

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES-TIARET
DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE

PROJET DE FIN D'ETUDE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE
SOUS LE THEME

La Grippe Aviaire

Etude bibliographique sur la Situation mondiale actuelle de la (H5N1)

Présenté par :

Melle : BouAmoud Khadidja.

Encadré par :

Dr : HAMMOUDI Abdelhamid.



Remerciements

J'adresse en premier lieu ma reconnaissance à notre **DIEU** tout puissant pour la miséricorde, la volonté, le courage et la patience qui nous a donné, car sans lui rien n'est possible.

Pour commencer j'adresse ma reconnaissance, ma gratitude à mon professeur encadrant Dr : **HAMMOUDI ABD ELHAMID** de m'avoir fait bénéficier de ses compétences, ses qualités humaines et de sa disponibilité non seulement pour la réalisation de ce mémoire mais aussi durant tout le parcours de ma formation et surtout pour la qualité de son suivi durant cet an.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements au directeur de l'institut national des sciences vétérinaires - Tiaret Dr : **BENALLOU BOUABDELLEH** qui nous a permis de poursuivre nos études dans de bonnes conditions.

Mes vives remerciements vont à tous les vétos, je citerai en l'occurrence tout le corps des enseignants et de l'équipe administrative de l'ISV_ Tiaret pour tout le temps qu'ils m'ont consacré, leurs directives précieuses, sans votre encadrement et sans le savoir que vous nous avez inculqués durant ces cinq ans je n'aurais pu réaliser tout ceci.

Sans oublier tout le personnel de l'université **IBN KHALDOUN-TIARET** qui a sans doute été d'une aide considérable durant tout ce parcours universitaire.

Je remercie enfin tous les gens et tous les professionnels qui m'ont facilité la tâche de près ou de loin par leur gentillesse, leur disponibilité et toute l'aide qu'ils m'ont apportée à fin d'élaborer ce modeste travail.

DEDICACES

A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance
Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri.

introduction

L'influenza Aviaire est une affection virale à tropisme respiratoire, entérique ou nerveux atteignant les volailles et les oiseaux domestiques ou sauvages .la forme la plus grave sont manifesté par une maladie aigue et généralisée causant une très forte mortalité pouvant aller jusqu'à 100%.

Cette forme grave est appelée antérieurement « Peste Aviaire », en raison d'une mortalité élevée et d'une propagation explosive, rappelant les pestes humaines. La directive 92/40/CEE du conseil dans l'Europe définit l'influenza aviaire comme étant l'infection des volailles causée par tout virus influenza A ayant, chez les poulets âgés plus de six semaines, et indice de pathogénicité intraveineux supérieur à 1,2 en toute infection causée par des virus influenza A et de sous- type H5 ou H7 pour lesquelles le séquençage des nucléotides a prouvé la présence d'acides aminés basiques multiples au niveau du site de clivage de l'hémagglutinine.

Cependant, les virus influenza aviaires hautement pathogènes (IAHP) qui infectent les volailles domestiques ont pour ascendants des virus influenza aviaires faiblement pathogènes (IAHP) de sous-tupe H5 ou H7.

Depuis décembre 2003, une épizootie d'IHAP (type A, sous type H5N1) sévit en Asie orientale et de Sud-est. Cet épisode est sans précédent du point de vue de sa virulence, de son extension géographique et de ses conséquences économiques pour le secteur agricole. Des répercussions sur la santé publique ont été enregistrées au Vitnam et Thaïlande. Un nombre limité d'infection a été signalé chez l'homme avec un taux de létalité de l'ordre de 75%.

(organisation mondiale de la santé, 2004c ; Européen commission 2004c)

Aujourd'hui les experts de l'OMS et de l'OIE s'accordent sur le retour probable d'une pandémie humaine à l'échelle mondiale, sans que l'on puisse connaitre la date exacte .

L'Objectif de cette étude est de rassembler autant que possible les informations nécessaires à la compréhension de cette maladie et bien d'évaluer le risque de transmission du virus influenza aviaire. se propose ici d'évaluer le risque actuel de pandémie d'après ce que l'on sait des pandémies, des virus grippaux A et du virus H5N1 en particulier. Aux faits et aux chiffres d'hier et d'aujourd'hui, on a associé les hypothèses les plus plausibles pour faire le bilan de la situation actuelle et comprendre ses multiples conséquences sur la santé humaine en essayant de répondre aux questions suivantes :

_ quelles sont les caractéristiques de virus de la grippe Aviaire ?

_ Quelle sont les risques de transmission à l'homme ?

_ Quelles sont les mesures prophylactiques et comment on peut lutter contre la propagation de cette affection d'une région à l'autre ?

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

CHAPITRE I : ETIOLOGIE.

1)- Rappels sur les caractéristiques des virus influenza A	1
1.1)- Position taxonomique et importance.....	1
1.2)-Structure.....	1
1.2.1)-L'enveloppe et le matériel génétique.....	2
1.2.1.1)-L'enveloppe	2
1.2.1.2)-Le matériel génétique (ARN).....	3
1.2.2)-Les protéines	4
1.2.2.1)-Hémagglutinine (HA ou H)	4
1.2.2.1.a)-L'hémagglutinine est formée de deux sous-unités : HA 1 et HA 2.....	5
1.2.2.1. b)-Comment s'opère l'attachement du virus à la cellule ?.....	5
1.2.2.2)-La neuraminidase (NA ou N)	5
1.2.2.2.a)-Pourquoi faut-il casser les liaisons entre l'HA et l'acide sialique ?.....	6
1.2.3)-Autres protéines	7
1.2.3.1)-Les protéines M1	7
1.2.3.2)-Les protéines M2	7
1.2.3.3)-Les protéines PB1, PB2 et PA	7
1.2.3.4)-Les protéines NP.....	7
1.2.3.5)-Les protéines NS1.....	8
1.2.3.6)-Les protéines NEP ou NS2.....	8
1.3)-Multiplication du virus	8
1.3.1)-Attachement du virus à la cellule cible	8
1.3.2)-Entrée du virus dans la cellule, par endocytose	9
1.3.3)-Diminution du pH de la vésicule d'endocytose	9
1.3.4)-Fusion, libération du contenu du virus dans la cellule	10
1.3.5)-Entrée de l'ARN viral dans le noyau de la cellule	10
1.3.6)-Fabrication de nouveaux brins d'ARN	11
1.3.7)-Production de protéines du virus	11
1.3.8)-Sortie des nouveaux exemplaires d'ARN viral du noyau	12
1.3.9)-Migration des constituants du virus vers la membrane de la cellule.....	12
1.3.10)-Assemblage des constituants du virus	12
1.3.11)-Production de nouvelles particules virales, par bourgeonnement	13

1.3.12)-Libération des particules virales	13
1.4)-Résistance aux agents physiques et chimiques	16
1.5)- Nomenclature	16
1.6)- Hôtes principaux	17
1.7)- Déterminants moléculaires viraux de la spécificité d'hôte	19
1.7.1)- Liés à la reconnaissance et à l'hydrolyse du récepteur cellulaire	19
1.7.2)-Liés aux protéines du complexe de réplication	19
1.7.3)- Mécanismes supposés de franchissement de la barrière d'espèce	20
1.8)- Déterminants moléculaires viraux de la virulence	20
1.8.1)- Chez l'homme	20
1.8.2)- Chez les oiseaux	20
1.9)- Mécanismes de variation génétique des virus influenza A	21
1.9.1)- Mutations ponctuelles	21
1.9.1.1)- Importance chez les virus influenza A humains	21
1.9.1.2)- Importance chez les virus influenza A aviaires.....	23
1.9.2)- Réassortiment génétique.....	24

CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE.

2.1)-Epidémiologie de la grippe aviaire.....	29
2.1.1)-Répartition géographique.....	29
2.1.1.1)-Episodes d'influenza aviaire hautement pathogène recensés dans le monde entre 1959-2003.....	29
2.1.1.2)-Episodes d'influenza aviaire hautement pathogène recensés dans le monde entre fin2003-debut 2006.....	30
2.1.1.2.1)-L'épizootie de grippe aviaire liée au sous-type viral A (H5N1).....	30
2.1.1.2.1.1)-Les pays touchés par l'épizootie H5N1.....	31
2.1.1.2.1.1.1) - La Corée du Sud.....	31
2.1.1.2.1.1.2) - Le Vietnam.....	32
2.1.1.2.1.1.3)- La Thaïlande.....	34
2.1.1.2.1.1.4)-Le Cambodge.....	37
2.1.1.2.1.1.5)-La Chine.....	38
2.1.1.2.1.1.6) -L'Indonésie.....	41
2.1.1.2.1.1.7) - Le Japon.....	42
2.1.1.2.1.1.8) - Le Kazakhstan.....	43

2.1.1.2.1.1.9) - Le Laos.....	44
2.1.1.2.1.1.10) - La Malaisie.....	44
2.1.1.2.1.1.11) - la Mongolie.....	44
2.1.1.2.1.1.12) -la Russie.....	44
2.1.1.2.1.1.13) - La Roumanie.....	46
2.1.1.2.1.1.14) - La Turquie.....	47
2.1.1.2.1.1.15) - La Croatie.....	49
2.1.1.2.1.1.16) - L'Ukraine.....	50
2.1.1.2.1.1.17) - Nigeria.....	51
2.1.1.2.1.1.18) - L'Egypte.....	51
2.1.1.2.1.1.19) - La Grèce.....	51
2.1.1.2.1.1.20) - L'Italie.....	51
2.1.1.2.1.2) -Autres pays.....	52
2.1.1.2.1.2.1) -La Corée du nord.....	52
2.1.1.2.1.2.2) -Le Tibet.....	52
2.1.1.2.1.2.3) -La Finlande.....	52
2.1.1.2.1.2.4) -Hong Kong.....	52
2.1.1.2.1.2.5) -Le Royaume Uni.....	53
2.1.1.2.1.2.6) -La Grèce.....	53
2.1.1.2.1.2.7) -La Bulgarie.....	53
2.1.1.2.1.2.8) -Les Philippines.....	53
2.1.1.2.2) -Autres épisodes de grippe aviaire.....	54
2.1.1.2.2.1) -L'Italie du Nord.....	54
2.1.1.2.2.2) -Le Japon.....	54
2.1.1.2.2.3) -Le Zimbabwe.....	54
2.1.1.2.2.4) -Taiwan.....	54
2.1.1.2.2.5) -Le Pakistan.....	54
2.1.1.2.2.6) -Les Etats-Unis.....	55
2.1.1.2.2.7) -Le Canada.....	55
2.1.2) -Les espèces affectées.....	56
2.1.2.1) -Espèces aviaires.....	56
2.1.2.1.1) -Espèces aviaires sauvages.....	56
2.1.2.1.1.1) -Prévalence des infections par les influenza virus aviaires chez les oiseaux sauvages.....	56

2.1.2.1.2)- Oiseaux de compagnie.....	59
2.1.2.1.2.1)- Prévalence des infections par les influenza virus aviaires chez les oiseaux de compagnie et/ou d'ornement.....	59
2.1.2.1.3) Volailles d'élevage.....	59
2.1.2.1.3.1)- Prévalence des infections par les influenza virus aviaires chez les volailles d'élevage.....	59
2.1.2.2)-Autres espèces animales.....	59
2.1.3)-Hôtes Réservoirs.....	60
2.1.4)-La transmission.....	61
2.1.4.1)-Matières virulentes.....	61
2.1.4.2)-Transmission.....	62
2.1.4.3)-Les voies de pénétration.....	63
2.1.5)- Durée d'excrétion.....	63
2.1.6)- Prévalence des influenza virus au sein des lots infectés.....	64
2.2)- Epidémiologie de la grippe humaine.....	64
2.2.1)- Formes épidémiques et saisonnalité.....	64
2.2.1.1)- Saisonnalité.....	64
2.2.1.2)-Pandémies.....	64
2.2.1.3)-Epidémies.....	65
2.2.1.4)- Cas isolés sporadiques et foyers épidémiques.....	65
2.2.2)-Ecologie globale des virus grippaux et modes de transmission.....	66
2.2.2.1)- Transmission interhumaine.....	66
2.2.2.2)-Transmission du virus des mammifères à l'homme.....	66
2.2.2.3)- Transmission du virus des oiseaux à l'homme.....	68
2.2.2.3.1)- Transmission ponctuelle indirecte et directe de virus aviaires.....	68
2.2.2.3.2)-Transmission directe de virus aviaires à l'homme dans le contexte de la crainte d'un début de pandémie.....	69
2.2.2.3.2.1)- Episode dit de la grippe du poulet à virus A (H5N1).....	69
2.2.2.3.2.1.a)- Episodes de transmission à l'homme d'un virus aviaire hautement pathogène A (H5N1) décrits avant l'année 2004.....	69
2.2.2.3.2.1.b)- Episodes de transmission à l'homme d'un virus aviaire hautement pathogène A (H5N1) décrits depuis l'année 2004 jusqu'à 2006.....	70
2.2.2.3.2.1. b1) -Le Vietnam.....	70
2.2.2.3.2.1. b2) -La Thaïlande.....	73

2.2.2.3.2.1. b3) -Le Cambodge.....	73
2.2.2.3.2.1. b4) - La Chine.....	74
2.2.2.3.2.1. b5) -L'Indonésie.....	75
2.2.2.3.2.1. b6) - La Turquie.....	76
2.2.2.3.2.1. b7) -Iraq.....	77
2.2.2.3.2.2)-Infection avec expression symptomatique grippale à virus H9N2 et H7N7.....	79
2.2.3)-Exposition de l'homme au virus influenza A aviaire.....	79
2.2.3.1)- Matières potentiellement virulentes et dose infectieuse pour l'homme.....	79
2.2.3.1.1)- Sécrétions respiratoires et contenu digestif des oiseaux infectés.....	80
2.2.3.1.2)- Tissus et phanères dérivés d'animaux infectés.....	80
2.2.3.2)- Populations humaines potentiellement exposées.....	81
2.2.3.2.1)- Populations humaines au contact d'oiseaux sauvages.....	81
2.2.3.2.2)- Populations humaines au contact d'oiseaux d'ornement.....	82
2.2.3.2.3) Populations humaines au contact d'oiseaux d'élevage.....	82

CHPITRE III : LES SYMPTOMES

3.1)-Etude clinique chez l'animal (les oiseaux).....	86
3.1.1)- Incubation.....	86
3.1.2)- Symptômes.....	86
3.1.2.1)- Formes graves d'évolution aiguë ou suraiguë (peste aviaire) (influenza très pathogène).....	86
3.1.2.2)- Formes subaiguës (influenza modérément pathogène).....	90
3.1.2.3)- Formes frustes (influenza peu pathogène).....	90
3.1.2.4)- Formes asymptomatiques.....	90
3.2)-Etude clinique chez l'homme.....	91
3.2.1)- Grippe commune.....	91
3.2.2)- Complications de la grippe.....	91
3.2.2.1)-L'otite moyenne aiguë.....	91
3.2.2.2)-La bronchite aiguë.....	91
3.2.2.3)-Complications pulmonaires.....	91
3.2.2.3.1)-La pneumopathie bactérienne secondaire.....	92
3.2.2.3.2)-La pneumopathie grippale virale primitive.....	92
3.2.2.3.3)-Les pneumopathies mixtes virales et bactériennes.....	92
3.2.2.4)-Complications cardiaques.....	92

3.2.2.5)-Complications du système nerveux central.....	92
3.2.2.6)-Le syndrome de Reye.....	92
3.2.2.7)- Aggravation des maladies chroniques sous jacentes.....	93
3.2.3)- Forme humaine de l'infection par influenza H5N1.....	93
3.2.3.1)-Population à risque.....	93
3.2.3.2)-Incubation.....	93
3.2.3.3)-Symptômes initiaux.....	93
3.2.3.4)-Tableau constitué.....	93
3.2.3.4.1)-Radiologie.....	93
3.2.3.4.2)-Biologie.....	94
3.2.3.5)-Evolution.....	94
3.2.3.6)-Mortalité.....	94

CHAPITRE IV : LES LESIONS

4.1)-Lésions engendrées chez l'animal (les oiseaux).....	95
4.1.1)-Forme aiguë ou suraiguë (influenza très pathogène).....	95
4.1.2)- Forme subaiguë (influenza modérément pathogène).....	99
4.1.3)- Forme fruste (influenza peu pathogène).....	99
4.2)-Lésions engendrées chez l'homme (H5N1).....	100

CHAPITRE V : DIAGNOSTIC

5.1)- Le diagnostic chez l'animal.....	101
5.1.1)-Le diagnostic épidémiologique.....	101
5.1.2)-Diagnostic différentiel.....	101
5.1.3)- Diagnostic expérimental.....	101
5.1.3.1)-Isolement viral.....	101
5.1.3.1.1)- Microscopie électronique.....	102
5.1.3.1.2)-Tests d'hémolyse.....	102
5.1.3.1.3)- Double diffusion en milieu gélosé.....	102
5.1.3.1.4)- Immunofluorescence.....	103
5.1.3.1.5)- RT-PCR ou rétrotranscription- polymérisation en chaîne.....	103
5.1.3.1.6)- Typage des virus isolés.....	103
5.1.3.2)-Evaluation du pouvoir pathogène des virus isolés.....	103
5.1.3.2.1) Tests in vivo.....	103

5.1.3.2.2) Test in vitro.....	103
5.1.3.3)-Diagnostic sérologique.....	104
5.2)-Le diagnostic de la grippe aviaire chez l'homme.....	104
5.2.1)-Diagnostic épidémiolo- clinique.....	104
5.2.2)-Diagnostic biologique.....	105
5.2.2.1)-Le diagnostic virologique.....	105
5.2.2.2)-Diagnostic sérologique.....	106
5.2.2.3)- Analyse du sang.....	106
5.2.3)- Diagnostic complémentaire.....	106

CHAPITRE VI : TRAITEMENT

6)-Le traitement chez l'homme.....	107
6.1)- Traitement étiologique.....	107
6.2)-Traitement symptomatique.....	109
6.3)- Traitement étiopathogénique.....	109

CHAPITRE VII : PROPHYLAXIE

7.1)-Sur le plan animal.....	110
7.1.1)-La prophylaxie sanitaire.....	110
7.1.1.1)-Mesures générales à prendre à l'exploitation.....	110
7.1.1.2)-Les recommandations nécessaires pour prévenir la transmission du virus.....	111
7.1.1.3)-Recommandations générales concernant les visiteurs.....	112
7.1.1.4)-Recommandations générales concernant vos fournisseurs / acquéreurs (collecteurs).....	113
7.1.1.5)- Prudence spéciale concernant les régions touchées par l'épizootie.....	113
7.1.1.6)-Mesures en cas de soupçons de contamination.....	113
7.1.1.7)-Mesures en cas de confirmation de contamination.....	114
7.1.2)-La prophylaxie médicale.....	115
7.1.2.1)-La vaccination.....	115
7.2)-Sur le plan humain.....	115
7.2.1)-Conduite à tenir pour éviter d'être contaminé.....	115
7.2.2)-La vaccination.....	117
7.2.3)-La chimioprophylaxie.....	118
7.2.4)-Stratégies de prévention en dehors d'un contexte de pandémie.....	119

7.2.4.1)-Recommandations pour les professionnels de la filière avicole ou des services vétérinaires et de santé.....	119
7.1.4.1.1)- Pour les professionnels de santé.....	119
7.1.4.1.1.1)- Précautions d'isolement à adopter pour limiter les expositions à risque au cours des soins.....	119
7.1.4.1.1.2)- Précautions à adopter après une exposition à risque au cours des soins.....	120
7.1.4.1.1.3)- Précautions à adopter dans l'entourage proche d'un patient suspect ou atteint.....	120
7.1.4.1.2)- Pour les personnes et les professionnels de la filière avicole ou des services vétérinaires.....	121
7.1.4.1.2.1)- La mise en place d'une chimioprophylaxie (mesure de protection individuelle visant à prévenir l'infection par le virus influenza aviaire dans la population humaine).....	121
7.1.4.1.2.2)- La mise en place d'une vaccination (mesures de protection collective visant à limiter au maximum le risque de réassortiment génétique viral ⁵ dans la population humaine).....	122
7.2.4.2)-Recommandations aux voyageurs se rendant dans un pays ou un territoire où la grippe aviaire a été identifiée.....	123

CONCLUSION**LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

Liste des abréviations

- AFSSA** : agence française de sécurité sanitaire des aliments.
- ARN** : acide ribonucléique.
- ARN_m** : acide ribonucléique messenger.
- CDC** : center for disease control.
- DLE50** : dose létale moyenne pour 50 % des embryons, unité de mesure du titre viral.
- ELISA** : épreuve sérologique d'immunoabsorption à enzyme conjuguée.
- EOPS** : exempts d'organismes pathogènes spécifiés.
- FAO** : l'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture.
- HA ou H** : protéine des influenza virus de type A (hémagglutinine).
- HP** : hautement pathogène.
- HxNy** : avec x et y désignant des chiffres respectivement compris entre 1 et 16 et entre 1 et 9 : sous type viral.
- HPAI** : voir IAHP.
- IAFP** : influenza aviaire faiblement pathogène.
- IAHP** : influenza aviaire hautement pathogène.
- InVS** : institut de veille sanitaire.
- IPIV** : indice de pathogénicité mesuré par voie intra veineuse.
- LPAI** : voir IAFP
- M1** : protéine des influenza virus de type A (protéine de matrice).
- M2** : protéine des influenza virus de type A (canal à ions).
- N ou NA** : protéine des influenza virus de type A (neuraminidase).
- NP** : protéine des influenza virus de type A (nucléoprotéine).
- NS1** : protéine des influenza virus de type A (protéine non structurale 1).
- NS2** : protéine des influenza virus de type A (protéine non structurale 2).
- nt** : nucléotide.
- OIE** : office international des épizooties.
- OMS** : organisation mondiale de la santé.
- ORL** : oreille rhinopharyngé.
- PA** : protéine des influenza virus de type A (sous unité active de la polymérase).
- PB1** : protéine des influenza virus de type A (sous unité de la polymérase).
- PB2** : protéine des influenza virus de type A (autre sous unité de la polymérase).
- RT-PCR** : rétrotranscription- polymérisation en chaîne.
- UE** : union européenne.

1)- Rappels sur les caractéristiques des virus influenza A :

1.1)- Position taxonomique et importance :

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 de virus grippaux : *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B* et *Influenzavirus C*. Par tradition, on se réfère aux trois genres de virus grippaux sous le terme de « types » [37].

Parmi ces virus, les influenza virus de type A revêtent une importance particulière. En effet, seuls les virus de type A sont véritablement inféodés à diverses espèces animales chez lesquelles ils circulent de façon globalement permanente. Ce sont également les seuls à causer des pandémies chez l'homme. Enfin, ce sont les seuls influenza virus à avoir été isolés chez les oiseaux [37].

1.2)-Structure :

Les virus influenza A apparaissent comme des virus enveloppés de forme sphérique ou filamenteuse, d'un diamètre variant de 80 à 120 nm [37]. Les particules virales sont constituées d'une enveloppe, de matériel génétique et de protéines.

- L'enveloppe est la structure qui délimite le virus.
- Le matériel génétique contient l'information qui permet la fabrication de nouvelles protéines.
- Enfin les protéines (tableau1) assurent différentes fonctions : structure du virus, attachement aux cellules cibles, fusion, production de nouveaux virus ou encore protection contre les défenses de l'organisme. Ces protéines peuvent se trouver au niveau de l'enveloppe ou à l'intérieur de la particule (fig1) [43].

Figure 1 : structure et organisation d'une particule d'influenzavirus de type A [43].

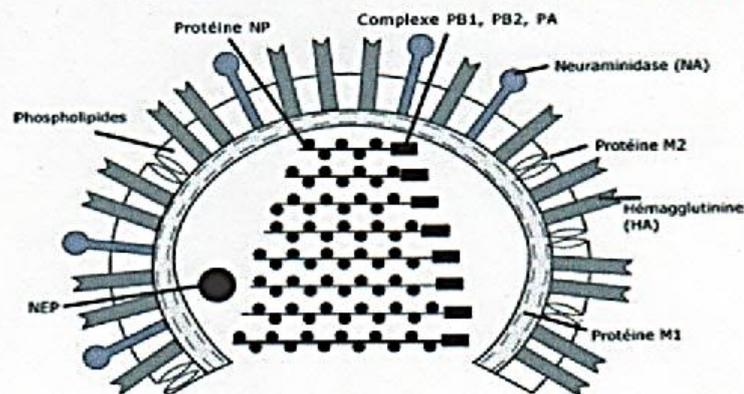


Tableau 1 : segments génomiques des influenza virus de type A et la taille des protéines virales [37].

