1.4. Le porc**

Il est important de noter que la contamination du VIA, par des oiseaux infectés, à des espèces différentes est semblable au mode de transmission au sein d'une même espèce.

Ainsi le porc peut être infecté suite aux contacts existants avec l'espèce infectée à l'instar de la volaille domestiquée.

En avril 2009, un nouveau virus H1N1 a été détecté dans une série de cas de syndromes grippaux chez l'Homme, en Californie. Ce nouveau virus H1N1 n'est pas génétiquement

relie aux souches d'Influenza responsables d'épidémies saisonnières chez l'Homme. En revanche il est génétiquement proche de virus circulant chez le Porc (Schnitzler et Schnitzler 2009).

C'est ainsi que l'étude de ce virus chez le porc a pris toute son importance. Dans le monde, les Porcs sont communément infectés par quatre souches virales d'Influenza.

La plus fréquente actuellement est une souche de grippe porcine à virus de sous-type H1N1 dite « classique », dérivée de la grippe espagnole de 1918, qui circule principalement en Amérique du Nord et en Asie. Il existe également une souche H1N1 plus récente émergée en 1979 à partir de canards, dite « souche eurasiennne » (Wertheim 2009).

Les Porcs sont aussi réceptifs à deux autres principales lignées, la souche H1N1 d'origine aviaire et la souche H3N2 d'origine humaine.

Enfin, depuis quelques années, il existe une autre souche porcine H3N2 triple réassortant issue du réassortiment entre les souches H1N1 porcine dite « classique », H1N1 aviaire et H3N2 d'origine humaine (Webby et al. 2000). Ce triple réassortant cause des problèmes considérables dans les élevages en Amérique du Nord depuis la fin des années 1990.

La nouvelle souche H1N1 appelée « grippe porcine » ou « grippe A » chez l'Homme, émergée début 2009 et responsable ensuite d'une épidémie, est issue du réassortiment chez le Porc entre la souche H1N1 de grippe porcine dite « eurasiennne » d'origine aviaire et le triple réassortant (Smith et al 2009). Son génome contient ainsi à la fois des éléments issus de souches aviaire, porcine et humaine.

Le Porc a la capacité biologique d'être co-infecté par des souches d'Influenza à la fois humaines et aviaires. Ceci lui confère le potentiel de permettre un réassortiment entre ces différentes souches pouvant alors servir de relais entre un virus aviaire et une souche pandémique humaine mortelle.

## II. Transmission à l'homme

### II.1 Infection et contamination

L'épidémie de grippe aviaire qui a sévit dans le sud-est de l'Asie a montré la possibilité de transmission de la maladie de l'homme à l'homme. En effet, deux jeunes filles dans le nord du Vietnam auraient été infectées (selon l'OMS) par leur frère, lui-même infecté par le virus au contact d'oiseaux d'élevage... Cela étant dit, l'environnement est tellement envahi de ces virus, que la transmission par l'homme lui-même est une hypothèse qu'il faut encore vérifier.

Les réservoirs animaux joueraient un rôle important dans l'apparition de nouveaux variants chez l'homme. On pense que les oiseaux sont l'hôte original des virus de la grippe et que les virus grippaux aviaires constituent un gisement important de gènes viraux. Il est maintenant démontré que les virus aviaires peuvent se transmettre directement à l'homme et provoquer des cas humains de grippe.

Ce sont les oiseaux sauvages et principalement les oiseaux aquatiques migrateurs, notamment les anatidés (canards, oies, ...), qui constituent le réservoir des virus influenza.

Les virus influenza peuvent infecter de très nombreuses espèces animales et le concept de "barrières d'espèces" influence peu leur écologie.

Tous les virus influenza A isolés chez les mammifères proviennent du pool des gènes influenza aviaires. Les différentes lignées virales sont de façon prédominante spécifique à un hôte; cependant, des échanges périodiques interspécifiques de gènes viraux, ou même de virus influenza sont observés et ont pour conséquence l'émergence de pandémies chez l'homme, les petits mammifères et les oiseaux. Le pool des gènes du virus de l'influenza présent chez les oiseaux aquatiques est probablement perpétué par la transmission virale continue dans ces espèces à un taux faible tout au long de l'année. Le porc joue le rôle d'intermédiaire dans les échanges de matériel génétique viral entre les virus influenza des oiseaux et de l'homme par le biais du phénomène de réassortiment génétique.

Par ailleurs, les dindes et volailles guéries restent porteuses de virus influenza durant plusieurs mois, elles constituent donc également une source de contamination pour d'autres

volailles. D'autre part, comme pour la plupart des maladies virales, de nombreux objets souillés peuvent jouer le rôle de vecteur inanimé (bottes, habits, véhicules de transport...).