Segment génomique	Protéine codée	Taille (Nb d'acides aminés)
1	PB2	759
2	PB1 ²	757
3	PA	716
4	HA	566
5	NP	498
6	NA	454
7	M1 M2	252 97
8	NS1 NS2 NEP	230 ou 121

Remarque :

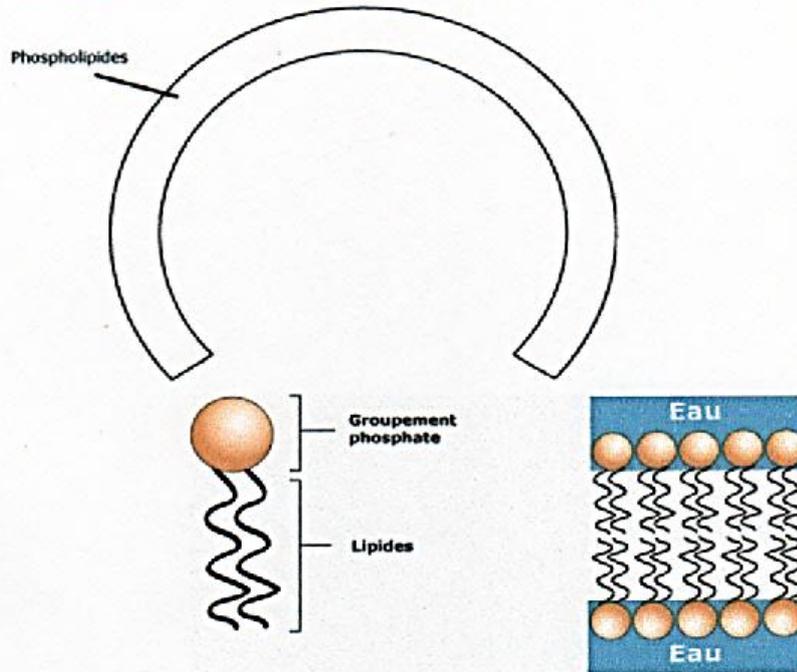
Un onzième polypeptide a récemment été décrit. Il est long de 87 résidus et est codé par le gène PB1 dans le cadre de lecture +1. Ce peptide, appelé PB1-F2, a des caractéristiques inhabituelles par rapport à celles des autres produits des gènes des virus grippaux A, en plus de son mode de traduction. Par exemple, il est absent de plusieurs isolats animaux (en particulier porcins). Les auteurs proposent que la fonction de PB1-F2 soit de tuer des cellules de l'immunité qui s'engagent dans la réponse antigrippale [37].

1.2.1)-L'enveloppe et le matériel génétique :

1.2.1.1)-L'enveloppe :

L'enveloppe du virus est constituée de certaines protéines et d'une double couche de phospholipides, qui provient de la membrane de la cellule d'où est sorti le virus (fig2) [43].

Figure 2: représentant la double couche de phospholipides [43].

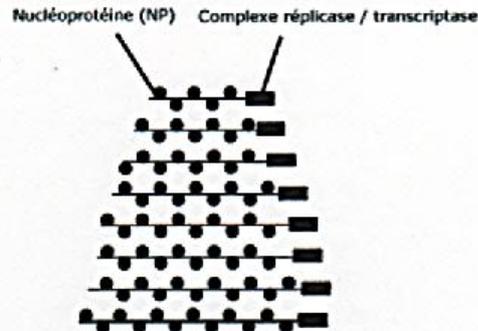


1.2.1.2)-Le matériel génétique (ARN) :

Le matériel génétique du virus de la grippe est sous forme d'ARN. Il est constitué de 8 segments d'ARN (fig3) (pour les types A et B du virus) ou de 7 segments d'ARN (pour le type C). Chaque segment d'ARN correspond à un gène, qui code pour une ou deux protéines données. (On dit qu'un gène « code » pour une protéine car il contient les informations codées qui permettent sa fabrication).

- Les gènes du virus sont indépendants physiquement les uns des autres, puisqu'ils sont situés sur des segments différents. C'est un point très important pour la variabilité des virus grippaux.
- Autre particularité : l'ARN des virus de la grippe est dit « de polarité négative ». C'est à dire que le brin d'ARN présent dans la particule virale correspond à un « négatif », et qu'il faudra construire le brin complémentaire, le « positif », pour lire l'information génétique [43].

Figure 3 : représentant les 8 segments d'ARN [43].



1.2.2)-Les protéines :

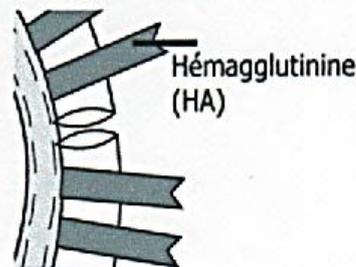
Deux protéines sont particulièrement importantes chez le virus de la grippe : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) [43]. Ce sont les principaux inducteurs d'anticorps protecteurs chez l'hôte infecté [37]. Selon les propriétés antigéniques de ces molécules, on distingue chez les virus influenza A seize espèces moléculaires d'hémagglutinines (notées H1 à H16) et neuf espèces moléculaires de neuraminidases (notées N1 à N9) [5]. La nature segmentée du génome viral permet aux segments génomiques de s'associer sous différentes combinaisons chez différentes souches virales. La combinaison de gènes codant une hémagglutinine Hx et une neuraminidase Ny chez une souche virale donnée définit la notion de sous type viral noté HxNy [37].

Les souches aviaires appartenant aux sous-types H5 et H7 sont très souvent des souches hautement pathogènes à capacité de diffusion importante dans les populations d'oiseaux et responsables de formes cliniques graves chez les oiseaux infectés [10].

1.2.2.1)-Hémagglutinine (HA ou H) :

Il s'agit d'une protéine de l'enveloppe du virus : une partie est située vers l'extérieur de la particule virale, une partie est enchâssée dans l'enveloppe, et une partie est située vers l'intérieur (fig4) [43].

Figure 4 : représentation de l'hémagglutinine [43].



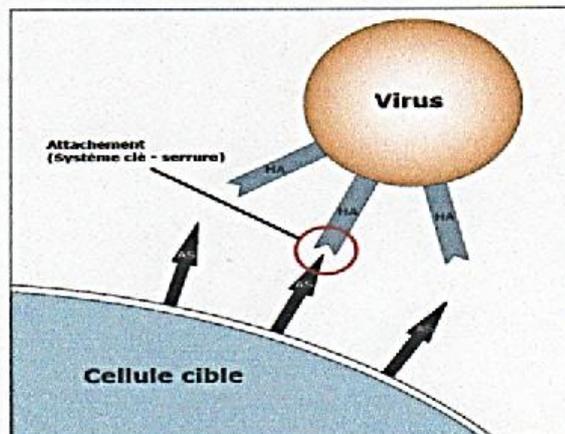
1.2.2.1.a)-L'hémagglutinine est formée de deux sous-unités : HA 1 et HA 2

- **La sous unité HA1** : a pour rôle d'attacher la particule virale à la cellule cible, pour lui permettre d'entrer à l'intérieur.
- **La sous unité HA2** : joue un rôle dans les étapes ultérieures permettant la libération du contenu du virus dans la cellule [43].

1.2.2.1. b)-Comment s'opère l'attachement du virus à la cellule ?

- On peut comparer ce fonctionnement à un système de « clé-serrure ». Une partie de la sous unité HA1, tournée vers l'extérieur, a une forme bien particulière (la « clé ») ; elle reconnaît une molécule précise : l'acide sialique (la serrure), qui est présente à la surface de certaines cellules .Les deux formes se reconnaissent parfaitement . Cette reconnaissance entre l'HA et l'acide sialique entraîne l'attachement de la particule virale à la cellule cible (la clé est insérée dans la serrure).
- Il y a justement des molécules d'acide sialique à la surface des cellules de l'épithélium respiratoire. Cela explique l'attraction du virus pour l'épithélium respiratoire : il reconnaît l'acide sialique présent à la surface des cellules, et s'y attache [43].

Figure 5 : représentant l'attachement (système clé-serrure) du virus a la cellule cible [43].



1.2.2.2)-La neuraminidase (NA ou N) :

Tout comme l'hémagglutinine, la NA est également enchâssée dans l'enveloppe de la particule virale (fig6). Son rôle est de rompre la liaison entre les molécules d'hémagglutinine et les molécules d'acide sialique [43].

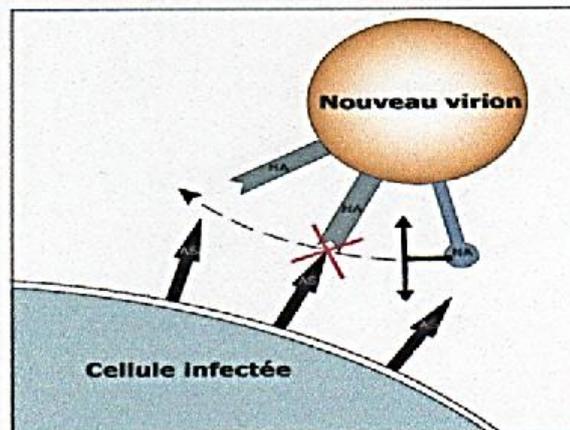
Figure 6 : représentant la neuraminidase [43].



1.2.2.2. a)- Pourquoi faut-il casser les liaisons entre l'HA et l'acide sialique ?

- Pour entrer dans une cellule cible, cette liaison est indispensable car elle permet l'attachement du virus à la cellule. Mais lorsque les nouveaux virions sortent de la cellule, ils restent attachés à elle au niveau de l'acide sialique, plutôt que d'aller infecter d'autres cellules. Les protéines NA permettent donc de les détacher pour ne pas que ces nouveaux virions restent bloqués.
- De plus, les nouveaux virions sont couverts d'acide sialique à leur sortie de la cellule. Il faut détacher l'acide sialique de la surface des virus pour empêcher qu'ils ne s'agrègent entre eux.
- Cela permet aussi de détacher les virions du mucus (c'est une sécrétion visqueuse protectrice, qui est présente à la surface de l'épithélium respiratoire en particulier). Le mucus est riche en acide sialique et représente un leurre pour les molécules d'HA, les protéines NA permettent de les en détacher (fig7) [43].

Figure 7 : représentant le rôle de la neuraminidase [43].



1.2.3)-Autres protéines :

1.2.3.1)-Les protéines M1 :

Il s'agit de protéines de structure, qui sous-tendent l'enveloppe. Elles forment des liaisons avec d'autres protéines pour assurer la structure de la particule virale [43].

1.2.3.2)-Les protéines M2 :

Elles jouent un rôle de canal à ions : elles permettent à des ions (en particulier les protons) d'entrer dans la particule virale.

Remarque : L'activation de ce canal est une des étapes permettant la libération du contenu du virus dans la cellule [43].

1.2.3.3)-Les protéines PB1, PB2 et PA :

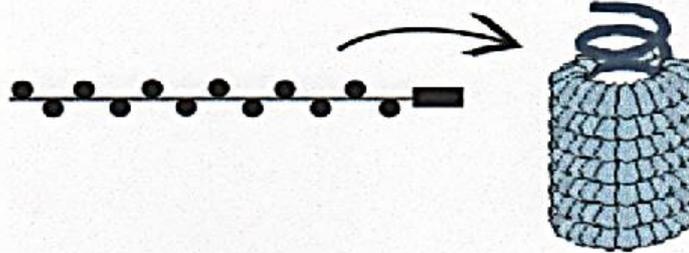
Ces protéines sont assemblées en un complexe. Elles permettent la fabrication de nouveaux brins d'ARN. Chacun des segments d'ARN du virus est lié à un complexe « PB1, PB2, PA ».

- La protéine PB1 (Protéine Basique 1) correspond à une enzyme nommée « **ARN polymérase ARN dépendante** ». Cela veut dire qu'elle est capable de produire (polymériser) un nouveau brin d'ARN, à partir d'un brin d'ARN initial (ARN *dépendante*). *Remarque :* cette protéine intervient dans la variabilité du virus.
- La protéine PB2 (Protéine Basique 2) joue un rôle lors du décodage de l'information génétique pour la fabrication des protéines.
- Et la protéine PA (Protéine Acide) joue un rôle lors de la formation de nouveaux brins d'ARN « négatifs » (qui iront dans les nouveaux virions) [43].

1.2.3.4)-Les protéines NP :

Ce sont des protéines associées aux segments d'ARN pour former des particules, ou « capsides » : les nucléocapsides (fig8) [43].

Figure 8 : représentant les protéines NP [43].



Les protéines NP jouent également un rôle dans l'entrée des nucléocapsides dans le noyau de la cellule infectée (le noyau de la cellule est protégé par une enveloppe qu'il faudra traverser) [43].

1.2.3.5)-Les protéines NS1 :

NS signifie « non structurale », c'est à dire que les protéines NS1 ne sont pas présentes dans la particule virale. Elles sont formées dans la cellule infectée (grâce à l'information génétique du virus) 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.

En effet, lorsque la présence du virus dans la cellule a été détectée, l'organisme se défend : il ordonne à la cellule de se suicider. Cela a pour but d'arrêter la production de nouveaux virions.

NS1 bloque le processus qui conduirait au suicide de la cellule [43].

1.2.3.6)-Les protéines NEP ou NS2:

Elles permettent aux nucléocapsides nouvellement formées de sortir du noyau de la cellule, pour aller dans le cytoplasme s'assembler avec les autres parties du virus [43].

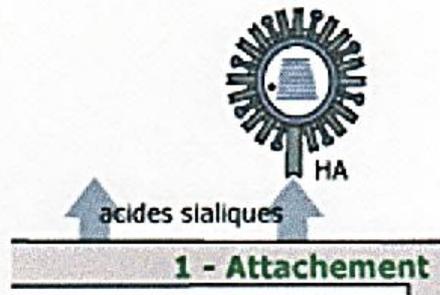
1.3)-Multiplication du virus :

Le cycle de multiplication du virus de la grippe peut être divisé en plusieurs étapes successives (fig 19) :

1.3.1)-Attachement du virus à la cellule cible :

Cet attachement se fait par une liaison, de type « clé-serrure », entre la sous-unité HA1 de l'hémagglutinine (sur la particule virale) et l'acide sialique (sur la membrane de la cellule cible) (fig9) [43].

Figure 9 : représentant l'attachement du virus à la cellule cible [43].



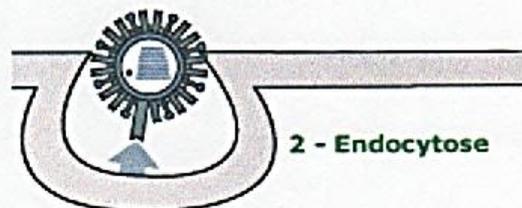
1.3.2)-Entrée du virus dans la cellule, par endocytose :

Une fois la particule virale attachée à la membrane de la cellule cible, elle entre dans la cellule par un phénomène appelé « endocytose » (fig10).

La membrane de la cellule se creuse vers l'intérieur, formant une sphère qui se referme progressivement. Cela forme une vésicule, dite « vésicule d'endocytose », qui se détache du reste de la membrane et se retrouve à l'intérieur dans le cytoplasme de la cellule.

La particule virale, qui était attachée à la membrane de la cellule, est à l'intérieur de la vésicule d'endocytose [43].

Figure 10 : représentant l'entrée du virus dans la cellule par endocytose [43].



1.3.3)-Diminution du pH de la vésicule d'endocytose :

Certains mécanismes à l'intérieur de la cellule provoquent la diminution du pH au sein de la vésicule d'endocytose (fig11). Lorsque le pH est suffisamment acide (autour de 5.0 ou 5.1), cela déclenche les étapes suivantes [43].

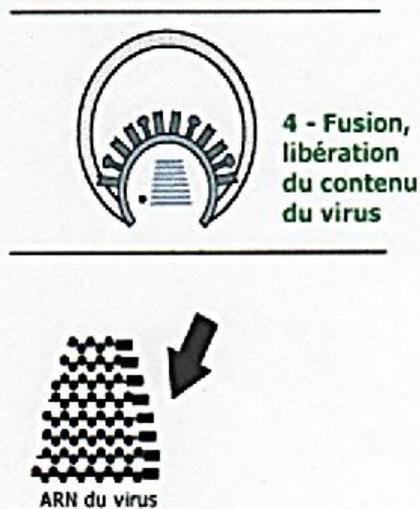
Figure 11 : représentant la diminution du pH de la vésicule d'endocytose [43].



1.3.4)-Fusion, libération du contenu du virus dans la cellule :

L'enveloppe du virus fusionne avec la membrane de la vésicule d'endocytose. Plusieurs mécanismes sont alors activés, qui aboutissent à la libération du contenu du virus dans la cellule (fig12). *Remarque :* ces étapes font intervenir des protéines du virus (sous-unités HA2 de l'HA, protéines M2, protéines M1) [43].

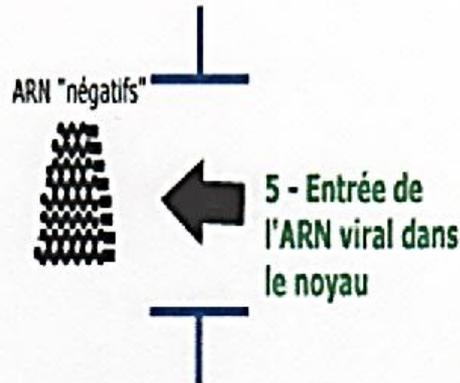
Figure 12 : représentant la fusion et la libération du contenu du virus dans la cellule [43].



1.3.5)-Entrée de l'ARN viral dans le noyau de la cellule :

L'ARN du virus (associé aux protéines NP sous forme de nucléocapsides), est libre dans le cytoplasme. Il migre jusqu'au noyau de la cellule (fig13). L'ARN viral va alors entrer dans le noyau, grâce aux protéines NP [43].

Figure 13 : représentant l'entrée de l'ARN viral dans le noyau de la cellule [43].



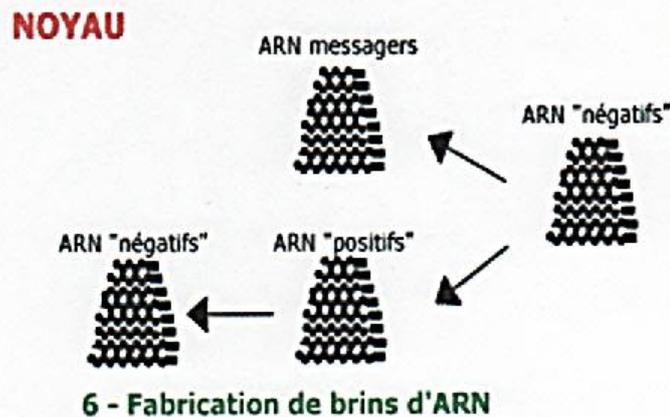
1.3.6)-Fabrication de nouveaux brins d'ARN :

L'ARN du virus se trouve à présent dans le noyau de la cellule. Il va être copié grâce au complexe formé par les protéines PB2, PB1 et PA.

On obtient ainsi :

- De nouveaux exemplaires des segments d'ARN (qui iront dans les nouvelles particules virales).
- Et des brins d'ARN dits « ARN messagers » qui sortent dans le cytoplasme. Ils vont servir d'information génétique pour la fabrication des protéines du virus (fig14) [43].

Figure 14 : représentant la fabrication de nouveaux brins d'ARN [43].

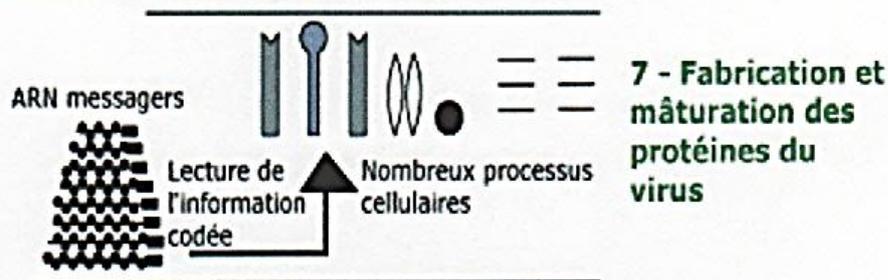


1.3.7)-Production de protéines du virus :

L'information génétique du virus nécessaire à la fabrication de nouvelles protéines est à présent dans le cytoplasme de la cellule.

Toute la machinerie cellulaire nécessaire à la production de protéines est détournée pour fabriquer les protéines du virus en de très nombreux exemplaires. Cette étape se déroule dans le cytoplasme. Plusieurs processus de fabrication, puis de « maturation » des protéines ont lieu (ajout des glucides pour les glycoprotéines, clivage de certaines protéines en deux sous-unités...) (fig15) [43].

Figure 15 : représentant la production de protéines du virus [43].



1.3.8)-Sortie des nouveaux exemplaires d'ARN viral du noyau :

De nombreux exemplaires d'ARN du virus ont été produits. Ils sortent du noyau de la cellule pour aller dans le cytoplasme. Les protéines NP interviennent lors de cette étape [43].

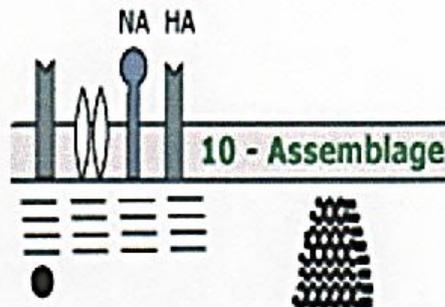
1.3.9)-Migration des constituants du virus vers la membrane de la cellule :

Les protéines et les segments d'ARN nouvellement formés migrent jusqu'à la membrane de la cellule. Certaines protéines se retrouvent directement enchâssées dans la membrane de la cellule (celles qui, par la suite, seront enchâssées dans l'enveloppe du virus). D'autres se retrouvent juste sous la membrane de la cellule, ainsi que l'ARN viral sous forme de nucléocapsides [43].

1.3.10)-Assemblage des constituants du virus :

Ces éléments sont répartis pour former des « pré-virus » (qui contiennent exactement tous les éléments du virus) (fig16). L'étape suivante peut alors avoir lieu [43].

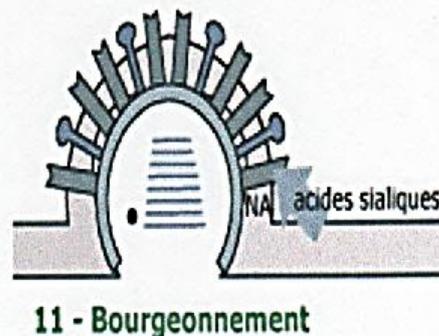
Figure 16 : représentant l'assemblage des constituants du virus [43].



1.3.11)-Production de nouvelles particules virales, par bourgeonnement :

Le phénomène « inverse » de l'endocytose se produit : le bourgeonnement (fig17). Tous les éléments de la particule virale se trouvent sous la membrane de la cellule, ou enchâssés dans cette membrane. Celle-ci va alors bourgeonner, c'est à dire former une excroissance vers l'extérieur qui se referme sur elle-même pour donner une vésicule. On obtient l'enveloppe du virus (formée de protéines et doublée d'une partie de membrane de la cellule), avec à l'intérieur tous les autres constituants du virus. Une nouvelle particule virale est formée [43].

Figure 17 : représentant le bourgeonnement [43].



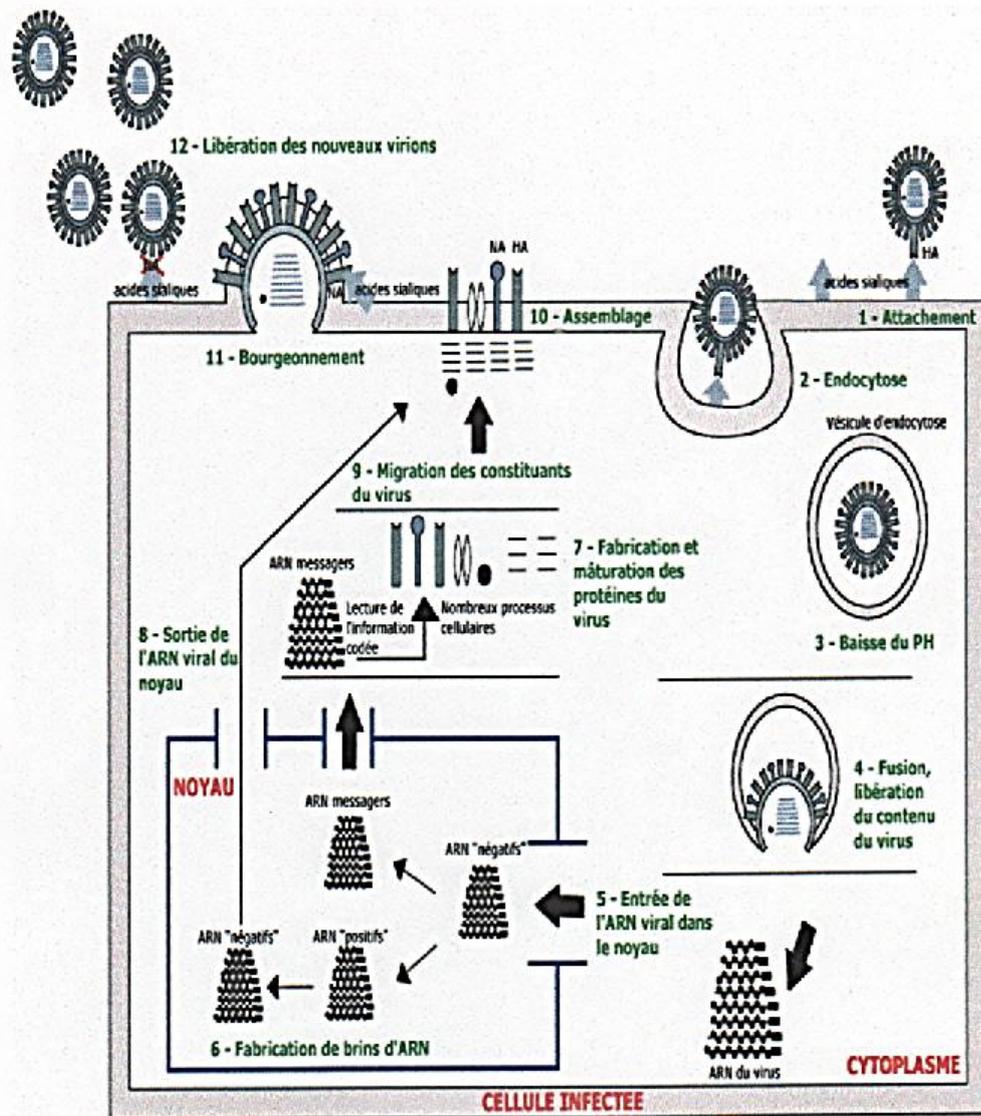
1.3.12)-Libération des particules virales :

Les nouvelles particules virales restent attachées à la membrane de la cellule qui les a produit, à cause de la liaison entre l'hémagglutinine (du virus) et l'acide sialique (de la cellule). Les protéines neuraminidases cassent cette liaison, permettant ainsi aux nouveaux virus de se détacher et d'aller infecter de nouvelles cellules cibles (fig18) [43].