Des recherches récentes ont montré que des virus faiblement pathogènes peuvent, parfois après avoir circulé peu de temps dans une population de volailles, muter et devenir hautement pathogènes. Au cours de l'épidémie de 1983-1984 aux Etats-Unis d'Amérique, le virus H5N2, peu mortel au départ, est devenu hautement pathogène en six mois, avec un taux de mortalité avoisinant les 90 %. Pour endiguer cette épidémie, il a fallu sacrifier plus de 17 millions d'oiseaux et dépenser près de US \$65 millions. Au cours d'une épidémie de 1999 à 2001 en Italie, le virus H7N1, faiblement pathogène à l'origine, a muté en 9 mois. Plus de 13 millions de volailles sont mortes ou ont été abattues.

Une transmission aérogène, bien décrite pour l'homme et le porc, n'a jamais pu être démontrée dans le cas des oiseaux.

À ce jour, malgré certains cas de décès, la transmission du virus de l'homme à l'homme n'est pas démontrée. Le risque d'une telle transmission n'est pas à exclure. Un schéma très probable serait une coïnfection par deux virus influenza de type A, l'un d'origine aviaire et l'autre d'origine humaine, rare chez l'homme et plus fréquent chez le porc. Cette coïnfection pourrait rendre possible un réassortiment génétique conduisant à l'apparition de nouvelles souches virales pathogènes adaptées à l'homme et susceptibles de circuler chez celui-ci. Pour cette raison, bien que les vaccins contre la grippe humaine ne protègent pas contre les virus aviaires, il est conseillé aux professionnels de l'aviculture de se faire vacciner contre la grippe humaine lors d'épisodes d'Influenza aviaire pour éviter ces réassortiments viraux.

## **II.2 Structure du génome et possibilité de réassortiment**

Les virus influenza ont la particularité d'avoir un génome fragmenté, ce qui leur offre la possibilité de mutations rapides tant chez les virus aviaire que chez les virus humains. C'est pourquoi, chaque automne, le vaccin humain contre la grippe doit être adapté aux souches virales en circulation.

L'OMS craint la réapparition d'une nouvelle pandémie grippale liée à l'apparition chez l'homme d'un nouveau type de virus influenza. Un des scénarios possible met en cause chez l'homme une infection simultanée par un virus humain et aviaire. Un échange de

matériel génétique entre les deux types de virus pourrait conduire ainsi *in vivo* à un nouveau type de virus d'origine aviaire mais mieux adapté à l'homme et capable de se diffuser facilement par contamination inter humaine.

L'infection humaine reste cependant rare, il ne peut se produire que si la personne est soumise à des fortes doses de virus et manière répétée. Le risque d'émergence d'un virus influenza pour l'homme est beaucoup plus élevé si la personne est infectée simultanément par une souche aviaire et une souche humaine. Dans ce cas le réassortiment entre les génomes des 2 virus (recombinaison) peut mener à la création d'un virus hautement pathogène pour l'homme.

Les mécanismes de variations des virus grippaux sont intimement liés à leur structure et à la nature de leur ARN polymérase. Il y a 2 mécanismes: le premier est constant et s'appelle glissement antigénique, le deuxième est plus rare et s'est produit tous les 10-30 ans: c'est la cassure antigénique. Le déterminisme d'adaptation à l'hôte est multigénique et concerne également les gènes dits internes (ceux qui codent la nucléoprotéine et les 3 protéines du complexe réplicase/transcriptase). Il ne suffit donc pas au virus de la grippe aviaire d'être enveloppé d'antigènes inconnus par la l'homme, faut-ils encore qu'ils soient capables de se répliquer chez leur nouvel hôte. C'est exactement ces 2 propriétés que possèdent les virus hybrides issus d'un réassortiment entre 2 virus parentaux: l'un humain et l'autre aviaire.

À l'occasion d'une coïnfection d'un porc, par exemple, avec un virus humain et un virus oiseau, comme les brins ARN sont physiquement indépendants, il peut se former une particule hybride. Ce virus hybride, ou virus réassortant qui se forme au moment du bourgeonnement à la fin du cycle viral, peut emprunter les gènes internes d'adaptation à l'homme et les gènes H et /ou N aviaire.

Dans ce phénomène, il y a un changement complet d'une molécule de surface telle que l'Hémagglutinine. Ce virus réassortant, « humain » dedans et « oiseau » dehors, cumule l'avantage de pouvoir se répliquer chez l'homme et celui de ne pas rencontrer de défenses spécifiques contre lui car les H et N aviaires ne correspondent pas aux anticorps qui préexistent dans les populations humaines.

### **II.3. Mécanismes des variations antigéniques**

Ces variations peuvent toucher plus particulièrement l'H et la N, protéines porteuses de propriétés antigéniques.