Figure 18 : représentant la libération des nouveaux virions [43].



Figure 19 : récapitulative sur le cycle de multiplication du virus de la grippe [43].



1.4)-Résistance aux agents physiques et chimiques :

- Température : le virus de la grippe aviaire est très sensible à la chaleur. Chauffé à 56°C pendant 30 minutes, ou à 60°C pendant 10 minutes, ou à 65-70°C pendant quelques minutes, il devient inactif. Mais il résiste au froid, restant actif pendant plus d'une année sous une protection de glycérine [2].
- PH : inactivé à pH acide [48].
- Les rayons ultraviolets peuvent aussi tuer le virus. Exposé au soleil, le virus devient inactif après 40 à 48 heures [2].
- Agents chimiques : inactivé par les agents oxydants, le odécylsulfate de sodium, les solvants des lipides, la B-propiolactone.
- Désinfectants : inactivé par le formol et les composés iodés.
- Résistance : résiste pendant de longues périodes dans les tissus, les fèces et l'eau [48].

1.5)- Nomenclature :

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

- i) Le type (soit, dans le cadre de l'objet de ce thème, A pour « influenza virus de type A »).
- ii) Une abréviation indiquant l'espèce hôte d'origine.
- iii) L'origine géographique de la souche.
- iv) Le numéro de référence de la souche.
- v) L'année d'isolement.

Ces informations sont suivies entre parenthèses par la mention du sous type viral, comme dans l'exemple suivant :

A / Duck / Singapore / F119 / 97 (H5N3).

Par convention, aucune espèce n'est indiquée lorsqu'il s'agit d'une souche isolée chez l'homme, comme dans l'exemple suivant :

A/Paris/908/97(H3N2).

L'adaptation progressive et la circulation prolongée de souches d'un sous type donné au sein d'une espèce animale peut conduire à l'acquisition de caractères génétiques particuliers,

qui permettent de différencier une lignée génétique au sein du sous type. Ainsi, on distingue par exemple dans le sous type H1N1 une lignée porcine et une lignée aviaire [37].

1.6)- Hôtes principaux :

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 hôtes naturels principaux des virus influenza de type A [37]. Des virus porteurs de toutes les hémagglutinines (H1 à H16) et de toutes les neuraminidases (N1 à N9) connues ont ainsi été isolés chez différentes espèces aviaires [5]. Bien qu'hémagglutinine et neuraminidase puissent s'associer selon différentes combinaisons chez les virus aviaires, certaines paraissent néanmoins privilégiées sans qu'à ce jour on connaisse précisément le mécanisme sous-jacent [37].

A l'inverse de ce qui est observé chez les oiseaux, un nombre très limité de sous types viraux apparaissent inféodés aux espèces de mammifères (tableau 2). Il est actuellement admis que l'espèce porcine tient une place toute particulière au sein des espèces de mammifères dans l'écologie des virus influenza de type A, puisque outre les virus porcins qui lui sont inféodés, elle peut également héberger des virus humains ainsi que la plupart (sinon tous) des sous types viraux normalement rencontrés chez les oiseaux. Il a en effet été démontré que le porc peut être infecté directement par des virus aviaires que ce soit de façon expérimentale ou naturelle. L'isolement de virus aviaires H4N6 à partir de porcs souffrant de pneumonie au Canada (octobre 1999) atteste que le porc peut dans des conditions naturelles être infecté par des virus aviaires suite à une transmission directe sans réassortiment [37].

1.7)- Déterminants moléculaires viraux de la spécificité d'hôte :

1.7.1)- Liés à la reconnaissance et à l'hydrolyse du récepteur cellulaire :

La protéine des virus influenza A reconnaissant le récepteur membranaire du virus est l'hémagglutinine virale, alors que la neuraminidase virale, en hydrolysant les récepteurs membranaires, favorise le relargage des particules virales à l'issue de la phase de bourgeonnement.

Quels que soient leurs types d'hémagglutinine, les virus aviaires montrent une plus grande affinité pour les oligosaccharides sialylés à leur extrémité terminale avec des acides sialiques de type Neu5Aca2,3 Gal (acides N-acétylneuraminiques terminaux liés par des liaisons glycosidiques en α 2,3 à du galactose) qui sont d'ailleurs présents à la surface des cellules de l'épithélium trachéal et digestif des oiseaux et sont largement majoritaires à la surface des cellules aviaires. Les virus influenza aviaires montrent une très grande conservation des résidus 138, 190, 194, 225, 226, 228 de l'hémagglutinine impliqués dans l'attachement avec le récepteur cellulaire. La présence d'un résidu glutamine en position 226 conditionne très fortement la spécificité de la reconnaissance de ce récepteur. La neuraminidase des virus aviaires n'hydrolyse aussi que des sialoglycoconjugués du type Neu5Aca2,3 Gal [37].

A la différence des virus aviaires, les virus humains se lient préférentiellement à des oligosaccharides sialylés porteurs d'acides sialiques de type aux NeuAca2,6Gal, prépondérants à la surface des cellules humaines [37].

Enfin, le mécanisme moléculaire récemment proposé pour expliquer la sensibilité du porc aux virus d'origine aviaire et humaine repose sur la présence à la surface des cellules trachéales porcines de récepteurs sialoglycoconjugués qui possèdent à la fois des acides N-acétylneuraminiques terminaux NeuAca2,3Gal et des NeuAca2,6Gal. Ainsi, pourvues des deux types de « récepteurs », les cellules trachéales porcines sont susceptibles d'être infectées par des virus d'origine humaine tout comme par des virus d'origine aviaire [37].

1.7.2)- Liés aux protéines du complexe de réplication :

Les gènes codant les protéines impliquées dans le complexe de réplication déterminent aussi l'aptitude des virus aviaires à se répliquer dans des cellules aviaires et pas dans des cellules de mammifères. Par exemple, la présence d'un résidu acide glutamique en position 627 de la protéine PB2 restreint la réplication de ces virus aux seules cellules aviaires [37].

1.7.3)- 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 [37].

1.8)- Déterminants moléculaires viraux de la virulence :

1.8.1)- 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 [37].

1.8.2)- 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 [37].

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 [37].

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 pan-trope de cette catégorie de virus permettant, *in vivo*, leur dissémination dans tout l'organisme de l'hôte infecté [37].

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 (« bégaïement » 2) et la probabilité de mutations à cet endroit de la

séquence est particulièrement élevée. Jusqu'à présent seul 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.

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 et se substituent aux tests *in vivo*. Les résultats de ces analyses permettent de décider des mesures réglementaires à prendre [37].

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 ; phénomènes de recombinaison conduisant chez des virus de sous types H7 soit à l'insertion d'un fragment de 54 nucléotides 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), Soit à l'insertion de 60 nucléotides dérivés du gène codant la nucléoprotéine du même virus, la recombinaison résultant dans les deux cas en la production d'une hémagglutinine plus facilement clivée. En outre, il a été isolé un virus hautement pathogène de sous type H10 dont le site de clivage de l'hémagglutinine ne possédait pas d'acides aminés basiques multiples. Sa pathogénicité pourrait être attribuée à son tropisme rénal mais le support moléculaire de ce phénotype n'est à notre connaissance pas établi [37].

Remarque :

1 L'adjectif « pantrope » qualifie un virus doté de la capacité de se répliquer dans tous les organes et tissus de l'organisme, à la différence des souches virales habituelles qui ont un tropisme limité aux seuls appareils respiratoire et/ou digestif [37].

2 Le « bégaiement » de la polymérase virale (« polymérase stuttering ») survient lorsque cette enzyme rencontre un obstacle à sa progression le long de la matrice génomique qu'elle recopie (par exemple lorsqu'il existe un repliement de la molécule matrice dans une zone vers laquelle progresse la polymérase). Les difficultés de progression rencontrées conduisent la polymérase à répéter la copie de la séquence nucléotidique située en amont l'obstacle, donc à insérer dans la molécule d'ARN nouvellement synthétisée plusieurs nucléotides qui ne sont pas présents dans la matrice recopiée. Ces insertions peuvent se traduire par l'insertion d'acides aminés dans la protéine codée [37].

1.9)- Mécanismes de variation génétique des virus influenza A :

1.9.1)- Mutations ponctuelles :

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 [37].

Elle est responsable des épidémies saisonnières hivernales et impose le changement des souches vaccinales [37].

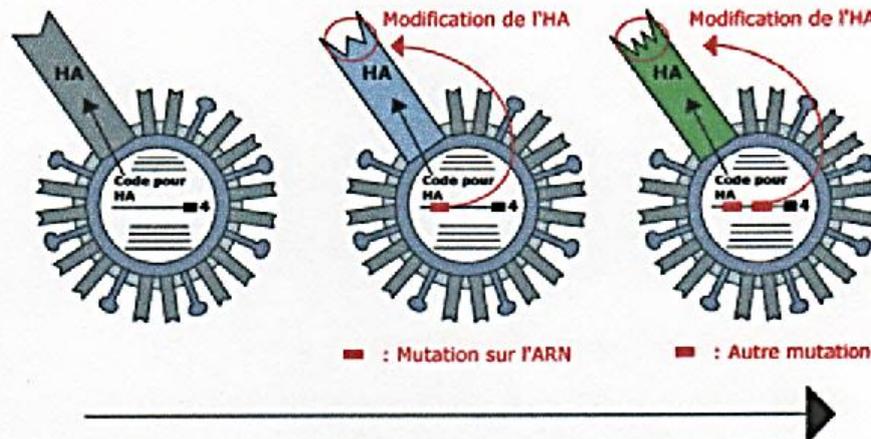
1.9.1.1)- Importance chez les virus influenza A humains :

Chez les virus grippaux humains, les mutations ponctuelles sont par exemple importantes pour l'évolution 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 [37] (les autres protéines du virus doivent rester identiques pour assurer leurs fonctions et permettre au virus d'entrer dans une cellule et de s'y multiplier. Si elles sont trop modifiées, elles ne pourront plus remplir leurs fonctions [43]).

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 10^{-3} par site et par an pour le domaine HA1 de l'HA des virus A (H3N2) humains isolés entre 1984 et 1996), 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) 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 (fig20) [37].

Figure 20 : représentant le glissement antigénique au cours du temps [43].

Glissements antigéniques au cours du temps



1.9.1.2)- 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 [37].

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 10^{-3} 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 [37].

Des erreurs répétées lors de la copie de l'ARN par la polymérase virale (mécanisme dit de « Bégaiement », voir paragraphe 1.8.2) sont par ailleurs responsables de l'insertion de résidus basiques au site de clivage de l'hémagglutinine, principal mécanisme d'acquisition de la virulence déjà décrit au paragraphe 1.8.2 [37].

1.9.2)- Réassortiment génétique :

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 co-infection 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 [37].

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**, 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 types [37].

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 co-infecté par un virus humain et un virus aviaire pourrait tenir, le cas échéant, un rôle comparable (fig21). En effet, les virus d'oiseaux, s'ils sont exceptionnellement capables d'infecter directement les humains se répliquent souvent peu efficacement chez l'homme et se transmettent très difficilement d'un individu à l'autre [37].

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 réplique/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 co-infection 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 réassortiments réussis se réalisent en respectant des ensembles de gènes, formant ce qui est appelé des "constellations" [37].

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 par exemple :

Le sous type A (H3N2) serait apparu quelque temps avant la pandémie de 1968 à cause du porc en Asie par remplacement des molécules PB1 et H2 du virus humain A (H2N2) apparu en 1957 par les molécules PB1 et H3 qui proviennent, selon une étude phylogénétique, d'un virus de canards sauvages (fig22) [37].

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.

Figure 21: représentant le réassortiment génétique [4].

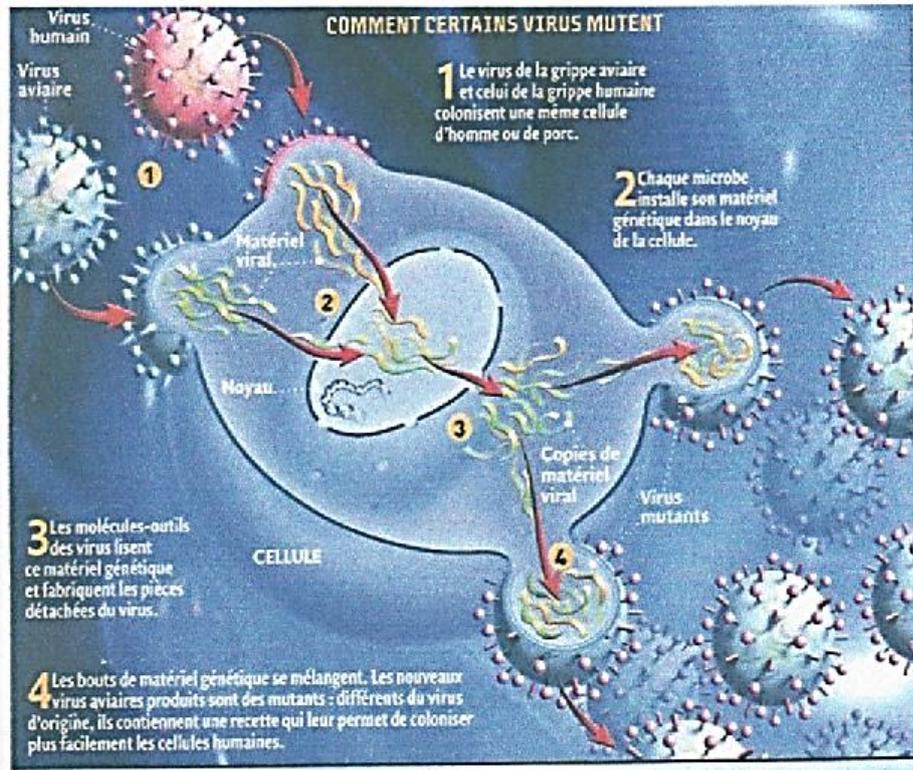
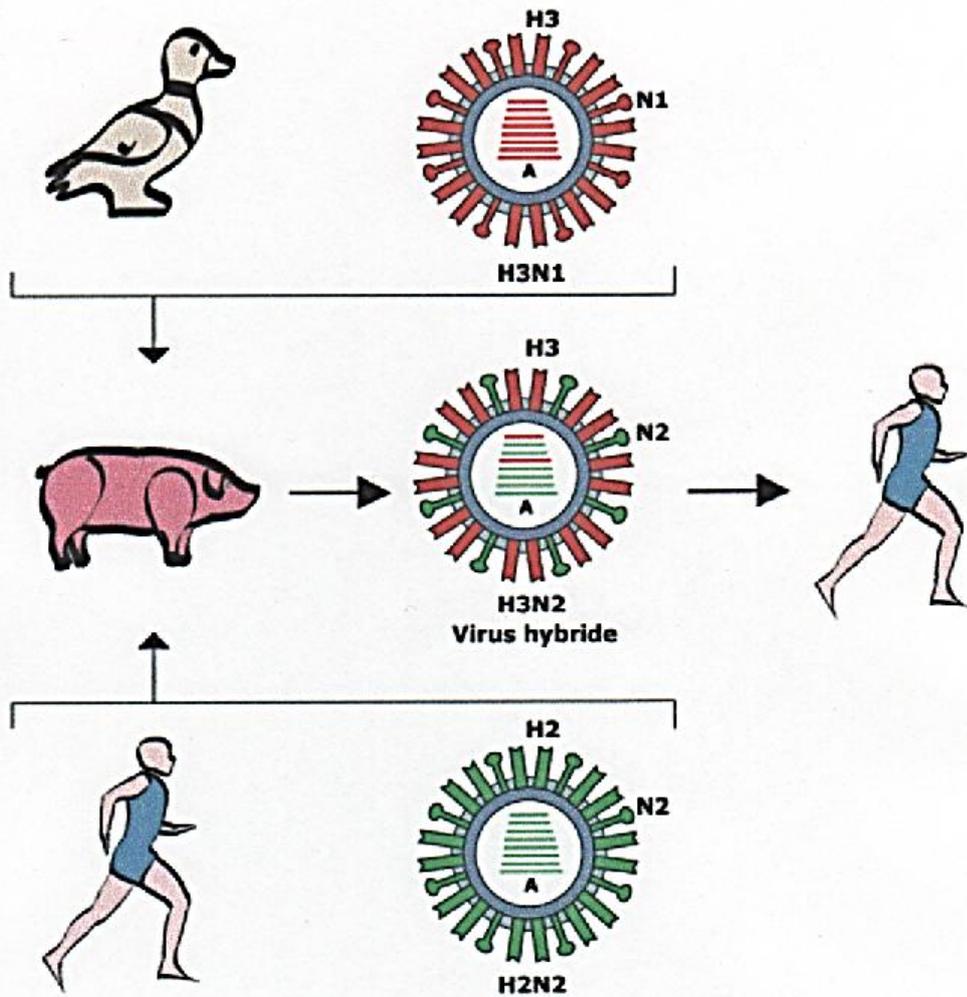
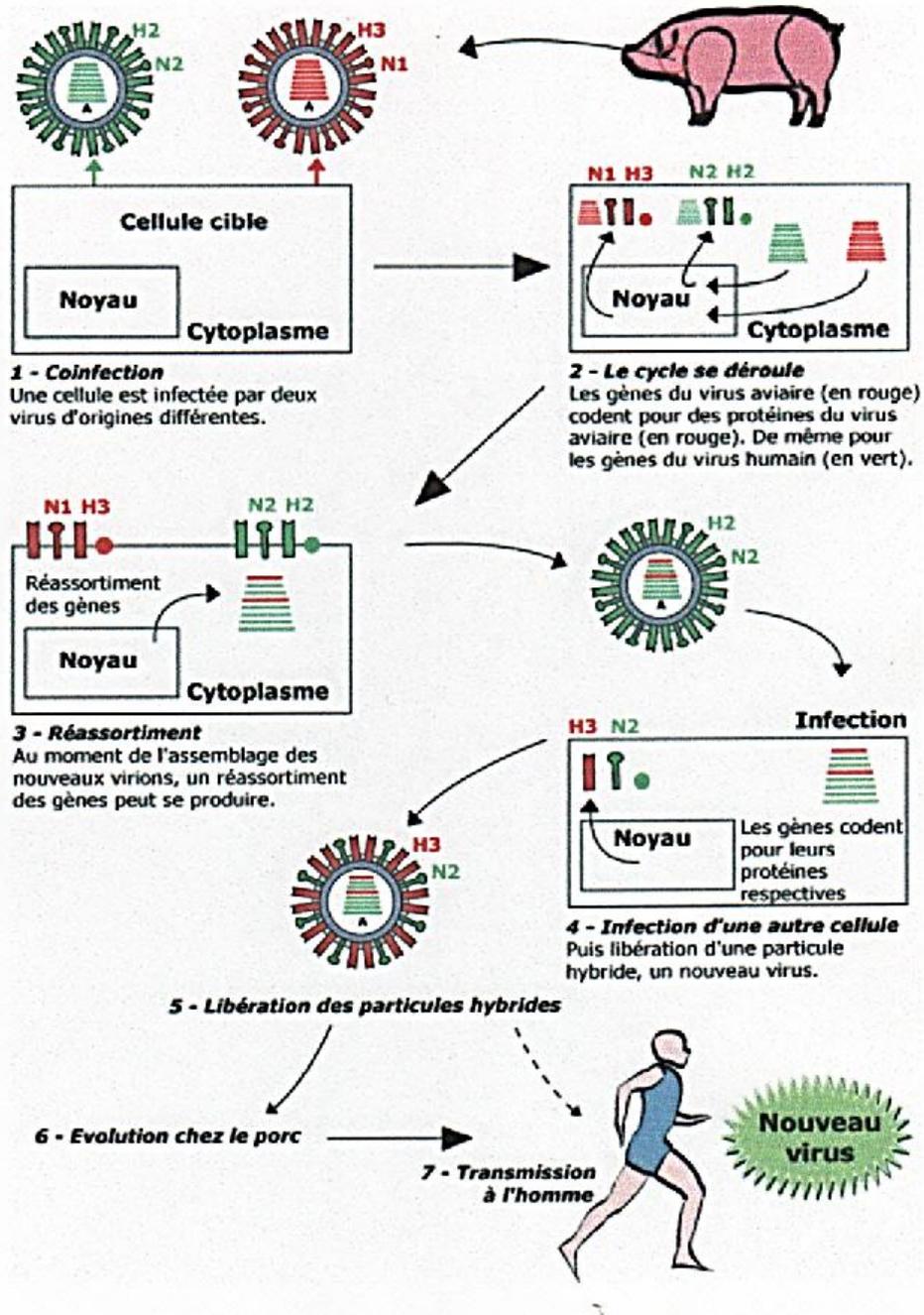


Figure 22 : représentant les cassures antigéniques par hybridation [43].

Cassures antigéniques par hybridation





2.1)-Epidémiologie de la grippe aviaire :2.1.1) Répartition géographique :

Les virus de l'influenza aviaire, très cosmopolites, sont rencontrés dans toutes les régions du monde. La maladie peut évoluer sous forme d'épizooties meurtrières (souches hautement pathogènes) ou de foyers isolés (souches peu ou moyennement pathogènes) [40].

2.1.1.1)-Episodes d'influenza aviaire hautement pathogène recensés dans le monde entre 1959-2003 :

Ces épisodes sont causés par des virus de sous type H5 et H7 (tableau 3).

Tableau 3 : flambées précédentes de grippe aviaire hautement pathogène dans le monde [14].

Année	Pays/région	Oiseaux domestiques affectés	Souche	Les grosses pertes économiques
1959	Ecosse	poulet	H5N1	
1963	Angleterre	dinde	H7N3	
1966	Ontario (Canada)	dinde	H5N9	
1976	Victoria (Australie)	poulet	H7N7	
1979	Allemagne	poulet	H7N7	
1979	Angleterre	dinde	H7N7	
1983-1985	Pennsylvanie (Etats-Unis)*	poulet, dinde	H5N2	nécessita l'abattage de 17 millions de volailles
1983	Irlande	dinde	H5N8	
1985	Victoria (Australie)	poulet	H7N7	
1991	Angleterre	dinde	H5N1	
1992	Victoria (Australie)	poulet	H7N3	
1994	Queensland (Australie)	poulet	H7N3	
1994-1995	Mexique*	poulet	H5N2	26 millions de volailles mortes
1994	Pakistan*	poulet	H7N3	2 millions de volailles mortes
1997	Pennsylvanie*	poulet	H7N2	1 million de volailles mortes
1997	Nouvelle Galles du Sud (Australie)	poulet	H7N4	

Année	Pays/région	Oiseaux domestiques affectés	Souche	Les grosses pertes économiques
1997	Hong Kong (China)*	poulet	H5N1	1,4 millions de volailles mortes
1997	Italie	poulet	H5N2	
1999-2000	Italie*	dinde	H7N1	plus de 12 millions de volailles mortes
2002	Hong Kong (China)	poulet	H5N1	
2002	Chili	poulet	H7N3	
2003	Pays-Bas*	poulet	H7N7	plus de 13 millions de volailles mortes

*Flambées avec une propagation importante à de nombreuses fermes et ayant entraîné de grosses pertes économiques. Dans la plupart des autres cas, il n'y a eu que peu ou pas de propagation à partir de la ferme infectée au départ.