### **II.3.1. Le glissement antigénique:**

- modification mineure portant sur quelques acides aminés de H, N.
- Phénomène constant.
- Concerne tous les types de virus grippaux.
- Le génome de l'*Orthomyxovirus* est de l'ARN simple brin qui nécessite pour sa réplication une ARN polymérase. Cependant cette enzyme ne possède ni fonction de relecture, ni fonction de correction.
- Les mécanismes de réparation qui ont lieu physiologiquement dans la cellule eucaryote sur l'ADN double brin, ne peuvent se faire sur de l'ARN mono caténaire. Ainsi les erreurs apparues en cours de copie persistent, atteignent des taux élevés et sont à l'origine de mutations responsables de la synthèse des protéines virales modifiées.
- 1) Mutation silencieuse, 2) létale, 3) bénéfique pour le virus (aboutit à la longue à la cassure antigénique). Cette diversité dépend du type de protéines touchées.

### **II.3.2. La cassure antigénique:**

- changement complet d'une des protéines de surface.
- Ce phénomène est rare, ponctuel (tous les 10 à 30 ans).
- N'existe que pour les virus de type A.
- Elle est due à un réassortiment génétique et n'est possible que grâce au caractère segmenté du génome grippal.

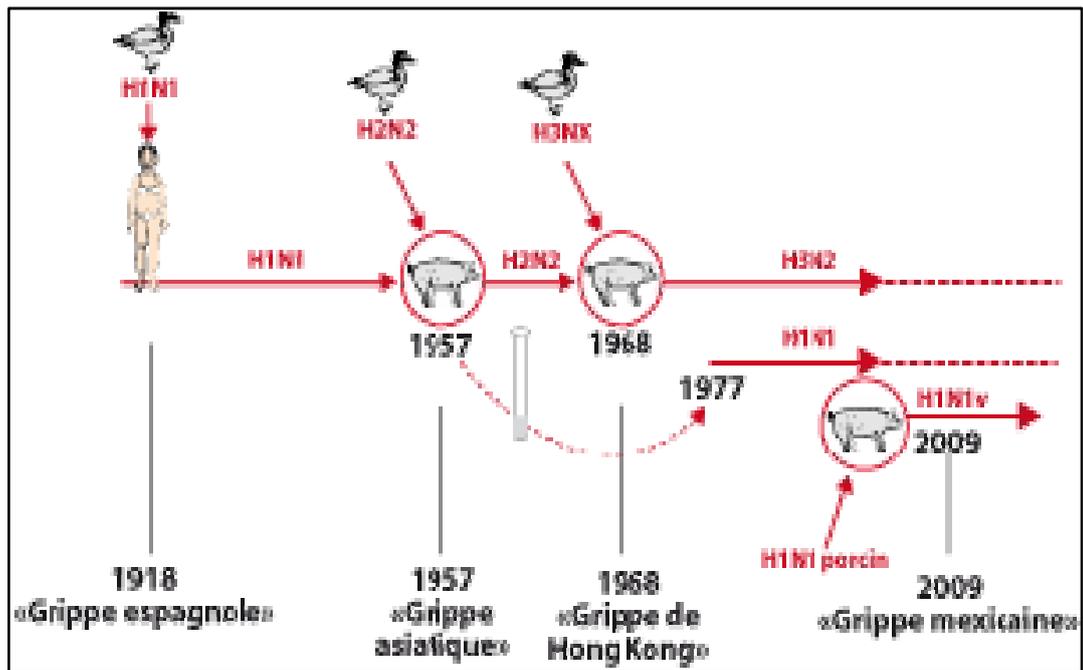


Figure n° V: les cassures génétiques

### III. TRANSMISSION INTERHUMAINE

Jusqu' à maintenant, les victimes humaines de la grippe aviaire avaient toutes attrapé le virus en entrant en contact avec de la volaille infectée. Si le nouveau virus contient suffisamment de gènes humains, la transmission directe d'homme à homme devient alors possible.

### IV. PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

Il est nécessaire d'abattre toutes les volailles dans les limites de 3 Km pour éradiquer complètement l'épidémie. Il faut aussi limiter le nombre de personne accédant à l'exploitation suspecte employés devraient recevoir une formation sur les techniques appropriées pour mettre et enlever l'équipement de protection individuelle. Ils doivent recevoir le vaccin antigrippal actuel.

Pour les voyageurs: évitez tout contact avec les oiseaux, ne pas se rendre dans les élevages....Utilisation d'antiviraux, vaccination (oiseaux, humains).

Agent	Types de virus	Voie d'administration	Site d'action primaire	Dose	
				Traitement	Prophylaxie
Amantadine	Influenza A	orale	CNV/GI	100 mg 2 fois/ jour	100 mg 2 fois/ jour
Rimantadine	Influenza A	orale	CNV/GI	100 mg 2 fois/ jour	100 mg 2 fois/ jour
Zanamivir	Influenza A et B	orale et par inhalation	appareil respiratoire	100 mg 2 fois/ jour	
Oseltamivir	Influenza A et B	orale	GI	75 mg 2 fois/ jour	75 mg 2 fois/ jour

Figure n° VI: types de vaccins

*DISCUSSION*

*ET*

*CONCLUSION*

**CHAPITRE III : Discussion et Conclusion**

La grippe, sous ses formes saisonnière, zoonotique ou pandémique, demeure une grande menace partout dans le monde. La grippe saisonnière est une infection virale aiguë très contagieuse qui touche principalement les voies respiratoires, y compris les poumons. La maladie peut être bénigne ou sévère, voire mortelle. Les enfants très jeunes, les personnes âgées et les malades chroniques – populations les plus vulnérables d'un pays – sont les plus exposés au risque de décès et de complications graves et coûteuses de la grippe saisonnière. Les épidémies de grippe saisonnière peuvent toucher jusqu'à 15 % de la population et, selon plusieurs études conduites dans les pays à climat tempéré, elles feraient entre 250 000 et 500 000 morts par an dans l'ensemble du monde. Mais, dans beaucoup de pays qui manquent de ressources, l'ampleur de la grippe annuelle est mal connue. Les mesures de lutte contre la grippe animale et humaine ne sont guère prioritaires dans nombre de ces pays confrontés à d'autres problèmes majeurs de santé publique.

L'émergence du virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 montre bien que la grippe peut avoir des répercussions sur le système de santé partout dans le monde. Depuis qu'il a été détecté pour la première fois au Mexique et aux États-Unis en avril 2009, le virus s'est répandu rapidement sur toute la surface du globe. Il faudra du temps pour mesurer pleinement l'impact de la pandémie, mais le virus a d'ores et déjà provoqué en moins d'un an au moins 15 000 décès confirmés par test en laboratoire, principalement chez les jeunes adultes et les adultes d'âge moyen, à la différence de la grippe saisonnière, dont la mortalité associée touche à plus de 90 % les personnes âgées. Les précédentes pandémies ont engendré des dépenses de santé et un coût économique importants dans l'ensemble du monde.

Par ailleurs, la circulation et le réassortiment continus des virus grippaux dans la nature font peser une menace permanente sur la santé des animaux et des êtres humains. Le virus de la grippe aviaire H5N1 hautement pathogène a tué un grand nombre de volailles et prélevé un lourd tribut sur les économies nationales des pays touchés depuis qu'il est apparu en 1997 et qu'il a commencé à se propager à grande échelle en 2003. En outre, le taux de létalité des infections humaines sévères par le virus de la grippe aviaire H5N1

hautement pathogène s'est révélé bien plus élevé que celui de la grippe saisonnière. La crainte que le virus H5N1 ne provoque une pandémie a suscité un regain d'intérêt pour la planification et l'action en cas de pandémie.

Un certain nombre de virus à ARN, dont le génome est constitué de plusieurs fragments, possèdent la propriété, lors d'une infection d'un même hôte par deux virus proches, de pouvoir échanger les différents gènes. Ce processus original est appelé réassortiment.

Les virus de la grippe A constituent un modèle bien connu d'évolution par réassortiment. Il s'agit de virus à génome segmenté, comprenant huit fragments d'ARN. Expérimentalement, par coinfection de cellules permissives au moyen de virus différents, il est possible de générer de nouveaux virus par le réassortiment des gènes lors de l'assemblage des virus. Ce phénomène existe également dans la nature et constitue un des supports de l'évolution des virus grippaux. Ils sont classés en sous-types définis par le sérotype de leurs protéines de surface, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Il existe quinze sérotypes d'hémagglutinine : trois seulement sont associés chez l'homme à des pandémies (H1, H2, H3) ; récemment, de rares cas sporadiques ont été associés à des virus de la grippe porteurs des hémagglutinines H5, H7 ou encore H9 ; chez les espèces animales, deux sérotypes sont connus chez le cheval (H3 et H7), deux chez le porc (H1 et H2) ; tous sont présents chez les oiseaux. Il existe neuf sérotypes de neuraminidase : deux chez l'être humain (N1 et N2), deux chez le cheval (N7 et N8), deux chez le porc (N1 et N2) ; tous existent chez les oiseaux. Ces données structurales, liées aux observations épidémiologiques, laissent à penser que les oiseaux constituent le réservoir des virus de la grippe. Cependant, la transmission de virus aviaires à l'homme est exceptionnelle. Jusqu'en 1997, on ne connaissait que trois cas de virus répondant à la formule H7N7 qui avait contaminé l'homme et induit une conjonctivite. En 1997, une épidémie à Hong Kong, due à un virus H5N1 (grippe du poulet) a confirmé la possibilité de transmission directe d'un virus aviaire à l'homme. Au total 18 cas furent rapportés, dont 6 décès. Ce virus H5N1 a été récemment détecté à nouveau, en février 2003, lors de l'épidémie de SRAS rapportée en Chine. Cette observation particulièrement inquiétante, suggérant la possibilité d'une nouvelle pandémie de grippe, a largement influé sur la décision de l'Organisation mondiale de la santé de lancer une alerte mondiale