2.1.1.2)-Episodes d'influenza aviaire hautement pathogène recensés dans le monde entre fin2003-début 2006 :

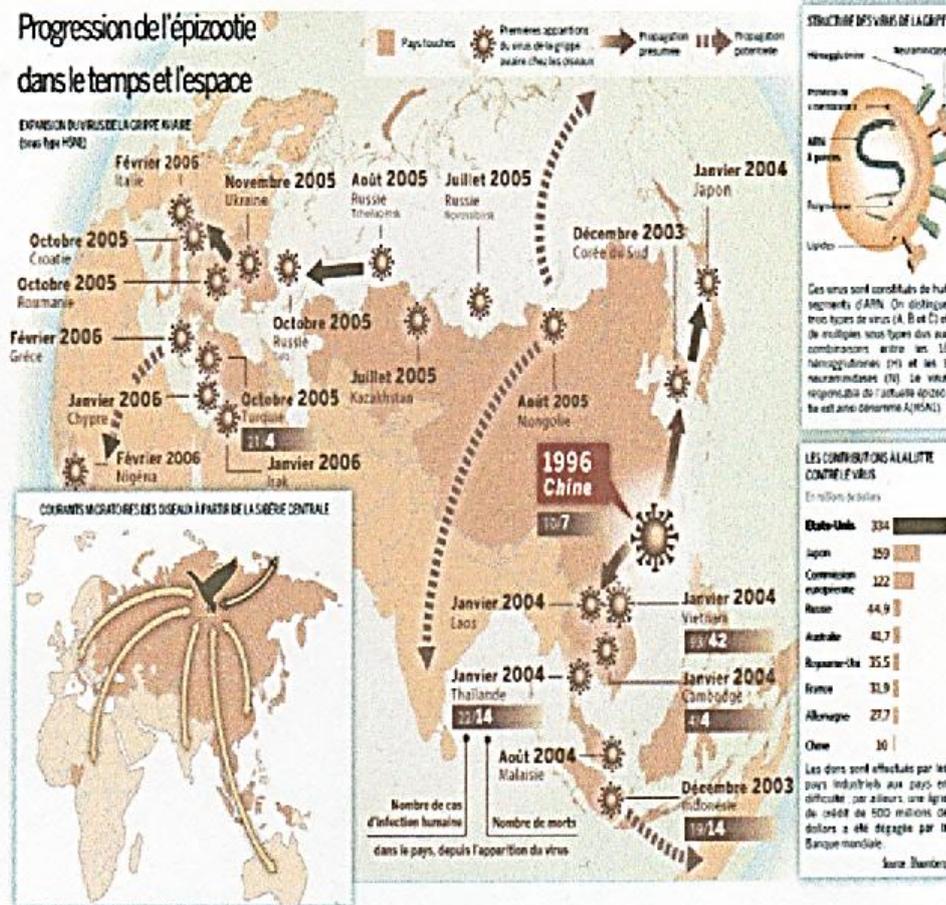
2.1.1.2.1)-L'épizootie de grippe aviaire liée au sous-type viral A (H5N1) :

Sévit maintenant plus de deux ans (début décembre 2003) en Asie. Depuis le 30 juin 2004, elle a connu au sud-est une résurgence dans plusieurs pays, surtout au Cambodge, en Thaïlande, en Indonésie et au Vietnam, pays où la crise est la plus vive [39].

Mais ces derniers mois, l'épizootie n'a cessé de progresser, atteignant d'autres pays notamment la Chine et la Russie, et gagnant les portes de l'Europe avec la Roumanie, la Croatie et la Turquie. Pour ce pays, on doit souligner la vitesse de diffusion du virus chez les volailles début janvier. Cela paraît particulièrement préoccupant [39]. Le virus H5N1 de la grippe aviaire poursuit sa lente progression autour du globe, pour la première fois, deux pays de l'Union européenne (UE), la Grèce et l'Italie sont touchées [51].

On plus de ça le virus s'est propagé en Afrique touchant Nigeria et l'Egypte (carte1). Maintenant, on va parler en détail à propos des pays touchés.

Carte 1 : progression de l'épizootie dans le monde [15].

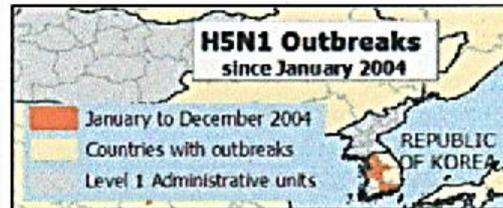


2.1.1.2.1.1)-Les pays touchés par l'épizootie H5N1 :

2.1.1.2.1.1.1) - La Corée du Sud :

- La Corée du Sud est le premier pays ayant annoncé que le virus H5N1 était apparu dans ses élevages le 15 décembre 2003. Abattage de 3,5 millions de volailles. Après une trêve de deux semaines, de nouveaux foyers étaient signalés.
- Lundi 22 mars 2004, nouveau foyer de contamination dans une ferme située à une trentaine de kilomètres au nord de Séoul ; 400 000 poulets et canards seraient abattus dans un rayon de 3 kilomètres (carte2).

Carte 2 : propagation du H5N1 en Corée du Sud depuis janvier 2004 [16].



2.1.1.2.1.2) - Le Vietnam :

- L'épizootie n'était apparue officiellement au Vietnam que fin décembre 2003.
- Les mois suivants, 57 des 64 provinces avaient été touchées et quelques 37,5 millions de volailles (sur un total estimé de 250 millions avant l'épidémie) atteintes ou abattues à titre préventif.
- Le 7 mai 2004, confirmation que l'éradication annoncée le 30 mars était prématurée : le Vietnam communique la découverte d'un nouveau foyer détecté mi-avril dans une ferme du delta du Mékong, sans précision sur la souche virale en cause.
- Le 30 juin, des responsables vietnamiens indiquent que six provinces (cinq du Sud et une du Centre) ont été touchées par le virus depuis avril.
- le 1er juillet, les autorités sanitaires vietnamiennes annoncent que 4000 volailles contaminées sont mortes de la grippe aviaire et 7000 ont été abattues dans le sud du pays où de nouveaux foyers ont été détectés ces derniers jours. Il s'agit du virus H5 mais la souche précise n'est pas encore identifiée.
- Le week-end précédent, un responsable vétérinaire avait indiqué que lors de tests effectués récemment sur 10 000 volailles dans le pays, beaucoup avaient été positifs au virus H5.
- Depuis le 1er janvier 2005, plus de 830 000 poulets, canards domestiques ou autres volailles avaient été tués par le virus ou sacrifiés (carte 3)[39].

Carte 3 : propagation du H5N1 au Vietnam depuis janvier 2004 [16].



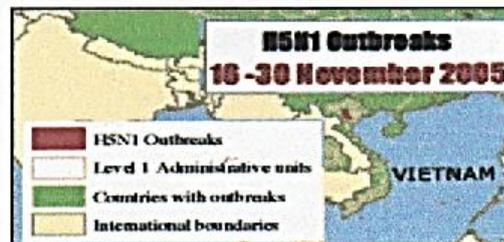
- 29 octobre 2005, six provinces du pays ont signalé de nouveaux foyers dans les élevages.
- Le 11 novembre, neuf provinces sont touchées et le 14 une dixième (carte 4) [39].

Carte 4 : propagation du H5N1 au Vietnam entre le 1er et le 15 novembre 2005 [16].



- Le 22 novembre, 19 provinces et villes sont atteintes par l'épizootie.
- Le 26 novembre, enregistrement de foyers dans la province de Nghe An (centre) (carte 5) [39].

Carte 5 : propagation du H5N1 au Vietnam entre le 16 et le 30 novembre 2005 [16].



- Le 7 décembre, encore une nouvelle province touchée, la province de Ha Giang (nord).
- Le 9 décembre, nouvelle province touchée, la province de Quang Tri (centre) ; au total, 24 localités ont été touchées depuis début octobre, et 15 le sont encore actuellement.
- Le 20, nouvelle découverte de poulets morts dans la province de Quang Tri (carte 6) [39].

Carte 6 : propagation du H5N1 au Vietnam entre le 1 et le 15 décembre 2005 [16].



2.1.1.2.1.1.3)- La Thaïlande

La Thaïlande est le premier exportateur de poulets d'Asie et le quatrième exportateur mondial.

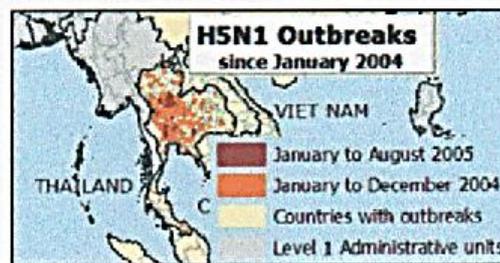
- Janvier 2004, 36 millions de volailles auraient été tuées. Au plus fort de l'épizootie, 40 provinces (sur 76) ont été touchées, dont Bangkok et le sud du pays (zone la plus touristique). Les autorités thaïlandaises avaient espéré que la grippe aviaire pourrait être éradiquée d'ici à la fin février 2004 ; mais mardi 10 février, l'OMS avait mis en garde la Thaïlande pour qu'elle ne lève pas trop tôt ses mesures de quarantaine dans les zones touchées.
- Le lundi 16 février, le pays avait été contraint de reconnaître une résurgence dans 8 régions et l'atteinte d'une neuvième.
- La Thaïlande a été à nouveau avertie le 9 mars par les Nations unies qu'elle ne pouvait pas se dire débarrassée de la grippe aviaire dans une semaine, ce qu'elle s'appretait à faire. Mauvaises nouvelles ensuite le 9 avril, la découverte de nouveaux foyers dans deux provinces (centre et est du pays). Mais les autorités restaient toujours impatientes d'annoncer le plus rapidement possible la fin de

- l'épizootie et le vice-ministre de l'agriculture déclarait : « s'il n'y en a plus d'autres, je pense que nous pourrions nous déclarer débarrassés de la grippe aviaire le 27 avril ».
- Cependant, le lundi 26 avril, la Thaïlande annonçait un nouveau foyer et devait, de ce fait, reporter pour la quatrième fois l'annonce de la fin de l'épizootie sur son territoire.
 - Enfin, le lundi 17 mai, la Thaïlande s'est déclarée « free of bird flu », bien que le ministre de l'agriculture reconnaisse les limites de cette affirmation : « nous admettons que nous ne sommes pas sûrs que la grippe aviaire ait totalement disparu de Thaïlande ». Cette précaution oratoire n'était pas inutile puisque quelques jours plus tard, le mercredi 26 mai, un responsable de la santé animale de Thaïlande a annoncé la découverte d'un nouveau foyer dans une ferme dépendant d'une université de la ville de Chiang Mai (nord).
 - Mercredi 7 juillet, le ministère de l'agriculture de Thaïlande informe que deux nouveaux foyers (tests positifs au virus H5N1) ont été découverts dans des fermes proches de Bangkok.
 - Deux semaines plus tôt, 7000 poulets étaient morts dans un élevage du centre du pays. Le ministre a admis que le virus pourrait se propager à d'autres provinces.
 - Samedi 10 juillet, la Thaïlande annonce deux nouveaux foyers dans les provinces du centre-nord.
 - Le mardi 13, la résurgence prend de l'ampleur et sept provinces seraient touchées selon les autorités. Autre information importante : le virus H5N1 a été découvert chez des canards dans une province proche de Bangkok ; il est donc passé des poulets aux canards, lesquels « pourraient être transportés de province en province par les agriculteurs pour manger le riz laissé sur place après la récolte » selon le ministre de l'agriculture.
 - Vendredi 16 juillet, l'épizootie poursuit sa progression galopante dans le pays et six nouvelles provinces (dont celle de Bangkok) sont touchées, ce qui porte le total à quinze régions sur les soixante seize que compte le pays.
 - Le 22 juillet, l'épizootie a gagné la banlieue de Bangkok.
 - En septembre 2004, selon l'InVS, 26 provinces thaïlandaises avaient été touchées par la flambée de nouveaux foyers depuis mai 2004.
 - Le jeudi 21 octobre, le zoo thaïlandais de Sri Racha avait perdu 53 tigres en une semaine, 30 morts du virus (apparemment après avoir consommé de la viande de

poulets crus malades) et 23 malades qui ont été abattus. Une trentaine d'autres qui présentent des symptômes, étaient menacés d'abattage. Des chercheurs thaïlandais avaient déjà fait état de contamination d'un tigre, de léopards et de chats dans le pays.

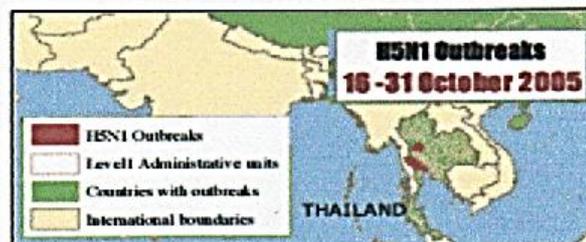
- Le jeudi 20 janvier 2005, de nouveaux foyers sont signalés dans les élevages de volailles thaïlandais.
- Le 24 janvier, alors que 3 provinces étaient maintenant atteintes.
- Deux nouvelles provinces étaient touchées le 31 janvier et deux autres le 4 février ce qui portait le total à huit.
- Le 11 février, la Thaïlande annonçait sa décision d'abattre 2,7 millions de canards élevés en plein air pour enrayer la propagation de l'épizootie.
- Le lundi 11 juillet, nouveaux foyers H5N1 détectés dans le centre alors que le pays allait annoncer dans quelques jours l'éradication de la maladie (carte 7) [39].

Carte 7 : propagation du H5N1 en Thaïlande depuis janvier 2004 [16].



- Le 31 octobre, le pays connaissait alors des foyers dans ses élevages pour 5 ou 6 de ses 76 provinces (carte 8) [39].

Carte 8 : propagation du H5N1 en Thaïlande entre le 16 et le 31 octobre 2005 [16].



- Mercredi 2 novembre, découverte d'un nouveau foyer, cette fois dans la province d'Ang Thong, la septième contaminée par le virus (carte 9) [39].

Carte 9 : propagation du H5N1 en Thaïlande entre le 1 et le 15 novembre 2005 [16].



- Le 9 décembre, dix des soixante seize provinces thaïlandaises sont actuellement touchées [39].

2.1.1.2.1.1.4)-Le Cambodge :

- Il a reconnu être touché le 23 janvier 2004.
- Mi février, trois foyers officiellement recensés, avec abattage de 6000 oiseaux malades seulement.
- Le mercredi 3 mars, annonce de deux nouveaux foyers dans la province de kandal (centre) et dans celle de Siem Reap (nord ouest) qui abrite les temples d'Angkor.
- Le 19 avril, les autorités signalent que deux nouveaux foyers ont été détectés ; elles précisent que 12 foyers au total ont été répertoriés depuis fin janvier 2005 (carte 10) [39].

Carte 10: propagation du H5N1 au Cambodge depuis 2004 [16].



2.1.1.2.1.1.5)-La Chine :

L'industrie avicole chinoise est la cinquième exportatrice mondiale et on estime à plusieurs milliards (4,7 pour la FAO, 8 à 14 selon d'autres sources) le nombre de volailles élevées en Chine.

- Les autorités avaient déclaré le 27 janvier 2004 que des canards étaient morts de la grippe dans la région du Guangxi (sud). Dans les semaines suivantes, 16 provinces (sur 31) furent touchées, dont celle de Shanghai, et de nouveaux foyers furent découverts chaque jour.
- Le 16 février, sept nouveaux foyers étaient confirmés, cinq dans la province du Hubei (centre), un dans le Guangdong (sud) et un à Lhassa
- Le 17 février, encore deux nouveaux foyers confirmés dans la province du Hunan.
- Le 19 février, trois nouveaux foyers (provinces du Hubei, Hunan, Jilin), ce qui portait le total à 46 foyers.
- Encore deux nouveaux foyers le 20 février, dans les provinces du Shaanxi et du Yunnan. Le dimanche 22 février, la Chine levait la quarantaine dans les deux villes (Dingdang et Yongkang) où s'étaient produites les premières contaminations (23 et 30 janvier). Le 29, levée de quarantaine dans six nouvelles régions. Enfin, le 16 mars, les autorités ont annoncé que les 49 foyers initialement confirmés étaient tous éradiqués.
- Mardi 6 juillet, la Chine annonçait un nouveau foyer dans l'est du pays, province de l'Anhui, du au virus H5N1. Vendredi 9 juillet, 30 000 volailles ont été abattues dans un rayon de 3 km autour du foyer. Quant aux volailles encore vivantes dans un rayon de 5 km, elles ont été vaccinées.
- Le 20 août 2004, la Chine a fait sensation en révélant que la souche mortelle H5N1 avait été découverte dans des élevages de porcs en 2003 et 2004. Quelques jours plus tard, le 26 août, elle précisait que ce virus existait chez des porcs déjà en 2001. C'est la première fois au monde que la souche H5N1 est découverte chez des porcs avait confirmé l'OMS.
- Samedi 21 mai 2005, les autorités chinoises ont annoncé la découverte du virus H5N1 à l'origine de la mort de 178 oies sauvages dans la province occidentale de Qinghai. Il semble que certains de ces migrateurs aient été infectés en Inde. La grippe aviaire serait donc active en Inde également.
- Le 23 mai, la Chine entreprenait la vaccination de 3 millions de volailles dans la province de Qinghai. Le 27, le directeur des services vétérinaires annonçait que ce

sont plus de mille oiseaux migrateurs (oies) qui sont morts dans la province de Qinghai.

- Le 9 juin, près de cinq cent oies mortes dans la province du Xinjiang ; Hong Kong suspendait ses importations de volailles en provenance de cette province. On apprenait fin juin que ce sont 6000 oiseaux migrateurs qui étaient morts dans la province de Qinghai.
- Vendredi 1er juillet, le ministère chinois de l'agriculture affirme que la grippe aviaire réapparue dans la province de Qinghai est maintenant sous contrôle. Cette réapparition se serait produite en fait début mai. Le nombre oiseaux migrateurs morts (6000 au total) ne serait plus que de 20 par jour depuis le 8 juin (carte 11) [39].

Carte 11: propagation du H5N1 en Chine depuis 2004 [16].



- En octobre, signalements successifs de trois foyers.
- Nouveau foyer dans le Hunan le 25 octobre (carte12) [39].

Carte 12: propagation du H5N1 en Chine entre le 16 et le 31 octobre 2005 [16].



- Lundi 7 novembre, le pays vient de connaître un quatrième foyer dans ses élevages, dans le Liaoning une province du nord-est ; six millions de volailles et autres volatiles y ont été abattus.
- Le 14 novembre, nouveau foyer H5N1 détecté dans une ferme de la province de l'Anhui (centre), le neuvième depuis un mois.
- Le 15 novembre, alors qu'un autre foyer vient d'être détecté dans la province occidentale du Xinjiang (carte 13) [39].

Carte 13: propagation du H5N1 en Chine entre le 1 et le 15 novembre 2005 [16].



- Le 16 novembre, la progression de l'épizootie continue avec maintenant 11 nouveaux foyers depuis 1 mois.
- Le 22 novembre, encore trois nouveaux foyers (21 au total depuis un mois).
- Le 25 novembre, un 22ème foyer a été découvert, dans la région de la Mongolie intérieure.
- Le 29 novembre, deux nouveaux foyers H5N1 selon le ministère de l'agriculture, l'un dans le Xinjiang (nord-ouest) et l'autre dans le Hunan (centre) (carte 14) [39].

Carte 14: propagation du H5N1 en Chine entre le 16 et le 30 novembre [16].



- Le 8 décembre, selon le quotidien China Daily, le bilan des foyers signalés s'élève maintenant à 30 dans 11 provinces et régions.
- Le 15 décembre, Pékin confirme un nouveau foyer dans la province de Jiangxi (est) où (le 31ème du pays) venait d'être confirmé (carte 15) [39].

Carte 15: propagation du H5N1 en Chine entre le 1 et le 15 décembre 2005 [16].



- Le 4 janvier 2006, Pékin confirme un nouveau foyer dans la province de Sichuan
- le 11 janvier, la Chine confirme l'existence d'un nouveau foyer dans un élevage de la province de Guizhou (sud-ouest) (carte 16) [39].

Carte 16: propagation du H5N1 en Chine entre le 1 et le 15 janvier 2006 [16].



2.1.1.2.1.1.6) -L'Indonésie :

- En début d'année 2004, les autorités indonésiennes avaient admis que le pays était touché (peut-être depuis novembre 2003) et que des millions de volailles avaient déjà péri à Bali et Java. Elles ont reconnu dans un deuxième temps qu'il ne s'agissait pas d'une « version inoffensive pour l'homme » de la grippe aviaire, mais bien du virus H5N1. Au total, 15 millions de volailles auraient été abattues.

- Le mercredi 21 juillet 2004, après le Vietnam, la Chine et la Thaïlande, l'Indonésie a reconnu la résurgence de la grippe aviaire dans certaines zones de l'île de Java.
- Selon l'InVS (Situation au 1/9/04), 15 provinces étaient touchées par les nouveaux foyers signalés depuis mai 2004.
- Le mardi 31 mai 2005, l'organisation mondiale pour la santé animale (OIE) a déclaré la grippe aviaire endémique en Indonésie. Le pays présente des risques élevés de nouvelle apparition de l'épidémie.
- Au cours du premier semestre 2005, l'épidémie s'est étendue dans le sud des Célèbes, l'ouest et le centre de Java ; quelques 300 000 poulets ont dus être abattus (carte 17) [39].

Carte 17: propagation du H5N1 en Indonésie depuis janvier 2004 [16].



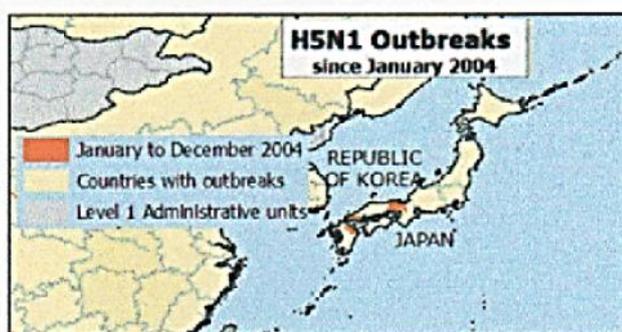
- Le 19 septembre, le principal zoo de la capitale indonésienne a été fermé la veille après la mort d'une vingtaine d'oiseaux.
- Le 24 novembre, le directeur des services vétérinaires du ministère de l'agriculture informe que dans la province d'Aceh, des centaines de poulets sont morts infectés par le virus H5N1. La grippe aviaire est désormais présente dans 23 des 30 provinces indonésiennes [39].

2.1.1.2.1.1.7) - Le Japon :

- L'existence d'un premier foyer dans un élevage à la pointe sud d'Honshu, principale île du Japon, avait été rendue publique début janvier 2004 ; mesures de quarantaine et abattage de 35 000 poulets.
- Le 17 février, alors que le Japon allait se déclarer débarrasser de la maladie, découverte d'un deuxième foyer H5N1 sur l'île de Kyushu, dans le sud de l'archipel.

- Troisième foyer confirmé dans la préfecture de Kyoto au centre du pays le 29 février ; 200 000 volailles abattues.
- Le 1er avril, trois volaillers sont arrêtés pour avoir omis d'informer les autorités sanitaires de l'apparition de la grippe aviaire dans leur ferme et avoir continué leurs livraisons de poulets et d'œufs. Lundi 12 avril, les autorités japonaises déclarent la fin de l'épizootie sur leur territoire (carte18) [39].

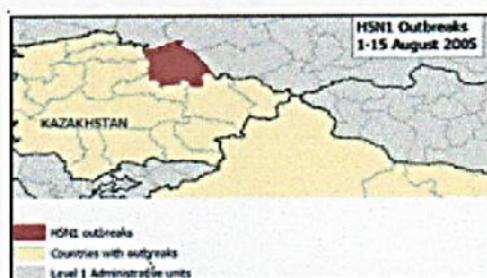
Carte 18: propagation du H5N1 au Japon depuis janvier 2004 [16].



2.1.1.2.1.1.8) - Le Kazakhstan :

Il semble avoir été atteint à peu près à la même époque que la Sibérie, fin juillet 2005. Peu de renseignements depuis (carte19) [39].

Carte 19: propagation du H5N1 au Kazakhstan entre le 1 et le 15 août [16].



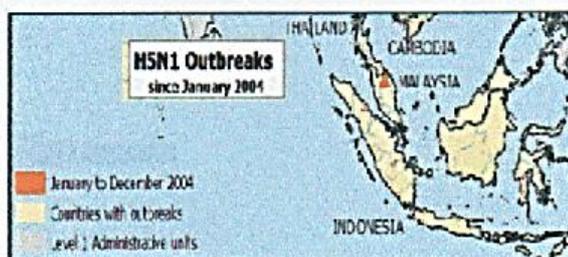
2.1.1.2.1.1.9) - Le Laos :

- Un responsable des Nations unies avait annoncé que des milliers de poulets étaient déjà morts, mais les autorités ont attendu le 4 février 2005 pour confirmer que l'épidémie (virus H5, mais sans précision sur la souche) avait touché la municipalité de Vientiane et que 13 500 poulets avaient déjà été tués par la maladie ou abattus.
- Le 10 février, le bilan officiel était passé à 40 000 poulets morts.
- Le 13 une deuxième zone d'infection avait été signalée dans le sud.
- Le 25 février, le Laos a reconnu qu'il était atteint par la souche H5N1, avec 3 provinces certainement touchées et deux autres suspectes à la frontière Thaïlandaise. 70 000 volailles au total seraient mortes ou auraient été abattues.

2.1.1.2.1.1.10) – La Malaisie :

Le pays a été touché par l'épizootie H5N1 en 2004 (carte20) [39].

Carte 20: propagation du H5N1 en Malaisie depuis janvier 2004 [16].

2.1.1.2.1.1.11) – la Mongolie :

Des foyers ont été découverts fin novembre 2005 [39].

2.1.1.2.1.1.12) – la Russie :

- Le ministère des situations d'urgence russe a annoncé le vendredi 22 juillet 2005 l'apparition de premiers cas chez des volatiles d'élevage dans un village de Sibérie ; cette région se trouve sur le passage d'oiseaux migrateurs venant du sud-est asiatique.

- Les jours suivants, extension à 6 régions du centre-sud du pays (Tcheliabinsk, Kourgan, Tioumen, Omsk, Novosibirsk, Altaï). 14 000 volailles ont péri et 130000 ont été abattues (carte21) [39].

Carte 21: propagation du H5N1 en Russie entre juillet et août 2005 [16].