de lutte contre cette infection. Signalons enfin en mars 1999 la survenue à Hong Kong de deux cas d'infection due à un virus d'origine aviaire H9N2. Cette transmission de virus de grippe aviaire est un phénomène dont l'existence est récente, jusqu'à présent les virus habituellement transmis à l'homme ont résulté d'un processus de réassortiment qui se produit chez le porc : celui-ci possède en effet des récepteurs cellulaires qui le rendent apte à être infecté aussi bien par des virus humains qu'aviaires : le porc joue donc un rôle intermédiaire prépondérant dans la génération des nouveaux virus de la grippe humaine. Les virus de grippe A (H2N2 et H3N2) apparus lors des deux dernières pandémies en 1957 et 1968 résultent de réassortiments génétiques entre virus humains et aviaires. Il a été postulé que le porc aurait joué le rôle de l'hôte intermédiaire au niveau duquel, à la faveur d'une coïnfection, les réassortiments se seraient produits.

Certaines espèces de moustique ont la propriété de transmettre le virus à leur descendance (transmission transovarienne). Précisons que cette propriété a été établie expérimentalement pour un nombre limité d'arbovirus en raison des difficultés expérimentales (nécessité d'infecter de nombreux moustiques et d'étudier l'éventuelle présence du virus dans la descendance), mais elle pourrait constituer une règle générale de la biologie des arbovirus. L'équipe de Barry Beaty a montré que la génération de moustiques infectée par voie transovarienne n'était pas réfractaire à une surinfection par un nouveau virus. En effet, dans ce cas, la quantité de virus initial contenu dans les glandes salivaires est très faible et n'interfère pas avec une surinfection. Ces moustiques doublement infectés sont capables de générer des réassortants. L'expérience a été menée avec le vecteur *Aedes triseriatus* et le virus La Crosse. Cette découverte confirme le fait que le vecteur est un hôte idéal pour l'évolution des arbovirus. Le réassortiment des gènes chez les virus à génome segmenté apparaît relativement fréquent. Le phénomène est avéré par exemple par des observations relatives au virus de la fièvre de la vallée du Rift au cours d'études épidémiologiques en Afrique. Toutefois, la conséquence en termes de virulence reste à préciser.

L'Algérie est-elle à l'abri de la grippe porcine ? Rien n'est moins sûr. Même si l'élevage de porcs n'existe pas, cette grippe, du fait de sa transmission de l'homme à l'homme, peut se propager rapidement. Les seules mesures qui doivent être prises pour le moment se situent au niveau des ports et aéroports.

Concrètement, c'est le ministère de la Santé qui doit donner l'alerte et expliquer aux autres institutions la démarche à suivre. Rien n'a encore filtré mais au ministère de la Santé, on parle déjà d'un dispositif au niveau des ports et aéroports. Le ministère de l'Agriculture, qui s'était beaucoup mobilisé lors de la menace de la grippe aviaire, n'est cependant pas directement concerné en l'absence d'élevages de porcs.

*REFERENCE*

*BIBLIOGRAPHIQUE*

- Amonsin A, Payungporn S, Theamboonlers A, Thanawongnuwech R, Suradhat S, Pariyothorn N, Tantilertcharoen R, Damrongwantanapokin S, Buranathai C, Chaisingh A, Songserm T and Poovorawan Y (2005). "Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand." *Virology* 344(2): 480-491.
- ANONYMOUS 2004a, Bulletin du RCSA, Hiver 2004, 9e édition.
- Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S and Agius G (2003). "La grippe humaine: aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. (Influenza: virological aspects, epidemiology and virological diagnosis)." *Médecine et maladies infectieuses* 33(3): 134-142
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, Lochindarat S, Nguyen TK, Nguyen TH, Tran TH, Nicoll A, Touch S and Yuen KY (2005). "Avian influenza A (H5N1) infection in humans." *N Engl J Med* 353(13): 1374-85.
- Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, Povinelli L, Cox NJ and Klimov AI (2005). "Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern." *Lancet* 366(9492): 1175-81.
- Brugere Picoux et Amer. Avril, (1992). Manuel de pathologie aviaire. ENV d'Alfort. Faculté de MV. u de Montréal, 107-109
- Brugere Picoux et Amer. Avril, (1992). Manuel de pathologie aviaire. ENV d'Alfort. Faculté de MV. u de Montréal, 107-109
- Buonagurio, D. A., Nakada, s., Desselberger, u., Krystal, M., and Falese, p. (1985).
- CAPUA, I., and S. MARANGON, 2003. The use of vaccination as an option for the control of avian influenza. OIE International Committee. 71SG/12/CS3 E
- CAPUA, I., GROSSELE, B., BERTOLI, E., and CORDIOLI, P. 2000. Monitoring for highly pathogenic avian influenza in wild birds in Italy. *Veterinary Record*, 147,640.
- Chen H e tal, PNAS, 2004, July 13, 10452
- Coiras MT, Aguilar JC, Galiano M, Carlos S, Gregory V, Lin YP, Hay A and Perez-Brena P (2001). "Rapid molecular analysis of the haemagglutinin gene of

human influenza A H3N2 viruses isolated in Spain from 1996 to 2000." Archives of virology 146(11): 2133-2147.

- Collins RA, Ko L-S, So K-L, Ellis T, Lau L-T and Cheung HOIYUA (2002). "Detection of highly pathogenic and low pathogenic avian influenza subtype H5 (Eurasian lineage) using NASBA." Journal of virological methods 103(2): 213-225.
- Cooper N, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner DA, Nicholson KG and Hansen L (2003). "Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. Commentary." BMJ. British medical journal: (International ed.) 326(7401): 1235-1240.
- DAVID I .2003, Peste aviaire : [http://www.ulg.ac.be/fmv/influenza\\_03b.htm](http://www.ulg.ac.be/fmv/influenza_03b.htm)
- DE JONG JC .2005 , Nature, 1997,389, 554
- Decoste (1995) Orthomyxovirus, FLM, p. 1 LES MYXOVIRUS
- Dreitlein WB, Maratos J and Brocavich J (2001). "Zanamivir and oseltamivir: Two new options for the treatment and prevention of Influenza." Clinical therapeutics 23(3): 327-355.
- Ellis JS and Zambon MC (2001). "Combined PCR-heteroduplex mobility assay for detection and differentiation of influenza A viruses from different animal species." Journal of clinical microbiology 39(11): 4097-4102.
- Fegue Ekan. R, 2004
- Ferdue, M.E., Latimer, J.W., Crawford, J.M. (1995). A novel carbohydrate addition site on the hemagglutinin protein of a highly pathogenic H7 subtype avian influenza virus. Virology 213, 276-281.
- Fitch, w. M., Bush, R. M., Bender, c. A., and Cox, N. j. (1997). Long term trends in the evolution of H(3) HA1 human influenza type A. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 94( 15), 7712-8
- Fleming DM (2001). "Managing influenza: Amantadine, rimantadine and beyond." International journal of clinical practice: (Esher) 55(3): 189-195.
- HIEN et al.20051t, Hien ND. Experiences on avian influenza management. MRC Workshop, Londres 7-8 Décembre 2005 in La Depeche.2006.
- Horimoto, T., and Kawaoka, Y. (2001) Pandemic threat posed by avian influenza A viruses; Clinical Microbiology Reviews, 129-149

- Ilyushina NA, Govorkova EA and Webster RG (2005). "Detection of amantadine-resistant variants among avian influenza viruses isolated in North America and Asia." *Virology* 341(1): 102-6.
- J BRUGERE- PICOUX.2006, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort 7 avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort Cédex .France
- JESTIN V.2003-Influenza aviaire diagnostic et mesures sanitaires. Bulletin des GTV N° 22 oct/nov / DEC82003, p. 23-28
- Khatchakian, D., Orlich, M., and Rott, R. (1989). Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. *Nature* 340, 156-157
- Kurtz, j., Manvell, R. j., and Banks, j. (1996). Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 348(9031 )
- Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Golubeva OG and Webster RG (2000). "The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivirphosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99." *Antiviral research* 48(2): 101-115.
- Luscher-Mattli M (2000). "Influenza chemotherapy: a review of the present state of art and of new drugs in development: Brief Review." *Archives of virology* 145(11): 2233-2248.
- LUSCHOW. D., O. WERNER, T.C. METTENLEITER, and W. FUCHS, 2001. Protection of chickens from lethal avian influenza A virus infection by live-virus vaccination with infectious laryngotracheitis virus recombinants expressing the hemagglutinin H5 gene. *Vaccine*; 19: 4249- 4259.
- MAMMETTE A.2002, *Virologie médicale*, presses universitaire de Lyon 80, boulevard de la voix-rousse : 407-420.21.192-204.
- Manuguerra. J.-C. (2001). *Ecologie, biodiversité et évolution des virus grippaux*. *Virologie*, 195-205
- Masuda H, Suzuki H, Oshitani H, Saito R, Kawasaki S, Nishikawa M and Satoh H (2000). "Incidence of amantadine-resistant influenza A viruses in sentinel surveillance sites and nursing homes in Niigata, Japan." *Microbiology and immunology* 44(10): 833-839.
- McClellan K and Perry CM (2001). "Oseltamivir: A review of its use in influenza." *Drugs: (Basel)* 61(2): 263-283.