- Le mercredi 19 octobre, il apparaissait que la grippe aviaire avait progressé vers la partie européenne de la Russie ; elle avait gagné la région de Toula à 300 km au sud de Moscou.
- Le 23 octobre, nouveau foyer détecté dans la région de Tcheliabinsk dans l'Oural ; au total, 7 régions de Russie avaient été touchées depuis juillet.
- Le 24 octobre, encore un nouveau foyer, cette fois dans la région de Tambov à 400 km au sud-est de Moscou.
- Le 1er novembre, découverte d'un foyer H5N1 dans un élevage de la région de Tcheliabinsk (Oural).
- Le 10 novembre, selon les dernières données officielles, l'épizootie est localisée dans l'Oural, le territoire de l'Altaï, en Sibérie et à Tambov au sud-est de Moscou. Les experts russes pensent que le virus H5N1 est apparu dans leur pays en juillet via des oiseaux migrateurs venant de Chine ; les experts de l'AFSSA observent pour leur part que les foyers déclarés en Russie sont tous alignés le long de la ligne du transsibérien, ce qui pourrait plaider pour une transmission par le commerce légal ou illégal d'oiseaux vivants.

Le 10 janvier 2006, stimulé sans doute par la situation en Turquie, M. Poutine demande au gouvernement d'élaborer un plan de mesures préventives (carte 22) [39].

Carte 22: propagation de l'influenza aviaire en Russie entre octobre 2005 et le 13 janvier 2006 [16].

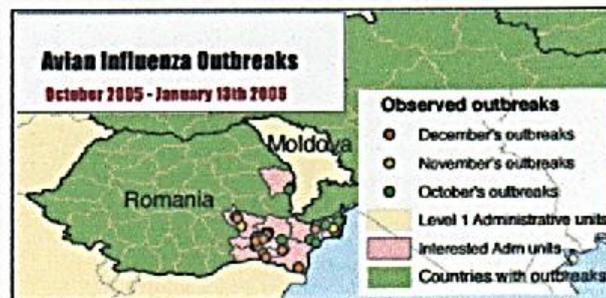


2.1.1.2.1.1.13) – La Roumanie

- Le samedi 8 octobre 2005, en même temps que la Turquie, la Roumanie a signalé de premiers cas animaux de grippe aviaire. La souche virale en cause était-elle H5N1 ? Cela prouverait une propagation en cours du virus d'Asie en Europe. Précisément, 3 canards et un cygne ont été touchés dans l'est de la Roumanie (delta du Danube). Le delta du Danube est une région marécageuse située sur le trajet des grandes migrations d'oiseaux en provenance de Russie, mais aussi de Scandinavie, de Pologne et d'Allemagne.
- Le jeudi 13 octobre, alors que Bruxelles avait déclaré la veille, sur la foi d'analyses roumaines, que les canards n'étaient pas morts de grippe aviaire, il apparaissait à l'issue de nouveaux tests qu'il y a présence d'un virus H5 sans que l'on sache encore s'il s'agit de la souche H5N1 ou d'une souche moins pathogène. Mais sans attendre, la Commission étendait à la Roumanie l'interdiction d'exporter pendant 6 mois volailles vivantes, plumes et viande de volailles. L'embargo avait déjà été mis en œuvre pour la Turquie.
- Le 14 octobre, les analyses concluaient que le virus isolé en Roumanie est bien H5N1 dans deux foyers identifiés, à Cearnurlia de Jos et à Maliuc.
- Le 28 octobre, nouveau cas H5N1 chez un héron retrouvé mort au nord-est de la Roumanie, donc en dehors du delta du Danube.
- Le 14 novembre, détection de nouveaux cas d'infection H5 chez des poules retrouvées mortes dans un village du delta du Danube ; tests en cours pour déterminer s'il s'agit de la souche H5N1. Le 21, confirmation que ces nouveaux foyers sont bien liés au H5N1 ; de plus, découverte de deux nouveaux foyers dans le delta du Danube.

- Le 26 novembre, détection pour la première fois du virus H5 chez un oiseau domestique dans l'est du pays, en dehors du delta du Danube ; une quarantaine a été imposée au village et toutes les volailles seront abattues.
- Plusieurs nouveaux foyers signalés début décembre dans le delta du Danube ; le 6, ils étaient au nombre de 13 et deux nouveaux villages avaient été mis en quarantaine avec abattage de toutes les volailles. .
- Le 12 décembre, deux nouveaux foyers confirmés dans le département de Buzau (est du pays).
- Le 15 décembre, l'épizootie progresse encore et de nouveaux cas H5N1 sont confirmés dans 5 villages du delta du Danube ; en tout 55 000 oiseaux domestiques auraient été abattus.
- Le 17 décembre, nouveaux cas détectés dans des élevages à 90 km à l'est de Bucarest, donc assez loin du delta du Danube.
- Le 29 décembre, la Roumanie confirme l'atteinte de six villages situés à l'est de Bucarest.
- Le 11 janvier 2006, découverte de deux nouveaux foyers dans le département de Braila (sud-est). Au total, ce sont vingt trois foyers qui ont été découverts dans le pays depuis octobre dernier, dont quatre ont été déclarés clos (carte23) [39].

Carte 23: propagation de l'influenza aviaire en Russie entre juillet et août 2005 [16].



2.1.1.2.1.1.14) – La Turquie :

- Le samedi 8 octobre 2005, en même temps que la Roumanie, la Turquie a signalé ses premiers cas animaux de grippe aviaire. La souche virale en cause était-elle H5N1 ? Cela

aurait prouvé que le virus se propageait d'Asie en Europe. Précisément, 1800 dindes étaient mortes dans un élevage de l'ouest de la Turquie.

- Le jeudi 13 octobre, confirmation que le virus trouvé en Turquie était bien celui de la souche hautement pathogène H5N1. Mise en œuvre d'un embargo européen.
Le dimanche 6 novembre, morts suspectes de volailles dans la province d'Izmir.
- Le 29 décembre, signalement d'un nouveau foyer dans la région d'Igdir, à quelques kilomètres de la frontière avec l'Arménie, alors que le 9 décembre les autorités prétendaient s'être débarrassés du virus.
- Le 8 janvier, selon l'agence de presse Anatolie, une autre région serait maintenant touchée par l'épizootie, la région de Bursa dans le nord-ouest. L'aggravation de la situation en Turquie inquiète aussi ses voisins directs, Roumanie et Iran.
- Le 9 janvier, sur le front de l'épizootie, 15 provinces sur 81 sont maintenant touchées et les nouveaux cas indiquent une progression vers l'ouest, le virus ayant été identifié chez des poulets morts dans la banlieue d'Istanbul.
- Le 10 janvier, par ailleurs, les autorités disent avoir décelé la présence de la grippe aviaire chez des oiseaux morts près du port d'Izmir en mer Egée.
- Le 11 janvier, selon l'organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), la grippe aviaire pourrait devenir « endémique » en Turquie et « menacer les pays voisins ». La FAO invite donc ces pays (Arménie, Azerbaïdjan, Georgie, Iran, Irak et Syrie) à « rester en alerte et à appliquer des mesures de surveillance et de lutte tout en informant les populations sur l'évolution de la situation et le danger encouru ». Pour sa part, Guenaël Rodier, le responsable de la mission OMS en Turquie s'interroge sur la multiplication rapide des cas de transmission de la souche H5N1 des animaux à l'homme que l'on vient d'observer dans ce pays : s'agirait-il d'une transmission plus efficace ? s'expliquerait-elle par une altération du virus ? Il faudra plusieurs semaines pour évaluer cela.
- Le 13 janvier, l'épidémie semble poursuivre sa progression. Selon l'InVS, 27 des 81 provinces turques présentent des foyers confirmés (13) ou en cours de confirmation (14).
- Le lundi 16 janvier, le gouvernement turc communique un bilan actualisé : l'abattage engagé s'élève à 764 000 volailles dans 29 des 81 provinces où la maladie a été confirmée ou suspectée.
- Le 20 janvier, réunion des gouverneurs des 81 provinces pour faire le point sur la crise. La présence du virus serait maintenant confirmée dans 13 provinces et soupçonnée dans 25 autres. Plus d'un million de volailles auraient été abattues.

- le 23, message de confiance des autorités turques sur l'efficacité de leurs mesures pour endiguer la progression de la maladie. Selon le porte parole du ministère de l'agriculture, aucun nouveau foyer animal n'a été recensé ces derniers jours. « Nous avons abattus à ce jour 1,16 million de volailles, les travaux continuent dans 25 foyers situés dans 15 provinces » a-t-il précisé (carte 24) [39].

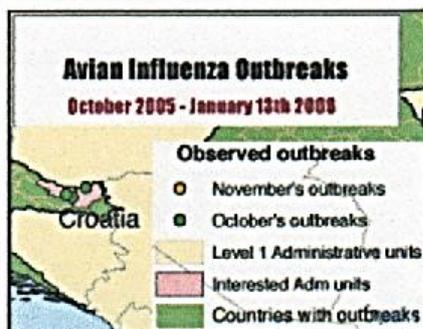
Carte 24: propagation de l'influenza aviaire en Turquie entre le 1 octobre et le 17 janvier 2006 [16].



2.1.1.2.1.1.15) - La Croatie :

- Un premier foyer H5 a été annoncé le 21 octobre 2005 et un second le 24. Confirmation H5N1 depuis (carte 25) [39].

Carte 25: propagation de l'influenza aviaire en Croatie entre octobre 2005 et le 13 janvier 2006 [16].



2.1.1.2.1.1.16) - L'Ukraine :

- Le samedi 3 décembre 2005, découverte de cas de grippe aviaire dans deux régions de la péninsule de Crimée, au sud de l'Ukraine. Le lendemain, selon la télévision ukrainienne, ce sont 2000 oiseaux domestiques qui sont morts dans 5 villages en Crimée.
- Le 9 décembre, confirmation qu'il s'agit bien du H5N1, que 5 villages sont touchés et que 30 000 volailles ont été abattues.
- Le 17 décembre, selon l'agence de presse Interfax, les analyses d'un laboratoire britannique confirment définitivement que les cas détectés chez des volailles en Crimée sont bien dus à H5N1 : ce sont 11 villages qui ont été touchés et 60 000 oiseaux et volailles qui ont été abattus.
- Le 10 janvier 2006, l'Ukraine confirme la présence de la souche H5N1 dans trois élevages de la péninsule de Crimée (carte 26) [39].

Carte 26: propagation de l'influenza aviaire en Ukraine entre octobre 2005 et le 17 janvier 2006[16].



2.1.1.2.1.1.17)- Nigeria :

- Depuis le 10 janvier, plus de 40 000 volailles auraient déjà succombé au très pathogène virus H5N1 dans un élevage du village de Jaji, au nord du Nigeria, dans l'Etat de Kaduna. L'épidémie de grippe aviaire confirmée, de nouveaux cas ont été signalés, en rafale par les autorités, au nord et au centre du pays. L'alerte internationale a seulement été lancée le 8 février [46].

2.1.1.2.1.1.18)- L'Egypte :

- Les autorités égyptiennes ont confirmé le 17 février 2006 la contamination par le virus H5N1 de volailles dans plusieurs gouvernorats d'Égypte, dont le Caire et Guiza [18].

2.1.1.2.1.1.19)- La Grèce :

- De nombreux cygnes sauvages sont venus, ces derniers temps, chercher refuge sur le delta du fleuve Evros en Grèce (frontière greco-turque, au nord-est) pour échapper à la vague de froid qui a frappé l'Europe. Trois d'entre eux, retrouvés morts, étaient porteurs du virus H5N1 de la grippe aviaire s'était confirmé le 11 février 2006 [51].

2.1.1.2.1.1.20)- L'Italie:

- Le 11 février 2005, en Italie du Sud, dans trois régions différentes (les Pouilles, la Calabre et la Sicile), le même virus a été décelé sur dix-sept autres cadavres de cygnes. La commission européenne à Bruxelles a annoncé que le laboratoire

britannique pour l'UE de Weybridge avait détecté le virus H5N1 sous sa forme « hautement pathogène » sur tous ces cadavres d'oiseaux sauvages [51].

2.1.1.2.1.2)-Autres pays :

La présence du virus H5N1 a été soupçonnée dans plusieurs pays.

2.1.1.2.1.2.1)-La Corée du nord :

- Le mercredi 16 mars 2005, selon une agence de presse sud-coréenne, des volailles d'un élevage de Pyongyang étaient mortes suite à une possible épidémie.
- Le dimanche 27 mars, la Corée du nord reconnaissait officiellement qu'elle est atteinte par la grippe aviaire. Des centaines de milliers de volailles avaient été abattues dans les élevages de Pyongyang.
- Le mercredi 30 mars, toujours selon une agence de presse sud-coréenne (agence Yonhap), l'épidémie en Corée du Nord ne se limitait pas aux élevages de Pyongyang ; elle se propageait dans plusieurs provinces, régions rurales où les mesures de quarantaine ne sont pas efficaces.
- Mais le mercredi 5 avril, il apparaissait que l'épidémie de grippe aviaire qui touchait la Corée du Nord (220 000 oiseaux abattus selon les autorités) n'était pas due à la souche H5N1 du virus, mais au sous-type H7. Celui-ci a été précédemment responsable d'épizooties aux Etats-Unis, au Canada et en Europe, mais pas en Asie du sud-Est [39].

2.1.1.2.2.1.2)-Le Tibet :

Où des oiseaux morts ont été découverts en août 2005 [39].

2.1.1.2.1.2.3)-La Finlande :

Où un cas suspect détecté a été démenti le 29 août 2005 [39].

2.1.1.2.1.2.4)-Hong Kong :

- Un oiseau mort (héron gris) avait été testé positif au H5N1 en janvier 2005 (ce cas était resté isolé).

- Le 19 janvier 2006, on a appris qu'un oiseau retrouvé mort le 10 était porteur du virus A (H5N1) [39].

2.1.1.2.1.2.5)-Le Royaume Uni :

- Où le 24 octobre 2005 fut confirmé que c'était bien le virus H5N1 qui avait été retrouvé à Londres chez le perroquet importé d'Amérique du sud et mort de la grippe aviaire alors qu'il était en quarantaine après son arrivée avec à proximité des oiseaux importés de Taïwan. Le Royaume Uni demeure toutefois indemne de la maladie.
- Le 26 octobre, la ministre britannique de l'environnement a annoncé qu'un second perroquet était mort du virus H5N1, lui aussi possiblement contaminé par un lot d'oiseaux en provenance de Taïwan. Par ailleurs, des tests initiaux sur 32 oiseaux morts en quarantaine avant la mi-octobre au Royaume-Uni ont identifié chez certains d'entre eux le virus H5 [39].

2.1.1.2.1.2.6)-La Grèce :

- Où le lundi 17 octobre 2005, les autorités ont annoncé avoir détecté un cas de grippe aviaire H5 dans un élevage de dindons sur île d'Inoussa en mer Egée (proche de l'île de Chios), non loin des côtes turques.
- Mais on apprenait le 22 qu'en fait les tests étaient négatifs pour H5N1 [39].

2.1.1.2.1.2.7)-La Bulgarie :

- Attendait elle aussi mi-octobre 2005 les résultats de plusieurs dizaines d'analyses faites sur des oiseaux morts ; idem en Macédoine. Mais pas de confirmation H5N1 depuis [39].

2.1.1.2.1.2.8)-Les Philippines :

- Le vendredi 8 juillet 2005, des canards infectés avaient été récemment détectés dans un élevage au nord de Manille ; mais le 20 juillet les philippines sont déclarées indemnes de grippe aviaire H5N1 [39].

2.1.1.2.2)-Autres épisodes de grippe aviaire :

2.1.1.2.2.1)-L'Italie du Nord :

- Elle a été récemment (fin avril, début mai 2005) affectée, dans ses élevages de dindes, par la souche peu pathogène H5N2 [39].

2.1.1.2.2.2)-Le Japon :

- Le dimanche 26 juin 2005, détection d'un foyer H5N2 dans une ferme du nord-est du pays. Second foyer découvert le 1er juillet [39].

2.1.1.2.2.3)-Le Zimbabwe :

- Deux foyers de grippe aviaire H5N2 ont été découverts le 8 décembre 2005 dans des fermes d'élevage d'autruches du sud.
- L'Afrique australe était épargnée par la grippe aviaire depuis mars 2004, date d'apparition du virus H5N2 dans les élevages d'autruches d'Afrique du Sud [39].

2.1.1.2.2.4)-Taiwan :

- 55000 bêtes avaient été abattues, suite à la découverte mi-janvier 2004 d'un sous-type du virus le H5N2 au sein de deux élevages de l'île.
- Depuis, plusieurs nouveaux foyers (toujours H5N2, selon les autorités) ont été découvert : deux foyers supplémentaires signalés le 13 février 2004, six le 23, et un le 9 mars. Au total, 467 000 volailles ont été abattues [39].

2.1.1.2.2.5)-Le Pakistan :

- Ce sont des chercheurs qui avaient révélé que la grippe aviaire de type H-7 et H-9 était responsable de la mort de quatre millions de poulets.
- Le 16 février 2004 ; aucun cas de grippe aviaire n'avait été enregistré au Pakistan depuis décembre [39].

2.1.1.2.2.6)-Les Etats-Unis :

- Depuis le 7 février 2004, le signalement d'une forme de grippe aviaire (souche H7N2) découverte, dans une ferme du Delaware, région d'élevage de volailles a entraîné l'abattage de 12 000 poulets.
- Le mardi 10 février, la présence du virus a été détectée dans une deuxième ferme du Delaware.
- Le jeudi 12 février, la même souche de grippe aviaire (souche H7N2) a été trouvée dans quatre marchés de volailles du New Jersey.
- Le lundi 16 février, un troisième état américain, la Pennsylvanie, est touché, par la souche H2N2.
- Le 23 février, détection d'une souche H5N2 au Texas.
- Le 7 mars, nouveau cas (H7) découvert dans une ferme du Maryland, cinquième état américain touché ; quarantaine et abattage des 328 000 volailles contaminées appartenant à deux élevages.
- Le vendredi 28 mai, au cours d'un contrôle de routine, nouvelle découverte d'une souche de grippe aviaire dans un élevage de poulets du nord-est du Texas.
- Le 15 juin 2005, découverte dans un élevage l'état de New York de la présence du virus H7N2 [39].

2.1.1.2.2.7)-Le Canada :

- Signalement le 19 février 2004 d'un foyer (souche H7N3) dans une ferme de Colombie-Britannique.
- Le 23 mars, découverte d'un nouveau foyer (virus de type H7) dans l'élevage de poulets d'une troisième ferme de Colombie-Britannique.
- Samedi 3 avril, le virus H7 poursuit sa propagation rapide dans l'ouest canadien : 18 fermes sont désormais touchées.
- Le 15 avril, ce sont 29 exploitations de Colombie-Britannique qui sont touchées, les dernières aux limites de la banlieue de Vancouver ; ce chiffre est passé à 42 exploitations fin mai.
- Nouvelle inquiétude le mercredi 12 mai avec l'annonce de la découverte d'une nouvelle souche de la grippe aviaire dans la vallée du Fraser, sur des canards et des oies.

Inquiétude levée le 14 mai : en fait les oies ont été atteintes par un virus H6, peu virulent ; résultats attendus pour les canards.

- Le 18 novembre 2005, découverte d'un canard atteint de la grippe aviaire dans une ferme de la vallée du Fraser (Colombie Britannique).
- Et le 23, les autorités ont annoncé de « multiples » cas de grippe aviaire H5 dans une ferme de Colombie Britannique ; mais il ne s'agit pas du virus H5N1 qui sévit actuellement en Asie. Deux fermes de la région seraient touchées pour le moment [39].

2.1.2)-les espèces affectées :

2.1.2.1). Espèces aviaires :

2.1.2.1.1)- Espèces aviaires sauvages :

2.1.2.1.1.1)- Prévalence des infections par les influenza virus aviaires chez les oiseaux sauvages :

Près de 90 espèces appartenant à 12 des 50 ordres d'oiseaux ont jusqu'à présent été à l'origine d'isollements de virus influenza (tableau 4). Le plus grand nombre et la plus grande variété de ces isolats ont été obtenus à partir d'espèces appartenant à l'ordre des ansériformes (canards, oies et cygnes). Sur un total de 2317 isolats viraux recensés dans un bilan datant de 1998, 93,8 % provenaient d'ansériformes et ces oiseaux avaient le taux moyen d'isolement le plus élevé (15,2 %), suivis des passériformes (passereaux, 2,9 %) et des charadriiformes (sternes, goélands et limicoles, 2,2 %) [37].

Les piciformes (pics) constituent avec les passériformes les seuls ordres d'oiseaux sauvages non aquatiques s'étant avérés porteurs de virus influenza. Un doute subsiste concernant les columbiformes (pigeons), pour lesquels des rapports contradictoires font état soit de l'isolement de virus influenza, soit au contraire d'une résistance complète à l'infection [37].

Le taux moyen d'isolement à partir d'espèces autres que les canards et les oies approchait 2 %, alors que chez les ansériformes il semble pouvoir varier d'environ 6 % chez les adultes en migration d'automne jusqu'à 60 % chez les juvéniles dans les rassemblements pré migratoires c.a.d La prévalence chez les oiseaux sauvages semble maximale chez les jeunes oiseaux de l'ordre des ansériformes dans les rassemblements pré migratoires [37].

Tableau (4) : espèces aviaires ayant permis l'isolement de virus influenza A [37].

Ordre	Types d'espèces	Espèces concernées
<i>Gaviiformes</i>	Plongeurs	<i>Gavia stellata</i> <i>G. arctica</i>
<i>Podicepsiformes</i>	Grèbes	<i>Podilymbus podiceps</i>
<i>Procellariiformes</i>	Puffins	<i>Puffinus pacificus</i>
<i>Pelecaniformes</i>	Pélicans, Cormorans	<i>Phalacrocorax carbo</i>
<i>Ciconiiformes</i>	Cigognes, Ibis, hérons	<i>Plegadis falcinellus</i> <i>Ardea cinerea</i> <i>Ardeola ralloides</i>
<i>Anseriformes</i>	Canards, cygnes, oies	<i>Cygnus olor</i> <i>C. colombianus</i> <i>Anser anser</i> <i>A. albifrons</i> <i>Branta canadensis</i> <i>Tadorna tadorna</i> <i>T. tadornoides</i> <i>Aix sponsa</i> <i>Anas penelope</i> <i>A. americana</i> <i>A. falcata</i> <i>A. strepera</i> <i>A. crecca</i> <i>A. gibberifrons</i> <i>A. platyrhynchos</i> <i>A. rubripes</i> <i>A. poecilorhyncha</i> <i>A. acuta</i> <i>A. querquedula</i> <i>A. discors</i> <i>A. cyanoptera</i> <i>A. clypeata</i> <i>Aythya valisineria</i> <i>A. americana</i> <i>A. fuligula</i> <i>A. collaris</i> <i>Melanitta fusca</i> <i>Clangula hyemalis</i> <i>Bucephala albeola</i> <i>Oxyura jamaicensis</i>
<i>Galliformes</i>	Perdrix, Faisan	<i>Alectoris graeca</i> <i>Phasianus colchicus</i>
<i>Gruidiformes</i>	Fouques, poules d'eau, râles	<i>Gallinula chloropus</i> <i>Fulica atra</i> <i>F. americana</i>
<i>Colombiformes</i>	Pigeons, tourterelles	<i>Streptopelia decaocto</i>

La suite du tableau (4)

Ordre	Types d'espèces	Espèces concernées
Charadriiformes	Limicoles, goélands, sternes	<i>Arenaria interpres</i> <i>Vanellus spinosus</i> <i>Scolopax rusticola</i> <i>Calidris alpina</i> <i>C. temminckii</i> <i>C. alba</i> <i>Larus delawarensis</i> <i>L. argentatus</i> <i>L. marinus</i> <i>L. pipixcan</i> <i>L. ridibundus</i> <i>L. genei</i> <i>L. crassirostris</i> <i>L. paradisea</i> <i>Sterna hirundo</i> <i>S. fuscata</i> <i>S. sandvicensis</i> <i>Chlidonias leucoptera</i> <i>Anous stolidus</i> <i>Uria aalge</i>
Piciformes	Pics	<i>Dendrocygna major</i>
Passeriformes	Passereaux	<i>Muscicapa striata</i> <i>Empidonax alnorum</i> <i>Hirundo rustica</i> <i>Corvus monedula</i> <i>C. corone</i> <i>Phoenicurus phoenicurus</i> <i>Catharus guttatus</i> <i>C. ustulatus</i> <i>Sylvia borin</i> <i>S. communis</i> <i>Phylloscopus trochiloides</i> <i>Hippolais icterina</i> <i>Motacilla flava</i> <i>Lanius collurio</i> <i>Sturnus vulgaris</i> <i>Vermivora peregrina</i> <i>Dendroica petechia</i> <i>D. coronata</i> <i>D. dominica</i> <i>Passer domesticus</i> <i>Emberiza aureola</i> <i>E. spodocephala</i> <i>Carpodacus purpureus</i> <i>Zonotrichia melodia</i>

A priori tous les sous types de virus influenza peuvent être isolés chez les oiseaux sauvages. Il a cependant été observé des différences significatives, par exemple, entre :

- ✚ Les sous types hébergés par les charadriiformes ou les canards.
- ✚ Ainsi qu'entre les sous types circulant chez les oiseaux migrateurs de l'ancien ou du nouveau monde.

La transmission d'un virus influenza aviaire des oiseaux migrateurs du compartiment eurasiatique à ceux du compartiment américain reste cependant possible, comme cela a été démontré

avec le sous type H2. Cette transmission s'accompagne d'une rapide évolution de la souche virale qui s'adapte à un nouvel environnement.

Les virus influenza isolés chez les oiseaux sauvages ne sont pas, en général, hautement pathogènes pour l'avifaune domestique. Lorsqu'exceptionnellement c'est le cas, il a été suggéré sur la base d'une concordance temporelle et spatiale que les oiseaux sauvages s'étaient infectés au contact de volailles domestiques à l'occasion d'épizooties d'HPAI [37].

2.1.2.1.2)- Oiseaux de compagnie :

2.1.2.1.2.1)- Prévalence des infections par les influenza virus aviaries chez les oiseaux de compagnie et/ou d'ornement

Les ansériformes sont rarement mentionnés dans cette catégorie, mais pourraient logiquement constituer une source si des contacts sont possibles avec des ansériformes sauvages. Les espèces d'ornement mentionnées comme porteuses de virus influenza sont essentiellement des passereaux, moins fréquemment des psittacidés, et les sous types isolés essentiellement H3 et H4, rarement H10 ou H7. La fréquence de portage est inconnue. Concernant la souche H5N1 On connaît peu leur sensibilité à cette souche [37].

2.1.2.1.3) Volailles d'élevage :

2.1.2.1.3.1)- Prévalence des infections par les influenza virus aviaries chez les volailles d'élevage :

L'espèce dinde (*Meleagris gallopavo*) est régulièrement décrite comme la plus sensible aux infections par les virus influenza, quoique l'espèce poule (*Gallus gallus*) ait été à l'origine de l'isolement viral dans 12 des 18 épisodes cliniques d'HPAI qui sont survenus depuis 1959 jusqu'à 1999. Ainsi, au cours de l'épizootie causée en Italie par un virus H7N1, les élevages de dinde (chair et reproducteurs) ont représenté 85 % des 199 cas diagnostiqués sous la forme LPAI de mars 1999 à Avril 2000 et 43 % des 413 cas diagnostiqués sous la forme HPAI pendant la même Période, contre seulement 12 et 36 % des cas pour l'espèce poule (élevages de chair, reproducteurs et pondeuses).

Les espèces de volailles domestiques moins fréquemment élevées, telles que le canard, l'oie, la Pintade, la caille, le faisan, la perdrix et les ratites (autruches, emeus et casoars) sont également sensibles à l'infection [37].

2.1.2.2)-Autres espèces animales :

Le virus influenza aviaire peut éventuellement infecter d'autres espèces animales :

- ❖ Le porc.

- ❖ Des mammifères aquatiques (phoque, baleine) et terrestres (cheval, vison)[49], et de manière beaucoup plus rare, avec des circonstances particulières : d'infection par le virus H5N1 ont été décrits chez des tigres, des léopards, des chats et des civettes en Asie après consommation de cadavres de volailles infectées[54].
- ❖ Mais en théorie d'autres espèces pourraient être sensibles, notamment tous les animaux de laboratoire (souris, rat, furet, cobaye voire lapin), sous certaines conditions. Sans compter une infection possible du chien par un sous type H3N8 [49].

2.1.3)-Hôtes Réservoirs :

Les populations des espèces de l'avifaune sauvage (notamment les anatidés sauvages (cette famille appartient à l'ordre des ansériformes) constituent avec le porc, le principal réservoir des virus grippaux. Mais toutes les espèces sensibles peuvent éventuellement jouer le rôle de réservoir et donc entretenir des souches non pathogènes qui, à la suite d'une mutation ou d'une recombinaison (infection mixte) peuvent devenir pathogènes pour les volailles domestiques [40].

Réservoir de virus hautement pathogènes : On est beaucoup moins renseigné sur le réservoir de virus hautement pathogènes qui, pourtant, est très important pour évaluer le risque de propagation du virus asiatique H5N1, à travers le monde, par la voie des migrateurs. Il faut tout d'abord noter que très peu de recherches ont porté jusqu'à présent sur le portage par l'avifaune de virus influenza hautement pathogènes. On ne sait donc pas grand-chose [19].

Jusqu'au printemps 2005, on n'avait jamais constaté de mortalité liée à un virus influenza hautement pathogène dans l'avifaune. Les mortalités en Chine constituent donc une première, qui laisse désormais penser que l'avifaune peut être, elle aussi, contaminée par ce virus H5N1 [19].

Pour que ces oiseaux constituent un réservoir, encore faut-il que les individus ainsi contaminés n'en meurent pas systématiquement sinon, ils auraient très peu de possibilité de transmettre la maladie (en dehors de la période d'incubation) et notamment de la propager sur des milliers de kilomètres [19].

Même, après la détection du virus influenza hautement pathogènes en Europe chez des oiseaux sauvages plusieurs questions sont posées :

Le mode de propagation de la maladie reste très mystérieux: "comment expliquer qu'aucun des 20'000 oiseaux testés l'automne dernier en Europe de l'Ouest n'était porteur du virus, et qu'on en trouve subitement partout ? Et pourquoi seulement des cygnes?".

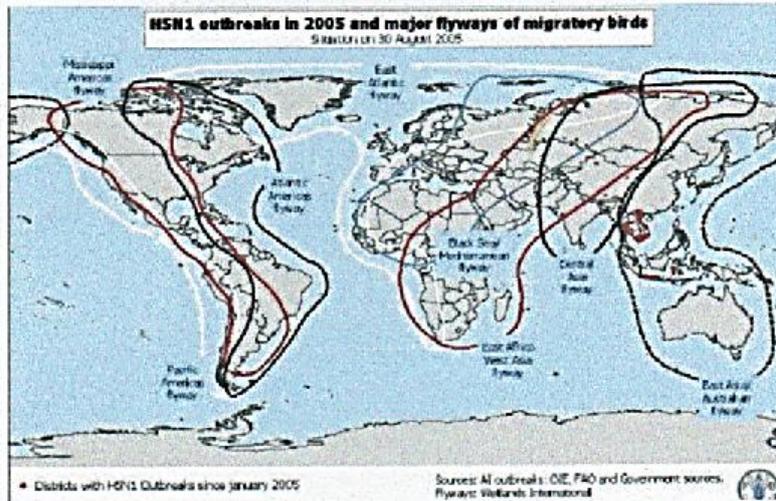
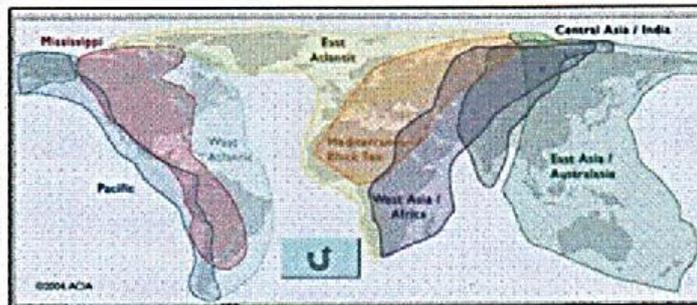
"On n'a pas non plus la certitude que ces cygnes aient succombé au H5N1, même s'ils en étaient porteurs: beaucoup d'oiseaux meurent de faim à cette saison". "S'agissant des oiseaux

migrateurs qui doivent bientôt revenir d'Afrique, pourraient-ils couvrir la distance en étant malades ou mourraient-ils avant d'arriver ?"

Aujourd'hui, personne ne peut donc répondre à la question : les oiseaux sauvages peuvent-ils être « porteurs sains » du virus hautement pathogène H5N1 [19] ?

C'est dans cette incertitude que les pouvoirs publics doivent gérer aujourd'hui le risque éventuel d'introduction du virus H5N1 via les flux migratoires (carte 27) du printemps et d'automne prochain. Dans ce contexte, le principe de précaution doit s'appliquer [19].

Carte 27 : les couloirs de migrations [21].



2.1.4)- La transmission :

2.1.4.1)-Matières virulentes :

Les virus influenza aviaires sont excrétés par les oiseaux infectés:

- ✓ Au niveau du tractus respiratoire ou digestif, les fèces contenant jusqu'à 107 particules infectieuses par gramme.
- ✓ Au niveau de la conjonctive.

- ✓ Les plumes souillées par les fientes et les poussières contaminées constituent donc aussi une source potentielle de virus [41].

2.1.4.2)-Transmission :

Les voies naturelles de transmission entre oiseaux sont le contact direct ou indirect :

***Le contact direct :** d'animal à animal par voie respiratoire, oculaire et digestive, le plus souvent par la toux, les éternuements, les déjections, et les aérosols [42].

***Le contact indirect :** incluant l'exposition aux aérosols ou le contact avec un environnement contaminé [37].

La contamination initiale d'un élevage indemne se fait par le biais des oiseaux sauvages et/ou du commerce des oiseaux [5].

Les oiseaux sauvages (surtout les canards) sont reconnus généralement comme les responsables de l'introduction de la maladie dans une région donnée. Ces oiseaux, s'infectent par voie orale à partir d'eaux contaminées par les virus influenza aviaries et les multiplient, abondamment, en général de façon asymptomatique dans leur tractus intestinal et peuvent les excréter pendant une longue période de temps [47] (Les oiseaux sauvages présentent des sensibilités très variables aux virus influenza. Ceux d'entre eux qui sont peu sensibles hébergent le virus et l'excrètent dans leurs fientes [5]).

Un contact direct avec les poulets n'est pas nécessaire pour que le virus de l'influenza aviaire soit introduit dans un élevage [47].

Les fientes infectées d'oiseaux sauvages peuvent contaminer le sol et les eaux de surface d'une région (les virus influenza aviaries survivent expérimentalement plus de 60 jours dans l'eau et peuvent résister plus de trois mois dans une eau douce légèrement basique et à une température modérée [37]) et être transportées dans les fermes par différents mécanismes. À la ferme, le virus se propage tout aussi bien par contact direct entre oiseaux infectés et animaux sains que par contact indirect avec de l'équipement contaminé (nourriture, eau, matériel ou vêtements contaminés [40]) par les fientes infectées. Le virus étant fortement concentré dans la litière et pouvant y survivre plusieurs mois voyage facilement d'une ferme à l'autre par transfert mécanique des fientes infectées. Le vecteur humain (soigneurs, fermiers, travailleurs, conducteurs de camions de transport d'animaux ou de nourriture, etc.) est souvent en Cause dans la propagation de la maladie tout comme d'autres vecteurs (insectes, rongeurs ou tout autre animal) [47].

L'autre risque, c'est celui qui porte sur l'échange d'animaux vivants : commerce ou trafic d'oiseaux d'ornement et de volaille de chair vivante en provenance de pays infectés, ou comme en Turquie, importation de dindes pour l'élevage depuis des zones où sévit l'épizootie. Les

voyageurs qui se rendent en Asie et auraient des contacts étroits avec les oiseaux là-bas ainsi qu'à leur retour peuvent aussi véhiculer le virus de manière passive [5].

Les dindes et volailles guéries portent encore le virus influenza durant des mois, constituant encore une source de contamination pour d'autres volailles ou oiseaux sauvages [25].

Des volailles vaccinées excrètent encore des virus au moins durant une semaine [25].

Concernant maintenant la transmission verticale. Il y a des auteurs qui disent qu'elle n'est pas établie, même si l'on a pu mettre en évidence la contamination d'œufs au cours d'une épizootie de grippe aviaire en Pennsylvanie [9].

Alors que d'autres disent qu'on peut trouver le virus de la grippe aviaire à l'intérieur ou à la surface des œufs pondus par des oiseaux contaminés. Bien que les oiseaux malades s'arrêtent normalement de pondre, les œufs pondus pendant la phase précoce de la maladie pourraient renfermer des virus dans le jaune ou le blanc, ou encore à la surface de la coquille. Le virus survit suffisamment longtemps sur les œufs pour être répandu largement. Seule la cuisson pourra inactiver le virus s'il se trouve à l'intérieur de l'œuf. Il n'y a pas à ce jour de preuve qui indique que des personnes ont été infectées par la consommation d'œufs ou de produits à base d'œufs. Dans un cas, des porcs ont été infectés probablement par la consommation d'aliments contenant des œufs crus venant d'une ferme de poulets atteints de grippe aviaire [12].

- Les œufs contaminés cassés peuvent infecter les poussins dans les couveuses [3].

2.1.4.3)-Les voies de pénétration :

Voies digestives et/ou respiratoires [13].

2.1.5)- Durée d'excrétion :

Les durées d'excrétion sont variables suivant les souches virales et les espèces aviaires considérées. Différents virus influenza aviaires de sous types H5, hautement ou faiblement pathogènes, ont été inoculés expérimentalement par les voies intramusculaire ou intranasale à des poulets âgés de 2 semaines, des dindes âgées de 2 semaines, des cailles âgées de 4 à 8 semaines et des canards Khaki Campbell âgés de 2 semaines. Des écouvillonnages trachéaux ou cloacaux ont été réalisés jusqu'à 21 jours sur les sujets inoculés ainsi que sur des sujets non inoculés placés à leur contact. Le réisolement viral s'est avéré possible à partir de pools d'écouvillonnages trachéaux ou cloacaux provenant des sujets inoculés, au plus tard jusqu'à 14 jours chez les poulets (18 jours chez les poulets contact), 21 jours chez les dindes, 18 jours chez les cailles et 11 jours chez les canards [37].

Une autre étude montre qu'un influenza virus de sous type H5N1 isolé chez la dinde et inoculé expérimentalement chez l'autruchon de 15 jours peut être réisolé à partir d'écouvillons trachéaux jusqu'à 12 jours après inoculation, mais pas à 16 ou 20 jours. La durée d'excrétion de cette souche virale ne peut être étudiée chez le poulet, tous les sujets inoculés étant morts dès 5 jours après inoculation. Une autre souche virale de sous type H5N2, isolée chez l'autruche et étudiée dans les mêmes conditions, est réisolée jusqu'à 12 jours après inoculation, tant chez l'autruche que chez le poulet [37].

2.1.6)- Prévalence des influenza virus au sein des lots infectés :

Au sein d'un élevage contaminé, les influenza virus responsables d'influenza aviaire hautement pathogène infectent rapidement la totalité de l'effectif sensible présent, ainsi que le montre le chiffre de 100 % de mortalité qui peut être atteint en 48 à 72 heures [37].

Les influenza virus aviaires non hautement pathogènes finissent également par infecter la totalité de l'effectif du lot, ainsi que le suggère le fait que des séroconversions généralisées à tout l'effectif examiné sont observées à l'occasion de prises de sang tardives dans les cas de LPAI [37].

2.2)- Epidémiologie de la grippe humaine :

2.2.1)- Formes épidémiques et saisonnalité

2.2.1.1)- Saisonnalité :

Pourtant la grippe est une infection virale saisonnière, le plus souvent bénigne, et réputée banale bien qu'elle fasse en réalité chaque année en moyenne plusieurs milliers de décès (entre 1000 et 17 000 décès selon les années chez les plus de 75 ans) [1].

2.2.1.2)-Pandémies :

Une pandémie se définit comme une forte augmentation dans l'espace et dans le temps des cas de grippe accompagnée d'un nombre de cas graves et d'une mortalité élevée. Elle résulte de l'introduction dans l'espèce humaine, le plus souvent à partir d'un réservoir animal, d'un virus grippal complètement nouveau vis à vis duquel la population n'est pas encore immunisée. Cette variation antigénique brutale, prend le nom de, cassure antigénique.

Il y a en effet 2 modes de variation principale des virus grippaux, l'une progressive, le glissement, l'autre brutale, la cassure.

Plusieurs pandémies sont survenues au cours du 20ème siècle, provoquant plusieurs millions de morts [1]. La grippe espagnole en 1918-19, la grippe asiatique en 1957 et la grippe de Hong Kong en 1968-69/70 [37].

Le taux de morbidité lors d'une pandémie est très supérieur au taux de morbidité observé lors d'une épidémie, 25 à 50% de la population ont été atteints dans les pandémies précédentes, voire 100% dans certaines communautés (villages etc ...). Même si le rapport du nombre de décès chez les sujets malades, qui définit la létalité, apparaît faible, jusqu'à 2,5 à -3 %, il est très supérieur à celui observé lors d'une épidémie saisonnière, qui est de l'ordre de 0,1% et le nombre absolu de décès est considérable[1].

En 1918-19, ce sont les jeunes adultes qui ont connu le plus fort taux de morbidité mais également de mortalité lors de la pandémie de *grippe espagnole* qui a fait environ 20 millions de morts dans le monde. Aux Etats-Unis, le nombre cumulé de morts dues aux pandémies de 1957 (la *grippe asiatique*) et de 1968-69 (*grippe de Hong Kong*) s'élève à 94000 morts directes [37].

2.2.1.3)- Epidémies :

Pendant les périodes interpandémiques, la grippe sévit sous forme d'épidémies d'ampleur variable. Les épidémies et la mortalité qui y est associée sont plus redoutables lorsqu'elles sont causées par le sous type A(H3N2) que lorsqu'elles sont dues au virus A(H1N1)[37].

Au cours des périodes interpandémiques, le taux de morbidité varie globalement, selon les épidémies, entre 5 et 15 % (entre 10 et 20% selon les CDC aux Etats-Unis). En revanche, la létalité de la grippe apparaît faible (de l'ordre de 0,1% en période interpandémique). La létalité moyenne ne reflète pas les disparités qui existent entre les personnes selon leur groupe à risque (en période interpandémique) [37].

Alors que les personnes âgées de 65 ans et plus sont proportionnellement moins touchées par les épidémies, elles ont un risque de complications sévères et de décès plus élevé que la population générale. Le taux d'hospitalisation par pneumonie et grippe varie considérablement en fonction des classes d'âges et de co-morbidité existante. Alors que ce taux est relativement élevé pour les enfants jusqu'à six mois (globalement 1040 pour 100000), il diminue très nettement après cet âge pour atteindre un minimum entre 5 et 44 ans (pour 100000 : en moyenne 20 à 40 pour ceux qui ne sont pas à risque et 40 à 200 pour ceux qui le sont). Ensuite, à partir de la classe 45-64 ans, le taux d'hospitalisation par pneumonie et grippe augmente lorsqu'il existe des facteurs de co-morbidités. C'est à 65 ans et plus que l'augmentation s'accélère pour atteindre un maximum global de 200 à plus de 1000 pour 100 000[37].

2.2.1.4)- Cas isolés sporadiques et foyers épidémiques :

Chaque année en été ou en automne, des cas de grippe isolés sont virologiquement confirmés dans différents pays. Il s'agit de cas isolés importés, le plus souvent sans conséquence.

Il peut également y avoir plusieurs cas isolés de virus grippaux dans des lieux géographiquement non contigus et sans contact particulier. Il peut s'agir parfois du même variant de virus grippal. Enfin, des foyers de grippe avec un nombre important de cas mais très limité géographiquement peuvent éclater ; le point de départ peut être une école par exemple [37].

2.2.2)-Ecologie globale des virus grippaux et modes de transmission :

2.2.2.1)- Transmission interhumaine :

La transmission de la grippe est très facile car elle se fait par voie respiratoire. Les éternuements, la toux ou même de simples mouvements respiratoires expulsent des particules virales qui se trouvent en suspension dans l'air et constituent de véritables aérosols infectieux. La durée d'incubation de la maladie est courte et varie de un à trois jours (deux le plus souvent) et l'individu excrète du virus pendant plusieurs jours après le début de la maladie (de 4 à 7 en fonction de l'âge et de l'individu).

Les études d'infections expérimentales chez l'homme confirment que l'excrétion virale existe pendant la phase asymptomatique. La transmission du virus est rendue encore plus efficace dans les lieux clos ou confinés. Ainsi les transports en commun ou les collectivités, comme les bureaux, certains ateliers, les écoles ou encore les casernes, favorisent l'extension d'une épidémie de grippe. La grippe humaine est la maladie dont le caractère explosif est le plus grand puisqu'une épidémie peut balayer la surface de la terre en quelques mois voire quelques semaines. Le voyage du virus grippal d'un continent à l'autre est facilité par les moyens de transport modernes. Pour autant, le virus ne s'implante pas partout où il arrive. Bien qu'aucune étude d'observation n'ait identifié les facteurs responsables de l'implantation, on peut présumer que la virulence de la souche et la densité de population doivent être suffisantes pour permettre l'implantation des virus grippaux [37].

2.2.2.2)-Transmission du virus des mammifères à l'homme :

Même si les virus de grippe A sont avant tout des virus aviaires, ils infectent aussi plusieurs espèces de mammifères dont certaines sont terrestres, comme le cheval et le porc, et d'autres sont marines comme les baleines et les dauphins parmi les Cétacés, et les phoques parmi les Pinnipèdes.

Malgré l'épisode de la "grippe du poulet" qui s'est déroulé à Hong Kong en 1997, l'hypothèse la plus couramment admise place toujours l'espèce porcine au cœur des événements qui conduisent à l'émergence de nouveaux virus humains. La nature des virus grippaux qui circulent dans l'espèce porcine indique que des réassortiments se produisent chez cet animal à une fréquence non négligeable.

Il circule actuellement trois sous types principaux de virus chez le porc dans le monde : H1N1, H3N2, et H1N2. Ces virus circulent dans l'espèce porcine de manière « indépendante » d'autres espèces animales et sont entretenus dans cette espèce :

En Asie, en Amérique et en Europe surtout, le sous type H1N1 est le plus couramment isolé. En Asie et en Amérique du Nord, les virus H1N1 qui circulent sont des virus porcins classiques, c'est-à-dire qu'ils sont génétiquement apparentés aux virus H1N1 humains issus du virus responsable de la pandémie de grippe espagnole du début du 20ème siècle . En revanche, en Europe les huit segments génomiques des virus H1N1 qui circulent chez les porcs sont phylogénétiquement apparentés aux lignages aviaires [37].

Les virus de sous type H3N2 circulent principalement en Europe et en Asie et apparemment beaucoup moins en Amérique du Nord. Les virus A(H3N2) porcins appartiennent pour l'ensemble de leurs gènes aux lignages de virus humains. Le sous type H1N2, identifié pour la première fois au Japon et en France, d'une part, et en Grande Bretagne, d'autre part, résulte soit du réassortiment de virus porcins de type aviaire et de virus A(H3N2) porcins, soit de réassortiments multiples (virus de type aviaire, virus de type humain portant H1 et virus porcins dérivant de virus humains portant N2)[37].

La circulation chez des porcs en Italie, entre 1985 et 1989, de virus hybrides dont les antigènes de surface H3 et N2 étaient codés par des gènes issus de virus humains A(H3N2) et dont les autres protéines étaient codées par des gènes provenant de virus aviaires A(H1N1) a permis de démontrer que les virus H3N2 participent à des événements de réassortiments[37].

Récemment, des virus A (H3N2) isolés chez le porc aux Etats-Unis ont également été caractérisés comme des réassortants. En effet, une souche H3N2 isolée en Caroline du Nord était constituée à la fois de gènes de virus humains (HA, NA, et PB1) et de gènes de virus porcins classiques (NS, NP, M, PB2, et PA) [37].

D'autres souches H3N2 isolées dans le Minnesota, l'Iowa et au Texas résultent de multiples réassortiments puisqu'elles sont constituées : de gènes issus de virus humains (HA, NA et PB1), de gènes de virus porcins classiques (NS, NP, et M), et enfin de gènes appartenant aux lignages aviaires (PB2 et PA).

Le porc est donc probablement le creuset, à savoir l'hôte intermédiaire, où s'opèrent les réassortiments entre virus d'origines humaine et animale. C'est ainsi grâce au porc que serait apparu, quelques temps avant 1957, le sous type H2N2 par remplacement de trois segments génomiques du virus A(H1N1) en circulation chez l'homme par trois segments (PB1, HA et NA) de virus d'oiseaux aquatiques sauvages de sous type A(H2N2)[37].

Le sous type A(H3N2) serait apparu quelque temps avant la pandémie de 1968 en Asie par remplacement des molécules PB1 et H2 du virus humain A(H2N2) apparu en 1957 par les molécules PB1 et H3 qui proviennent, selon une étude phylogénétique, d'un virus de canards sauvage [37].

En effet ces virus, du fait des possibilités de réassortiment génétique survenant chez le porc entre virus aviaires, porcins et humains, pourraient présenter une probabilité d'adaptation à l'homme bien supérieure à celle des virus d'origine strictement aviaire [37].

Les influenza virus de type A se sont inféodés à une troisième espèce mammalienne depuis plusieurs années : il s'agit du cheval auquel il faut ajouter l'âne et le zèbre. La transmission de virus d'oiseaux vers d'autres espèces que le porc et l'homme est ainsi possible. En effet, l'épizootie de grippe chez le cheval de 1989, en Chine, a été provoquée par le passage d'un virus du même sous type que les virus en circulation chez les équidés à cette époque, mais phylogénétiquement et antigéniquement distinct. Ces virus dont la souche prototype est A/Equi/Jilin/89(H3N8) n'ont pas subi de réassortiment et sont passés directement (avec les huit gènes) de l'oiseau au cheval [37].

En dépit de cette circulation de virus grippaux dans l'espèce équine, aucun cas de transmission d'influenza virus de type A du cheval à l'homme n'a été documenté à ce jour [37].

2.2.2.3)- Transmission du virus des oiseaux à l'homme :

Contrairement au porc qui peut être infecté directement par des virus aviaires de façon naturelle ou expérimentale, la contamination de l'homme par des virus aviaires avec apparition d'un syndrome grippal n'a que très rarement été démontrée, l'exemple le plus éclatant étant l'épisode dit de la "Grippe du poulet" qui s'est déroulé à Hong Kong en 1997 et qui n'a heureusement pas été le prélude à une pandémie [37].