- McKimm-Breschkin JL (2005). "Management of influenza virus infections with neuraminidase inhibitors: detection, incidence, and implications of drug resistance." *Treat Respir Med* 4(2): 107-16.
- McNicholl IR and McNicholl JJ (2001). "Neuraminidase inhibitors: Zanamivir and oseltamivir." *(The) Annals of pharmacotherapy* 35(1): 57-70.
- Meijer A, Valette M, Manuguerra JC, Perez-Brena P, Paget J, Brown C and van der Velden K (2005). "Implementation of the community network of reference laboratories for human influenza in Europe." *J Clin Virol* 34(2): 87-96.
- MEULEMANS ,1992. In "Manuel de pathologie aviaire", Ed J. BRUGERE-PICOUX et A. SILIM, Ed. "Chaire de pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour», Maisons Alfort, 1992, p 107
- Monto AS, Osterhaus ADME, Palache AM, Peiris JSM, Savy VL and StÖHr K (2003). "The role of antivirals in the control of influenza." *Vaccine* 21(16): 1796-1800.
- Moscona A (2005). "Neuraminidase inhibitors for influenza." *N Engl J Med* 353(13): 1363-73.
- NAYAK CL, YU KZ, JIANG YP, JIA YQ, TIAN GB, LIU M, DENG GH, WANG XR, MENG QW, TANG XY. Protection of chickens against highly lethal H5N1 and H7N1 avian influenza viruses with a recombinant fowlpox virus co-expressing H5 haemagglutinin and N1 neuraminidase genes. *Avian Pathol.* 2004, 32 (1): 25-32.
- Ng EK, Cheng PK, Ng AY, Hoang TL and Lim WW (2005). "Influenza A H5N1 detection." *Emerg Infect Dis* 11(8): 1303-5.
- Noncumulative sequence changes in the hemagglutinin genes of influenza c virus isolates. *Virology* 146(2), 221 -32
- OIE.2006.<http://www.oie.com/>
- OMS. 2005 additional two million treatment courses of oseltamivir donated to WHO to help countries which cannot afford the treatment. OMS Media Centre,
- OMS. 2006 Additional two million treatment courses of oseltamivir donated to WHO to help countries which cannot afford the treatment. OMS Media Centre, 17 janvier.
- Orlich, M, Khatchikian, D., Teigler, A. and Rott R. (1990). Structural variation occurring in the hemagglutinin of influenza virus A/Turkey/Oregon/71 during

adaptation to different cell types. *Virology* 176,531 -539

- Oxford J (2005). "Oseltamivir in the management of influenza." *Expert Opin Pharmacother* 6(14): 2493-500.
- Oxford JS, Bossuyt S, Balasingam S, Mann A, Novelli P and Lambkin R (2003). "Treatment of epidemic and pandemic influenza with neuraminidase and M2 proton channel inhibitors." *Clinical microbiology and infection* 9(1): 1-14.
- Payungporn S, Chutinimitkul S, Chaisingh A, Damrongwantanapokin S, Buranathai C, Amonsin A, Theamboonlers A and Poovorawan Y (2006). "Single step multiplex real-time RT-PCR for H5N1 influenza A virus detection." *J Virol Methods* 131(2): 143-147.
- Playford EG and Dwyer DE (2002). "Laboratory diagnosis of influenza virus infection." *Pathology: (Sydney)* 34(2): 115-125.
- Puthavathana P, Auewarakul P, Charoenying PC, Sangsiriwut K, Pooruk P, Boonnak K, Khanyok R, Thawachsupha P, Kijphati R and Sawanpanyalert P (2005). "Molecular characterization of the complete genome of human influenza H5N1 virus isolates from Thailand." *J Gen Virol* 86(Pt 2): 423-33.
- Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, Campitelli L, De Marco MA, Capua I, Aguilera JF, Zambon M and Donatelli I (2005). "Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003." *J Infect Dis* 192(8): 1318-22.
- R. Cohen, service de microbiologie, CHI Créteil Médecine & enfance Nouveautés sur la grippe
- Rapport du groupe de travail sur Le risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaires Adopté par le Comité d'experts spécialisé « Santé animale » le 10 juillet 2002 Afssa
- Rowe T, Abernathy RA, Hu-Primmer J, Thompson WW, Lu X, Lim W, Fukuda K, Cox NJ and Katz JM (1999). "Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays." *J Clin Microbiol* 37(4): 937-43.
- Stephenson I, Wood JM, Nicholson KG and Zambon MC (2003). "Sialic acid receptor specificity on erythrocytes affects detection of antibody to avian influenza haemagglutinin." *J Med Virol* 70(3): 391-8.

- Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, Perdue M, Swayne D, Bender C, Huang J, Hemphill M, Rowe T, Shaw M, Xu X, Fukuda K and Cox N (1998). "Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness." *Science: (Washington, D.C.)* 279(5349): 393-396.
- Subbarao, K., Klimov, A., Katz, j., Regnery, H., Lim, w., Hall, H., Perdue, M., Swayne, D., Bender, c., Huang, j., Hemphill, M., Rowe, T., Shaw, M., Xu, X., Fukuda, K., and Cox, N. (1998). Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 279(5349), 393-6.
- SWAYNE, D.E., and D.L SUAREZ. 2000, Highly pathogenic avian influenza. *Rev. Sei. Tech off. Int epiz;* 20:463-482.  
  
WWW.CAHNet.ORG
- Yen HL, Monto AS, Webster RG and Govorkova EA (2005). "Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice." *J Infect Dis* 192(4): 665-72.

## **RESUME :**

La grippe aviaire est une maladie infectieuse d'origine virale affectant les oiseaux en particulier le gibier d'eau comme les canards et les oies, lesquels ne présentent souvent aucun signe apparent de la maladie. Les virus de la grippe animale à savoir d'origine aviaire ou encore porcine peuvent parfois se transmettre aux volailles domestiques et être à l'origine de flambées épidémiques de grande ampleur. Les virus sont très spécifiques, ils ne sont capables de se répliquer que chez des individus d'une même espèce. Le virus de la grippe fait exception et parvient parfois à franchir la barrière d'espèce. Dans le cas de la grippe aviaire, la transmission a lieu lors d'un contact direct avec les sécrétions des oiseaux (animaux vivants, déjections, eau, vêtements...). Les virus grippaux ont une autre capacité qui inquiète les chercheurs : ils sont capables de se réassortir et de muter. Ainsi, le virus H7N9 est en réalité une combinaison de gènes de divers virus, avec 6 gènes du virus de la grippe aviaire H9N2. Pour l'heure, pas d'inquiétude. Vétérinaires, médecins et chercheurs font front commun pour comprendre ce virus et empêcher sa dissémination.

**Mots clés :** virus, grippe, homme, hybride.

## **Abstract :**

Avian influenza is an infectious viral disease affecting birds particularly waterfowl such as ducks and geese, which often do not show any obvious signs of disease. The animal influenza virus of avian origin can sometimes spread to domestic poultry and cause outbreaks of large scale. Viruses are very specific, they are not able to replicate that in individuals of the same species. The influenza virus is an exception and sometimes manages to cross the species barrier. In the case of avian influenza, transmission occurs through direct contact with secretions of birds (live animals, manure, water, clothing ...). Influenza viruses have another ability that worries scientists: they are able to recombine and mutate. Thus, the H7N9 virus is actually a combination of genes from different viruses, with 6 genes of avian influenza virus H9N2. For now, do not worry. Veterinarians, doctors and researchers are working together to understand the virus and prevent its spread.

**Key words:** virus, influenza, human, hybrid.

أنفلونزا الطيور هو مرض فيروسي المعدية التي تصيب الطيور المائية بصفة خاصة، مثل البط والإوز، والتي غالباً لا تظهر أي علامات واضحة للمرض. فيروس الأنفلونزا الحيوانية المنشأ الطيور لمعرفة أو يمكن الخنازير ينتشر في بعض الأحيان إلى الدواجن المحلية وتسبب تفشي على نطاق واسع. الفيروسات هي محددة للغاية، فهي ليست قادرة على تكرار ذلك في الأفراد من نفس النوع. فيروس الأنفلونزا هو استثناء وتدير أحياناً إلى عبور الحواجز القائمة بين الأنواع. في حالة لأنفلونزا الطيور، وينتقل الفيروس عن طريق الاتصال المباشر مع إفرازات الطيور (الحيوانات الحية، والسماذ والماء والملابس ...). فيروسات الأنفلونزا لديها القدرة آخر الذي يقلق العلماء: أنهم قادرون على إعادة تخزين ويتحور. وهكذا، فإن فيروس H7N9 هو في الواقع مزيج من جينات من فيروسات مختلفة، مع 6 جينات من فيروس أنفلونزا الطيور H9N2. في الوقت الراهن، لا تقلق. الأطباء البيطريين والأطباء والباحثون يعملون معاً لفهم الفيروس ومنع انتشاره.

\_\_\_\_\_ : فيروس ، الهجين .