2.2.2.3.1)- Transmission ponctuelle indirecte et directe de virus aviaires :

La transmission indirecte de virus aviaire après réassortiment chez le porc avec des virus humains a été documentée virologiquement. Une étude, publiée en 1994, relate en effet l'infection de deux enfants aux Pays-Bas par des virus porcins. Ces virus résultaient du réassortiment entre des virus humains dont ils portaient les antigènes de surface H3 et N2 et des virus aviaires dont ils contenaient toutes les autres protéines. La transmission à deux enfants de ces virus hybrides n'a pas été suivie d'épidémie, sans doute pour deux raisons:

1/ Les antigènes de surface du virus appartenaient à des types moléculaires qui avaient déjà circulé chez l'homme.

2/ Les gènes constituant le virus et qui portent d'importants déterminants d'adaptation à l'espèce hôte étaient d'origine aviaire, ce qui pourrait expliquer une moins bonne "compatibilité" de ces virus réassortants chez l'homme [37].

Un cas de transmission directe de virus aviaire A (H7N7) a été décrit en 1996. Une femme âgée de 43 ans a contracté une conjonctivite virale consécutive à une infection par un virus A(H7N7) porté par au moins l'un des 26 canards qu'elle possédait. Ces derniers partageaient une mare avec des oiseaux sauvages. Le virus A/England/268/96 (H7N7) a pour origine les oiseaux aquatiques sauvages et son analyse génétique indique qu'il est également proche de virus de même sous type isolés chez la dinde en Irlande en 1995. Il s'agit de la première description d'une infection humaine à virus A(H7N7) transmise directement par un oiseau, même si une infection, associée également à une conjonctivite, par le sous type H7N7 avait déjà été rapportée chez un manipulateur de phoques touchés par une épizootie en 1979-1980 [37].

2.2.2.3.2)-Transmission directe de virus aviaires à l'homme dans le contexte de la crainte d'un début de pandémie :

2.2.2.3.2. 1)- Episode dit de la grippe du poulet à virus A (H5N1) :

2.2.2.3.2.1.a)- Episodes de transmission à l'homme d'un virus aviaire hautement pathogène A (H5N1) décrits avant l'année 2004 :

En août 1997, le virus isolé chez un enfant de trois ans, décédé à Hong Kong le 21 mai 1997 d'une pneumonie grippale associée à un syndrome de Reye est identifié comme un virus de grippe A(H5N1). Jamais jusque là, un virus de ce sous type n'avait été isolé d'un humain souffrant d'une infection respiratoire aiguë. Ce sous type viral est bien connu chez les oiseaux, notamment les volailles, chez qui il est responsable d'infections qui, selon les souches, peuvent être associées à une forte létalité; c'est un des virus de la peste aviaire [37].

Après ce premier cas survenu en mai 1997 et identifié comme grippe A (H5N1) seulement le 13 Août 1997, la crainte d'un début de pandémie était retombée car l'analyse du virus en cause avait révélé qu'il s'agissait d'un virus intégralement d'origine aviaire, peu susceptible de se transmettre facilement au sein de la population humaine. D'ailleurs, il n'y avait pas eu de cas secondaire autour de ce premier cas et pendant plus de cinq mois, aucun autre cas n'était apparu. L'annonce d'un deuxième cas de grippe à virus A(H5N1) chez l'homme à Hong Kong au cours de la première semaine de novembre 1997, suivi de deux autres cas, dont un mortel quinze jours plus tard a fait de nouveau croître les craintes. A partir de là, au moins un nouveau cas était déclaré chaque semaine. La létalité associée aux gripes humaines à virus

A(H5N1) était particulièrement préoccupante puisque fin décembre 1997, sur les dix-huit cas confirmés, six avait succombé[37].

Des enquêtes approfondies sur cette flambée ont révélé que les contacts étroits avec des volailles vivantes contaminées étaient à l'origine de l'infection chez l'homme [2]. Par ailleurs, l'analyse génétique des virus isolés des six premiers cas a montré que tous leurs gènes étaient exclusivement d'origine aviaire et donc qu'aucun réassortiment avec un virus de grippe de mammifères n'avait eu lieu [37].

Cet événement a alarmé les autorités sanitaires : c'était en effet la première fois qu'un virus grippal aviaire se transmettait directement à l'être humain et provoquait une maladie grave avec une mortalité élevée. Ces inquiétudes se sont ravivées en février 2003, lorsqu'une flambée de virus aviaire H5N1 à Hong Kong a entraîné deux cas et un décès dans une famille qui s'était récemment rendue en Chine du sud. Un autre enfant de la famille est mort au cours de cette visite, mais la cause du décès est inconnue [2]. Ou, plus récemment, au Vietnam où des foyers de virus aviaire ont été observés fin 2003[43].

2.2.2.3.2.1.b)- Episodes de transmission à l'homme d'un virus aviaire hautement pathogène A (H5N1) décrits depuis l'année 2004 jusqu'à 2006:

2.2.2.3.2.1. b1) -Le Vietnam :

- C'est en janvier 2004 qu'a eu lieu l'alerte la plus récente, lorsque des analyses de laboratoire ont confirmé la présence d'un virus aviaire H5N1 chez des personnes souffrant d'affection respiratoire sévère dans le nord du Vietnam. Depuis ce mois jusqu'à mars, le bilan total est de 23 cas et de 16 décès [2].
- Le 13 août les autorités de Hanoi annoncent 3 nouveaux décès : une femme et deux enfants, portant le nombre de victimes de la grippe aviaire au Vietnam à 19.
- Avec la confirmation le 18 août que 2 sur 3 des décès enregistrés au Vietnam dans la première quinzaine d'août étaient bien dus à la contamination par un virus H5N1.
- Mercredi 29 septembre, confirmation d'un nouveau cas mortel du virus H5N1 chez un enfant de 14 mois, ce qui porte à 20 le bilan des victimes du virus H5N1 sur son territoire.
- Mais la situation s'est aggravée à nouveau en décembre 2004 : le jeudi 30 décembre, confirmation d'un 29^{em} cas humain de grippe aviaire H5N1 chez une adolescente de 16 ans originaire de la province de Tay Ninh (sud), contaminée en tuant et préparant un poulet malade ; elle se trouve dans un état critique.

- Puis, coup sur coup, le 5 et le 6 janvier 2005, annonce de deux décès, chez un garçon de 9 ans originaire de la province de Tra Vinh (sud) et chez un garçon de six ans également originaire du sud .
- le lundi 10 janvier, décès de l'adolescente de 16 ans dont le cas avait été signalé le 30 décembre. Plusieurs autres décès signalés les jours suivants, ce qui portait à 33 le nombre des victimes de l'épidémie dans le pays à la date du 4 février
- Le 25 février, annonce d'un nouveau cas humain de grippe aviaire : un jeune homme de 21 ans d'une province du nord, hospitalisé depuis lundi avec une infection pulmonaire grave.
- Le 27 février, annonce d'un nouveau décès, un homme de 69 ans.
- Le 28 février, confirmation d'un nouveau cas humain, une adolescente de 14 ans, sœur du jeune homme de 21 ans.
- Lundi 7 mars, un infirmier de 26 ans qui s'est occupé d'un patient testé positif au H5N1 a été à son tour testé positif. Des recherches sont en cours pour déterminer si pourrait s'agir d'un cas de transmission interhumaine. Quatre autres personnes sont à cette date hospitalisées au Vietnam après avoir été testées positives.
- Mardi 8 mars, l'OMS indique dans un communiqué que 7 cas humains initialement testés négatifs au Vietnam ont été finalement testés positifs par un laboratoire japonais.
- Mercredi 9 mars 2005, une multiplication des cas familiaux au Vietnam souligne à nouveau la menace d'une transmission interhumaine. D'une part, dans la province de Thai Binh (nord), un homme de 81 ans qui ne présente pas de symptômes vient d'être testé positif alors que son petit-fils et sa petite-fille sont hospitalisés depuis deux semaines ; mais ces trois personnes pourraient avoir été contaminées via la consommation de poulets et d'oies durant la fête du têt, le nouvel an traditionnel. D'autre part, dans la même province, la veuve âgée de 61 ans (sans symptômes également). L'homme mort de la grippe aviaire le 27 février a également été testé positif.
- Jeudi 10 mars, face à la multiplication des cas humains, l'inquiétude monte chez les habitants de la province vietnamienne de Thai Binh. Une vétérinaire originaire de cette province, fréquemment en contact avec des poulets - dont certains malades - a d'ailleurs été hospitalisée à l'institut des maladies tropicales d'Hanoi ; elle pourrait avoir contacté le virus H5N1.
- Le 15 mars, un journal local vietnamien révèle qu'un homme de 69 ans de la province de Kien Giang (sud) qui présentait des symptômes de la grippe aviaire est décédé le 13 mars.

- Le 18, détection d'un nouveau cas chez un enfant de 5 ans originaire de la province centrale de Quang Binh. Sa sœur, âgée de 13 ans était décédée le 9 mars.
- Le 25 mars, Une adolescente de 17 ans originaire du nord est décédée, ce qui porte le bilan à 14 décès pour le pays depuis décembre dernier et à 34 depuis décembre 2003.
- Le 29 mars, les autorités sanitaires annoncent que, dans le nord du Vietnam, 5 membres d'une même famille élevant des volailles, sont atteints par le virus.
- le 4 avril, nouveau cas d'une personne testée positive au H5N1.
- Le 6 avril, confirmation de deux nouveaux décès au Vietnam et le 14 confirmation à l'OMS de huit cas humains supplémentaires de grippe aviaire H5N1.
- Le 13 mai, deux nouveaux cas humains suspects sont signalés, alors que pays n'avait pas rapporté de cas avérés, ni chez l'animal ni chez l'homme, depuis le 14 avril. Ces deux cas seront confirmés le 16 et le 17 mai.
- Lundi 23 mai, Hanoi annonce le décès d'une nouvelle personne.
- Le 9 juin, trois nouveaux cas humains identifiés.
- Le 15 juin, six nouveaux cas humains.
- Le 17, d'après un quotidien local, un médecin d'Hanoi, a été testé positif au virus H5N1. Il s'agirait d'un médecin travaillant à l'institut des maladies tropicales, donc en contact avec des prélèvements provenant de malades atteints de la grippe aviaire.
- Le 18, l'hôpital Bach Mai d'Hanoi fait état de 23 personnes actuellement hospitalisés : 12 cas suspects car présentant des symptômes, 11 cas confirmés (testés positifs au H5N1), dont un membre du personnel médical (second cas de ce type donc).
- Le 20, encore deux nouveaux cas confirmés. Ceci porte le total des nouveaux cas humains confirmés au Vietnam à 13 depuis deux semaines.
- Jeudi 30 juin, nouveau cas humain mortel.
- Jeudi 14 juillet, selon un journal local, le Vietnam aurait enregistré un nouveau cas humain de grippe aviaire H5N1.
- Vendredi 29 juillet, décès de deux jeunes vietnamiens (24 et 26 ans) .
- Jeudi 1er septembre, nouvelle victime humaine au Vietnam. Mardi 20 septembre, confirmation tardive d'un cas mortel de la maladie : un homme de 35 ans de la province de Ben Tre qui était décédé le 31 juillet.
- Le 23 et le 26 octobre, deux décès suspects, mais les malades ont été inhumés avant que des tests aient été réalisés.
- Le 8 novembre, nouvelle victime humaine déclarée, un homme de 35 ans décédé le 29 octobre.

- Le 11 novembre, deux cas humains suspects sont en cours d'exploration.
- Le 28 novembre, un journal vietnamien rapporte un cas de contamination chez un enfant de trois ans originaire de la province de Tien Giang ; il aurait été hospitalisé à Ho-chi-Minh ville.
- Ceci porte à 42 le nombre de décès dans ce pays et à 93 le nombre total de victimes depuis 2003 (tableau 5) [39].

2.2.2.3.2.1. b2) -La Thaïlande :

- Les autorités thaïlandaises ont reconnu le 23 janvier 2004 l'existence de deux cas confirmés chez des enfants. Les cas mortels se sont succédé les semaines suivantes et en définitive huit personnes, essentiellement de jeunes enfants, sont décédées.
- Le lundi 4 octobre 2004, une onzième mort survenait, une petite fille de 8 ans.
- Le 25 octobre, annonce d'un douzième décès.
- Le 14 février 2005, l'agence de presse thaïlandaise informait qu'un enfant de six ans a été hospitalisé dans la province centrale de Phitsanulok pour suspicion de grippe aviaire ; il avait été en contact avec des poulets.
- Le 20 octobre 2005, annonce du décès d'un fermier de 48 ans, premier cas mortel dans le pays depuis 1 an et treizième depuis fin 2003.
- Le 31 octobre, la Thaïlande confirmait un nouveau cas humain.
- Le 11 novembre, un bébé d'un an a été diagnostiqué porteur du virus H5N1, sans que ses jours soient pas en danger.
- Le 9 décembre, quatorzième décès en Thaïlande, chez un garçon de 5 ans originaire de la province de Nakhon Nayok dans le centre du pays.
- Ceci porte à 14 le nombre de décès dans ce pays et à 22 le nombre total de victimes depuis 2003 (tableau 5) [39].

2.2.2.3.2.1. b3) -Le Cambodge :

- Le 30 janvier 2005, une jeune cambodgienne de 25 ans originaire de la province méridionale de Kampot (proche du Vietnam) décède au Vietnam.
- Le 24 mars, décès dû au virus d'un homme de 28 ans originaire de la même province.
- Le 10 avril, les autorités cambodgiennes annoncent un troisième décès, une petite fille de huit ans atteinte par le virus H5N1 ; elle aussi était originaire de la province de Kampot.

- Le 22 avril, confirmation que la jeune cambodgienne récemment décédée au Vietnam était bien atteinte de la grippe aviaire. Le Cambodge comptait donc à cette date quatre victimes humaines. Il n'a plus signalé de cas humains depuis (tableau 5) [39].

2.2.2.3.2.1. b4) - La Chine :

- En octobre, signalements successifs de trois foyers et le lundi 7 novembre 2005, les autorités chinoises enquêtent sur trois cas humains suspects (dont un décès chez une fillette de 12 ans) et surveillent 192 personnes contact.
- Le 10 novembre, la Chine confirme qu'elle a mis en quarantaine 116 personnes après la détection de trois nouveaux foyers dans les élevages de la province de Liaoning et les craintes de circulation de faux vaccins contre la grippe aviaire pour l'homme et peut-être même pour les volailles dans cette province.
- Le 16 novembre, Trois cas sur l'homme sont confirmés par les autorités, mais l'OMS n'en confirme que deux, dont un cas mortel chez une femme de 24 ans dans la province de l'Anhui.
- Le 23, confirmation d'un deuxième décès humain, chez une paysanne de 35 ans de la province d'Anhui qui était en contact avec des volailles malades ou mortes.
- Le 6 décembre, les autorités font état d'un nouveau cas humain, le quatrième, chez une écolière de 10 ans de la province du Guangxi (sud).
- Le 8, annonce d'un cinquième cas humain chez une fermière de 31 ans de la province du Liaoning (sud-ouest).
- Le 15, Pékin confirme un sixième cas humain dans la province de Jiangxi (est) où un nouveau foyer (le 31ème du pays) venait d'être confirmé.
- Le 29 décembre, septième cas humain déclaré, une femme de 41 ans décédée le 21 décembre.
- Le 10 janvier 2006, un huitième cas humain a été détecté dans la province du Hunan (centre) chez un garçon de six ans actuellement en traitement à l'hôpital ; peu de temps auparavant, des volailles étaient mortes dans l'exploitation familiale.
- Le 11, la Chine confirme l'existence d'un nouveau foyer dans un élevage de la province de Guizhou (sud-ouest) et l'OMS annonce que deux personnes contaminées sont mortes en Chine, portant le nombre officiel de décès à 5 pour le pays.
- Le 18 janvier, nouvelle victime du H5N1, une femme de 35 ans originaire du Sichuan ; c'est officiellement la sixième sur neuf personnes contaminées.

- Le 23, le ministère de la santé annonce un dixième cas humain, une femme de 29 ans également originaire du Sichuan (sud-ouest), hospitalisée dans un état critique.
- Ceci porte à 7 le nombre de décès dans ce pays et à 10 le nombre total de victimes depuis 2005 (tableau1) [39].

2.2.2.3.2.1. b5) -L'Indonésie :

- Le 16 juin 2005, un premier cas humain de grippe aviaire de type H5N1 est signalé en Indonésie, chez un employé d'une ferme avicole originaire de l'île de Sulawesi (Célèbes).
- Le 20 juillet, l'Indonésie annonce 3 décès liés au virus H5N1 chez un père et ses deux filles, dans le district de Tangerang (sud ouest de la capitale Jakarta), « loin des zones contaminées » selon la ministre de la santé. Trois cent personnes contact ont été placées sous surveillance.
- Le 11 septembre, déclaration d'un 4ème décès.
- Le 19 septembre, trois enfants âgés de 3 à 9 ans hospitalisés à Jakarta pour des symptômes de grippe aviaire.
- Le 21 septembre, mort de deux enfants à Jakarta. S'il était confirmé que ces deux décès sont liés à la grippe aviaire, le bilan des cas mortels pour l'Indonésie passerait à six. Une dizaine d'autres cas suspects sont hospitalisés.
- Le 26 septembre, l'Indonésie confirme deux nouveaux décès, une femme de 27 ans et une fillette de 5 ans. Le bilan des cas mortels pour le pays passerait à 6.
- Le mardi 25 octobre, un quatrième (et non septième...) décès est confirmé en Indonésie.
- Samedi 5 novembre, nouveau décès confirmé.
- Samedi 12 novembre, décès suspect d'une jeune fille de 20 ans.
- Lundi 14 novembre, à Djakarta, le président indonésien précise que le bilan des décès pour le pays est de 7 et non pas 5 comme annoncé précédemment par l'OMS. Le week-end suivant, nouveau décès suspect, selon des tests préliminaires à confirmer par l'OMS.
- Le 26, le pays confirme son douzième cas humain chez un garçon de 16 ans vivant dans la province de Java-Ouest.
- Le 3 décembre, annonce d'un huitième décès
- Le 13 décembre, l'OMS confirme un neuvième cas humain mortel chez un homme de 35 ans qui avait succombé le 19 novembre.

- Le 16 décembre, nouveau décès chez un homme de 39 ans ; les tests pratiqués localement sont positifs au H5N1.
- Le 19 décembre, décès suspect chez un enfant de huit ans.
- Le 9 janvier 2006, nouveau décès suspect, en attente de confirmation par un laboratoire OMS. Ce serait le douzième pour le pays.
- Le 12 janvier, décès d'une femme de 29 ans. C'est officiellement le 11^{ème} cas mortel.
- Le 16 janvier, nouveau décès suspect chez une jeune fille de 13 ans originaire de l'ouest de Java ; sa sœur de 15 ans et son frère de 3 ans ont été également hospitalisés ; selon des analyses locales, tous les trois seraient porteurs du virus H5N1. Le bilan des décès pour le pays est de 11 à 13 selon les sources.

- Le 19 janvier, décès du garçonnet de 4 ans. Le 21, l'OMS confirme que c'est bien le virus H5N1 qui est responsable de sa mort ainsi que celle de sa sœur de 15 ans, la semaine dernière. Le bilan officiel des décès confirmés passe à 14 pour l'Indonésie.
- Ceci porte à 14 le nombre de décès dans ce pays et à 19 le nombre total de victimes depuis 2005 (tableau 5) [39].

2.2.2.3.2.1. b6) - La Turquie :

- Le 5 janvier 2006, les autorités turques confirment que le décès de deux adolescents de la même famille, un garçon de 14 ans et sa sœur de 15 ans, est bien lié au virus H5N1. Ce sont les premiers morts de la grippe aviaire hors Asie. Ces deux adolescents étaient originaires d'une bourgade d'Anatolie orientale. Ils avaient été en contact étroit avec de la volaille malade. Plusieurs autres personnes de la région, dont deux membres de la famille des décédés, sont actuellement soignés pour des symptômes de grippe.
- Le 6 janvier, l'hôpital de Van (est de la Turquie) annonce le décès d'une fillette de 11 ans, sœur des deux premières victimes confirmées hier et pour lesquelles les tests sont positifs pour H5N1. Selon le médecin-chef de cet hôpital, 23 personnes au total, majoritairement des enfants, sont actuellement en soins dans son établissement pour présomption de grippe aviaire.
- Le 8 janvier, selon des analyses préliminaires, cinq des trente personnes environ qui sont actuellement hospitalisées sont infectées par le virus H5N1.
- Le 9 janvier, la situation s'aggrave encore avec la détection de la grippe aviaire chez cinq nouvelles personnes (portant le total à 14) et l'hospitalisation à Istanbul de 21 personnes présentant des symptômes évocateurs.

- Le 10 janvier, un nouveau cas humain positif H5N1 a été détecté dans le centre du pays selon les médias qui font maintenant état de près de 70 personnes hospitalisées pour des symptômes évocateurs de grippe aviaire.
- Le 12 janvier, confirmation d'une infection H5N1 chez une enfant de 11 ans morte la semaine dernière ; il s'agit de la petite sœur des 2 adolescents décédés début janvier ; cela porte à 3 le nombre de cas mortels pour le pays. D'autre part, deux nouvelles personnes ont été testées positives au H5N1, ce qui porte à 18 le nombre officiel de cas humains suspectés ou confirmés.
- Le 15, décès suspect dans l'est, chez une fillette de 12 ans ; les premiers tests effectués sur elles sont négatifs, mais son frère a été testé positif au H5N1.
- Le lundi 16 janvier, ce sont 20 personnes qui ont été pour le moment testées positives au H5N1, chiffre incluant les quatre cas de décès (en effet les tests sont finalement positifs chez la fillette décédée dimanche).
- Le 18, nouveau cas suspect chez un enfant originaire de l'est ; ce serait le 21ème cas de forme humaine pour le pays ; l'OMS n'a pas confirmé.
- Le 20 janvier, Cinq nouveaux cas d'enfants hospitalisés en urgence viennent d'ailleurs d'être signalés.
- Le 23, deux enfants atteints par le virus sont sortis hier guéris de l'hôpital d'Ankara et l'état d'un troisième, hospitalisé à Van, s'améliore.
- Ceci porte à 4 le nombre de décès dans ce pays et à 12 le nombre total de victimes depuis 2006 (tableau 5) [39].

2.2.2.3.2.1. b7) -Iraq :

- 30 janvier 2006, le ministère iraquien de la santé a confirmé le premier cas d'infection humaine par le virus H5N1 de la grippe aviaire. Il s'agissait d'une adolescente de 15 ans décédée le 17 janvier à la suite d'une pathologie respiratoire grave. Les symptômes étaient compatibles avec le diagnostic de la grippe aviaire à H5N1. Une confirmation préliminaire au laboratoire a été fournie par une unité de recherche médicale des forces navales des Etats-Unis, basée au Caire. Des symptômes sont apparus le 24 janvier chez l'oncle de la jeune fille, âgé de 39 ans, qui s'était occupé d'elle pendant sa maladie; lui aussi est décédé à la suite d'une pathologie respiratoire grave, le 27 janvier. Tous deux vivaient dans la ville de Raniya près de Souleimaniyé, au nord du pays, à proximité de la

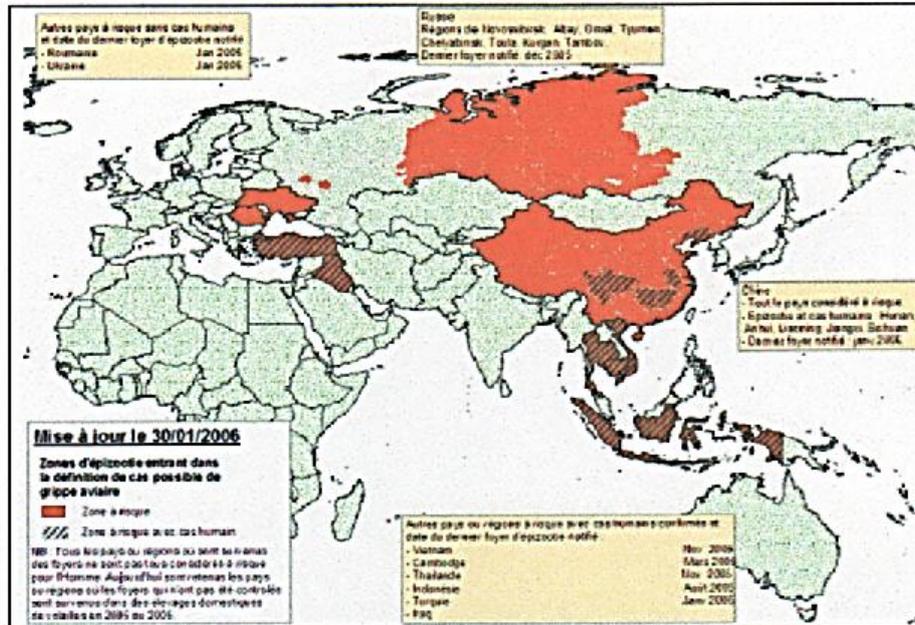
frontière turque. Il est avéré que l'adolescente a été en contact avec des oiseaux malades; l'enquête se poursuit concernant la source de l'infection de son oncle (tableau 5) [22].

Tableau 5 : récapitulatif des cas humain de grippe A (H5N1) confirmés biologiquement (PCR ou isolement viral) notifiés par l'OMS (janvier 2004 – 3 février 2006) (carte 28) [24].

	2003-2004		2005		2006		Total	
	cas	décès	cas	décès	cas	décès	cas	décès
Cambodge	0	0	4	4	0	0	4	4
Chine	0	0	8	5	2	2	10	7
Indonésie	0	0	16	11	3	3	19	14
Iraq	0	0	0	0	1	1	1	1
Thaïlande	17	12	5	2	0	0	22	14
Turquie	0	0	0	0	12	4	12	4
Vietnam	32	23	61	19	0	0	93	42
Total	49	35	94	41	18	10	161	86

L'Iraq est le septième pays à signaler des cas humains d'infection à H5N1 au cours de la flambée actuelle, le premier cas humain étant survenu au Vietnam en décembre 2003 [22].

Carte28 : zones d'épizootie entrant dans la définition de cas possible de grippe aviaire [23].



2.2.2.3.2.2)-Infection avec expression symptomatique grippale à virus

H9N2 et H7N7 :

Deux autres virus aviaires ont entraîné des maladies chez l'homme. Une flambée de grippe aviaire H7N7 hautement pathogène a démarré aux Pays-Bas en février 2003. Elle a provoqué deux mois plus tard la mort d'un vétérinaire (syndrome grippal) et s'est manifestée par une forme bénigne chez 83 personnes (conjonctivite) [8].

Des cas bénins de grippe aviaire H9N2 se sont produits chez des enfants de Hong Kong en 1999 (deux cas) et à la mi-décembre 2003 (un cas). H9N2 n'est pas hautement pathogène pour l'oiseau [8].

2.2.3)- exposition de l'homme au virus influenza A aviaire :

2.2.3.1)- Matières potentiellement virulentes et dose infectieuse pour

l'homme :

Les doses infectieuses de virus grippaux pour l'homme ne sont généralement pas connues pour des raisons liées aux difficultés d'obtention de données dans le cadre des infections naturelles et à la difficulté de réaliser des infections expérimentales chez l'homme [37].

2.2.3.1.1)- Sécrétions respiratoires et contenu digestif des oiseaux infectés :

Qui peuvent contenir un taux important de particules infectieuses [9]. Il y a aussi l'existence d'autres matières ou supports susceptibles d'être à l'origine de contaminations indirectes (tels que par exemple l'eau souillée par des déjections infectieuses) [37].

2.2.3.1.2)- Tissus et phanères dérivés d'animaux infectés :

Compte tenu de ce qui précède, les produits dérivés facilement souillés par les fientes, tels que les plumes, constituent une source potentiellement importante de virus influenza. En ce qui concerne les viandes, les virus influenza responsables de LPAI ne sont présents qu'au niveau digestif et/ou respiratoire chez les oiseaux infectés. Les tissus et carcasses obtenus par abattage de tels sujets ne sont donc pas contaminés en profondeur mais une contamination des viandes par souillure superficielle reste possible [37].

En revanche, les virus influenza responsables de l'HPAI sont pantropes et peuvent à ce titre être retrouvés sous une forme infectieuse dans différents tissus de l'organisme (tableau 6). Il importe cependant de noter que les volailles domestiques sensibles à l'HPAI développent rapidement des symptômes (jusqu'à 100 % de mortalité en 48 à 72 heures) [37].

Du fait des réglementations concernant l'inspection *ante mortem* des volailles et des mesures de lutte contre l'influenza aviaire, de tels sujets ne peuvent être acheminés à l'abattoir et il est donc difficile de détruire dans l'élevage après confirmation du diagnostic d'HPAI donc très improbable que des volailles sensibles contaminées par un virus influenza responsable d'HPAI donnent lieu à la production de viandes contaminées [37].

Il a par contre été montré que des virus influenza hautement pathogènes chez la dinde ou le poulet pouvaient infecter de façon inapparente une espèce naturellement résistante telle que le canard et diffuser de façon systémique chez ce dernier. L'éventualité d'un tel portage asymptomatique d'un virus influenza hautement pathogène chez des espèces domestiques résistantes élevées en zone d'épizootie a été évoquée comme une possible source de virus influenza à l'origine d'une épizootie d'HPAI survenue chez la dinde en Irlande en 1983 [37].

Il est à noter que la réfrigération ou congélation nécessaire à la conservation des viandes crues est favorable à la survie des virus influenza. Bien que le pH légèrement acide des viandes crues contribue à réduire le titre viral, il ne suffit pas à inactiver les virus influenza dans les viandes [37].

Le risque lié à la consommation alimentaire de viandes infectées est considéré comme négligeable. Les souches virales hautement pathogènes qui disséminent dans tout l'organisme, notamment au niveau des tissus musculaires, sont détruites très rapidement à des températures

supérieures à 60°C. Même dans l'éventualité d'une ingestion de viande crue, le virus serait détruit par le milieu acide de l'estomac. Les mêmes arguments sont valables pour la consommation des œufs [9].

Tableau 6 : Distribution des antigènes de différentes souches de virus influenza dans différents organes de poulet. Détection par immunohistochimie 2 à 10 jours après inoculation expérimentale par voie intratrachéale d'environ 104 doses létales pour l'embryon 50 % (DLE50) de virus responsable d'HPAI, et d'environ 105 DLE50 de virus responsables de LPAI à des poulets EOPS âgés de 4 semaines[37].

Organe ^a	Souche de virus influenza inoculée				
	A/Chicken/Pennsyl- vania/1370/83 H ₅ N ₂ (HPAI)	A/Chicken/Victoria/ 85 H ₇ N ₇ (HPAI)	A/Turkey/Ontario/77 32/86 H ₅ N ₂ (HPAI)	A/Chicken/Pennsyl- vania/21525/83 H ₅ N ₂ (LPAI)	A/Chicken/Alaba- ma/75 H ₅ N ₂ (LPAI)
Cerveau	12/15 ^b	9/15	2/15	0/14	0/15
Cœur	12/15	13/15	3/15	0/14	0/15
Rate	4/15	5/15	2/15	0/14	0/15
Pancréas	8/15	5/14	2/14	0/13	0/15
Muscle squelettique	7/15	4/15	1/15	0/14	0/15
Rein	13/15	7/14	2/14	0/14	0/15
Poumon	8/15	10/14	5/15	1/14	0/15
Trachée	4/15	1/15	0/15	2/13	0/15
Total	65/120	54/117	17/119	3/110	0/120

a : Absence de virus dans la bourse de fabricius, le thymus, l'intestin, la moelle osseuse, le foie et les amygdales caecales. Le proventricule et le gésier n'ont pas été testés.

b : Nombre de sujets positifs en immunohistochimie / nombre de sujets testés.

2.2.3.2)- Populations humaines potentiellement exposées :

On ne parlera ici que de populations humaines « potentiellement exposées » et non de « populations exposées ». La prévalence des infections à virus influenza chez les différentes populations humaines citées n'a qu'exceptionnellement été évaluée [37].

Les voies de contamination envisageables pour la transmission de virus influenza aviaires à l'homme (voie respiratoire si contact étroit et dose virale élevée, voie intraoculaire pour des contaminations ponctuelles et accidentelles). L'intensité de l'exposition potentielle chez les populations humaines sera appréciée en fonction de la fréquence des contacts, par ces voies de contamination, avec les matières virulentes [37].

2.2.3.2.1)- Populations humaines au contact d'oiseaux sauvages :

Concernant les populations humaines potentiellement exposées via les oiseaux sauvages, on peut citer :

- Le personnel des instituts et organisations impliqués dans l'étude de la faune sauvage, particulièrement le personnel amené à manipuler du gibier d'eau (ansériformes, charadriiformes) ou à fréquenter les zones de rassemblement hivernal de ces espèces.
- Les chasseurs.
- Le public fréquentant les réserves naturelles.

Les deux premières catégories de population pourraient être placées au contact direct de certaines espèces aviaires susceptibles d'excréter de fortes concentrations virales et semblent donc potentiellement plus exposées que la troisième catégorie, tant aux contaminations respiratoires qu'accidentelles. Cependant, à ce jour, aucun cas humain d'infection par un influenza virus aviaire avec manifestations cliniques n'a été décrit consécutivement à la manipulation d'oiseaux sauvages [41].

2.2.3.2.2)- Populations humaines au contact d'oiseaux d'ornement :

Concernant les populations humaines potentiellement exposées via les oiseaux d'ornement, on peut citer :

- Les éleveurs et leurs familles
- Les personnes impliquées dans le commerce des espèces d'ornement
- Le personnel et les visiteurs des expositions avicoles ou des parcs maintenant en captivité des espèces aviaires [41].

Le seul cas rapporté de transmission d'un virus influenza aviaire à partir d'oiseaux d'ornement concerne une anglaise de 43 ans, qui se serait accidentellement inoculée par voie intraoculaire avec un fragment de paille, au cours d'opérations de nettoyage d'une volière occupée par des canards ayant des contacts avec des oiseaux sauvages [37].

L'exposition potentielle des catégories de population mentionnées ci-dessus devrait logiquement être augmentée d'une part lorsque les contacts ont lieu avec de larges rassemblement d'oiseaux d'âges ou d'origines divers (ayant le cas échéant des contacts avec des oiseaux sauvages comme ce peut être le cas dans certains parcs) et d'autre part lorsque les contacts sont prolongés et en atmosphère confinée. On peut donc estimer que les visiteurs occasionnels constituent la catégorie la moins exposée, par opposition avec les éleveurs, commerçants ou professionnels des expositions avicoles et parcs ornithologiques [41].

2.2.3.2.3) Populations humaines au contact d'oiseaux d'élevage :

Concernant les populations humaines exposées aux virus influenza aviaires via les oiseaux domestiques, le tableau (7) présente un essai d'estimation de leur exposition relative selon l'activité professionnelle. Le tableau est à interpréter de façon comparative (c'est-à-dire

que l'intensité de l'exposition potentielle des populations est évaluée en les comparant les unes par rapport aux autres), les données actuelles ne permettant pas de quantifier les infections humaines dues aux influenza virus aviaires. Dans l'étude des populations humaines potentiellement exposées, il convient de distinguer les situations épidémiologiques suivantes :

Absence d'épizootie d'influenza aviaire : l'épidémiologie est marquée par la possible circulation dans les populations avicoles domestiques de sous types viraux variés, sans qu'une souche soit très largement répandue. L'exposition potentielle des populations humaines est liée à la fréquence de leur contacts avec les oiseaux domestiques, et à l'intensité de leur exposition aux matières potentiellement virulentes. On peut considérer qu'il s'agit d'une exposition modérée à des virus variés des catégories professionnelles habituellement exposées [37].

Epizootie d'influenza aviaire : la situation est caractérisée par une large diffusion au sein des élevages d'une souche virale particulière de virus influenza aviaire, qu'elle soit responsable d'influenza aviaire hautement pathogène (HPAI) ou non (LPAI)[37].

En cas d'HPAI, le transport des animaux hors de l'exploitation est interdit, les mouvements d'animaux autour de l'élevage sont stoppés, les intervenants extérieurs à l'exploitation sont interdits d'entrée dans l'élevage, sauf si leur intervention est liée avec la gestion du cas (prélèvements en cas de suspicion, destruction sur place des animaux et désinfection des locaux après confirmation). L'exposition potentielle de certaines catégories de population paraît logiquement réduite par rapport à la période « normale », puisque ces catégories de population n'ont plus accès aux animaux qui sont consignés (ex : personnel de ramassage, d'insémination artificielle, techniciens d'élevage, personnel d'abattage). De nouvelles catégories de population apparaissent en revanche concernées (personnel réalisant l'abattage d'urgence) [37].

Lors d'une épizootie de LPAI, la situation est clairement différente puisqu'aucune mesure de contrôle n'est réglementairement exigée (ceci bien que la tendance actuelle consiste à appliquer les mêmes mesures de contrôle à tous les virus de sous types H5 et H7, qu'ils soient ou non hautement pathogènes) : les catégories de populations potentiellement exposées en situation normale voient leur exposition potentielle augmentée, du fait du possible traitement selon les procédures normales de grandes quantités d'animaux massivement excréteurs[37].

Que l'épizootie soit HPAI ou LPAI, il faut noter que l'exposition, pour massive qu'elle soit, ne concerne qu'une souche particulière de virus influenza. Les informations concernant le risque de transmission à l'homme des virus aviaires qui ont pu être obtenues à l'occasion

d'épizooties d'influenza aviaire antérieures ne sont donc que de peu d'utilité, puisque les propriétés des souches virales en cause sont susceptibles de changer selon la composition génétique de l'influenzavirus en cause. Une exposition à de multiples souches virales augmente donc le risque que le sujet exposé rencontre une souche capable d'infecter l'homme [37].

Tableau 7 : Importance de l'émission de matières virulentes et intensité de l'exposition des professionnels avicoles (volailles de rente) à ces matières, suivant les différentes situations épidémiologiques et l'activité professionnelle [37].

La note 0 à 3 indique une émission croissante de matières potentiellement virulentes ou une exposition croissante à celles-ci, d'où l'on peut inférer un risque croissant d'infection par les virus influenza aviaires parmi les populations de travailleurs avicoles.

0 = absence d'exposition, 1 = exposition potentielle faible, 2 = exposition potentielle moyenne, 3 = exposition potentielle forte.

La prévalence des infections à virus influenza aviaires étant inconnue chez les professionnels avicoles, il n'est pas possible de préciser quelle fréquence d'infection humaine est entraînée par une exposition notée 3.

a : unité considérée = l'élevage, b : circulation virale en l'absence de clinique, c : en supposant la mise en place de mesures de contrôle destinées à prévenir la diffusion du virus, en l'absence de telles mesures, se reporter à la colonne « autres », d : 0 car en cas de signes cliniques le commerçant ne doit pas pouvoir s'approvisionner dans l'élevage infecté, à 3 au cas où il s'approvisionnerait au cours de l'incubation ou en infraction avec la réglementation.

	Epizooties		Cas ponctuels ^a			Portage ^b
	HPAI	LPAI		H5 ou H7 ^c	Autres	
		H5 ou H7	Autres			
Emission de matières virulentes	3	3	3	3	3	1 à 3 selon la prévalence
Éleveurs et leur famille	3	3	3	3	3	1 à 3
Techniciens et Vétérinaires Avicoles	2	2	2	2	2	1
Équipes d'intervention et de ramassage	0	0 ^e	1 à 3	0	2	1 à 2
Équarisseurs	0-1 si réglementation appliquée	0-1	1	0	1	0
Personnel abattoir (début de chaîne)	0	0 ^c	0 à 2 suivant mesures de contrôle	0	0 à 1	? selon la prévalence
Personnel réalisant l'abattage d'urgence	2	2	0	2	0	0
Personnel de livraison et de transport des volailles	0	0 ^c	0 à 2 Suivant mesures de contrôle	0	0 à 1	1 à 2 selon la prévalence
Personnel technique des laboratoires de diagnostic et de recherche vétérinaires (autopsie, prélèvements, expérimentation)	3	2	Car non présent dans tous les organes	2	2	1 à 2 selon précautions
Commerçants en volailles vivantes et de rente	0	0 ^e	2	0-3 ^d	0 à 1	1 selon la prévalence

E x p o s i t i o n

3.1)-Etude clinique chez l'animal (les oiseaux):

3.1.1)- Incubation :

- 24-48 heures (à 1 semaine) [38].
- Avec un maximum de 21 jours [2].
- Le phénomène est plus rare dans la nature et mal compris chez les oiseaux porteurs asymptomatiques [25].

3.1.2)- Symptômes :

Toutes les espèces de volailles (poulet, dinde, canard, oie, pintade, faisán, perdrix, caille, autruches et autres ratites) sont susceptibles d'être infectées par les influenza virus de type A. L'infection de ces volailles par ces virus peut être inapparente mais elle peut aussi provoquer un tableau clinique (indifférenciable de celui de la maladie de newcastle) dont la gravité dépend des caractéristiques de la souche virale (la virulence du virus).

- ✓ De l'espèce infectée (les palmipèdes étant très peu sensibles cliniquement, alors que les dindes sont les plus sensibles).
- ✓ De l'âge.
- ✓ Des infections intercurrentes [37] :
 - Par des virus tels que celui de la maladie de newcastle, des bactéries (E.coli, Pasteurella, Staphylocoques) ou des mycoplasmes [48].
 - Une déficience du système immunitaire de l'hôte, notamment suite à une infection par le virus de la maladie de gumboro, de l'anémie infectieuse ou de la réticuloendothéliose [48].
- ✓ Et des facteurs d'environnement tels que [37]:
 - La mise en place de troupeaux particulièrement importants de volailles et une densité d'élevage trop élevée peuvent engendrer une contamination continue par des virus influenza [48].
 - Les stress dus à l'environnement et notamment les changements brutaux de température et d'humidité [48].

Selon les paramètres précités, les formes cliniques suivantes peuvent être observées :

3.1.2.1)- Formes graves d'évolution aiguë ou suraiguë (peste aviaire) (influenza très pathogène):

- ✓ L'animal peut présenter un plumage hirsute et une activité réduite (fig26).

- ✓ Il mange moins ou ne mange plus du tout.
- ✓ Il présente une fièvre élevée.
- ✓ Des symptômes respiratoires :
 - ❖ Détresse respiratoire (l'animal respire mal, il garde le bec ouvert).
 - ❖ Eternuements.
 - ❖ Toux.
 - ❖ Ecoulements des yeux et du bec [7].
 - ❖ Râles [38].
- ✓ Oedèmes (gonflements des tissus, froids au toucher) à la tête (fig24, 25 et 28), au cou, à la crête, aux barbillons (fig25) et aux pattes (fig 29) ou cyanose (=aspect bleu violacé de la peau et des muqueuses suite à une mauvaise oxygénation du sang) de la crête (fig23) et des barbillons peuvent apparaître. On peut aussi y trouver hémorragie et nécrose (fig 27).
- ✓ De même, des troubles du système nerveux central (=cerveaux et moelle épinière) (posture anormale de la tête, démarche non coordonnée, paralysie des ailes, torticolis...).
- ✓ Une diarrhée liquide de couleur verdâtre, pouvant contenir des bouts de muqueuse intestinale peuvent aussi survenir.
- ✓ On observe une chute de la ponte, les coquilles sont fines, voire inexistantes (fig 23).
- ✓ Une mortalité élevée (jusqu'à 100%) est un signe alarmant bien évidemment [7].
- ✓ Chez certains oiseaux, principalement les plus jeunes, mort soudaine sans signes cliniques prémonitoires [48].

Remarque :

Chez les palmipèdes, les signes cliniques, dominés par les signes nerveux, sont plus inconstants et plus lents à apparaître. Il faut parfois attendre plus d'une semaine avant d'observer les premiers signes cliniques et/ou les mortalités. Les souches de virus H5N1 actuelles provoquent des mortalités chez les canards alors que les infections par virus influenza sont normalement asymptomatiques chez ces animaux réservoirs. Les signes cliniques sont donc très variables selon l'espèce [54].

Figure 23 : oeufs déformés à la coquille fine voire inexistante et crête cyanosée poule infectée crête poule saine [7].



Figure 24 : œdème de la face [52].



Figure 25 : congestion et œdème de la tête et barbillons [52].



Figure 26 : comportement et un plumage hirsute [26].



Figure 27 : hémorragies et nécroses sur la crête et aux barbillons [26].



Figure 28 : oedème à la tête [26].



Figure 29 : des oedèmes remplis d'eau et des symptômes d'hématomes sanguins peuvent se manifester aux extrémités [26].



3.1.2.2)- Formes subaiguës (influenza modérément pathogène):

- ✓ Atteinte de l'état général.
- ✓ Symptômes respiratoires (gonflement des sinus orbitaires, dyspnée, toux).
- ✓ Chutes de ponte.
- ✓ La mortalité peut être élevée. Dans certaines circonstances, le taux peut atteindre 50 à 70 [38].

3.1.2.3)- Formes frustes (influenza peu pathogène):

De légers symptômes respiratoires sont associés à des problèmes de ponte tels que chute de ponte, œufs décolorés et déformés [37].

3.1.2.4)- Formes asymptomatiques :

Très fréquentes avec les souches virales très faiblement pathogènes ou apathogènes [37].

Lors de l'infection expérimentale pratiquée au laboratoire, on classe aisément les virus influenza en deux groupes. Les virus isolés de volailles atteintes de formes cliniques d'influenza très pathogène (groupe a) sont tous très virulents tandis que ceux isolés de formes cliniques moins graves (groupes b et c) ne sont pas pathogènes dans les conditions du laboratoire [48].

Cette observation permet de poser l'hypothèse que les cas cliniques d'influenza modérément pathogène proviennent de l'infection des volailles par des souches peu virulentes d'influenza, la maladie résultant alors d'une infection concomitante par d'autres agents pathogènes ou de conditions d'élevage défavorables [48].

3.2)-Etude clinique chez l'homme :

3.2.1)- Grippe commune :

Après une courte incubation de 1 à 2 jours, la grippe classique débute brutalement. Contrairement aux autres infections respiratoires virales aiguës, les symptômes généraux précèdent les symptômes locaux. Ainsi, le début de la maladie se caractérise par :

- Une fièvre supérieure à 38°C.
- Accompagnée de myalgies, arthralgies, céphalées.
- Très rapidement, l'atteinte respiratoire se manifeste, le plus souvent sous la forme d'une pharyngite.
- L'infection grippale gagne ensuite de proche en proche l'appareil respiratoire plus profond.

La toux apparaît et reflète la bronchite aiguë provoquée par le virus grippal. Pendant ce temps, la fièvre, après s'être maintenue élevée, baisse transitoirement vers le quatrième jour, remonte entre le cinquième et le sixième jour pour ensuite diminuer définitivement. La courbe de température dessine ainsi ce que l'on appelle le V grippal. L'évolution est en général très favorable et seules demeurent une asthénie et une toux qui peuvent durer plusieurs semaines [37].

3.2.2)- Complications de la grippe :

Ces complications sont dues au virus lui-même et/ou aux surinfections bactériennes. En période d'épidémie, les gripes compliquées touchent principalement les personnes âgées et les personnes atteintes de pathologie chronique respiratoire, cardiaque, rénale, métabolique ou immunologique quel que soit l'âge. Les populations à risque lors d'une pandémie (population par classe d'âge...) peuvent être différentes et varier des populations à risque lors d'une épidémie.

Les complications les plus fréquentes sont [1] :

3.2.2.1)-L'otite moyenne aiguë :

Qui se retrouve très fréquemment chez les enfants jeunes [1].

3.2.2.2)-La bronchite aiguë :

Qui s'observe dans environ 30% des cas et des pharyngites et des laryngotrachéites essentiellement chez les enfants [1].

3.2.2.3)-Complications pulmonaires :

Les complications de la grippe sont principalement pulmonaires :

3.2.2.3.1)-La pneumopathie bactérienne secondaire :

Liée à la surinfection bactérienne des lésions dues au virus est la plus fréquente ; les germes les plus souvent isolés sont les *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. La pneumopathie bactérienne survient plus fréquemment chez les personnes âgées et chez les personnes atteintes de maladies chroniques cardiaques et pulmonaires [37].

3.2.2.3.2)-La pneumopathie grippale virale primitive :

Est une complication peu fréquente qui peut évoluer vers un pronostic sévère qui dépend, en partie, de la virulence de la souche virale. Elle sévit surtout lors des pandémies. Elle aboutit, dans les cas graves, à une insuffisance respiratoire aiguë et mortelle en quelques jours. La pneumopathie virale primitive atteint, en particulier, des sujets présentant une maladie cardiaque, principalement une sténose mitrale, des adultes jeunes, sans antécédent pathologique (beaucoup de décès de jeunes adultes lors de la *grippe espagnole* de 1918-1919). La grossesse peut augmenter le risque de développement d'une pneumopathie virale primaire comme cela a été décrit lors des pandémies de 1918 et 1957[37].

3.2.2.3.3)-Les pneumopathies mixtes virales et bactériennes :

Surviennent surtout chez les patients ayant une maladie cardiaque ou pulmonaire [37].

3.2.2.4)-Complications cardiaques :

Lors des épidémies, des troubles du rythme cardiaque sont assez fréquents (entre 30 et 80 %). Ces anomalies peuvent être transitoires ou persister. Au cours des pandémies antérieures, des anomalies cardiaques ont été observées. Lors de la pandémie de 1889-1890 une augmentation du nombre de décès d'origine cardiovasculaire avait été observée. Lors de la pandémie de 1918 des cas de myocardite et de péricardite ont été rapportés, cependant peu de cas similaires ont été observés depuis [1].

3.2.2.5)-Complications du système nerveux central :

Des atteintes du système nerveux central ont été parfois rapportées au cours d'une grippe : convulsions, troubles de la conscience, syndrome de Guillain-Barré, myélite et encéphalite [1].

3.2.2.6)-Le syndrome de Reye :

(Encéphalopathie avec dégénérescence graisseuse du foie) est une complication sévère plus particulièrement de la grippe à virus B, survenant chez les enfants entre 2 et 16 ans [2].

3.2.2.7)- Aggravation des maladies chroniques sous jacentes :

En dehors des complications la grippe peut s'accompagner, chez les sujets âgés et les sujets à risque, d'une aggravation de la pathologie chronique sous jacente (cardiaque, pulmonaire, métabolique, rénale...) [1].

3.2.3)- Forme humaine de l'infection par influenza H5N1:3.2.3.1)-Population à risque :

- Ages médians des cas rapportés : 9 à 22 ans.
- Ages extrêmes des cas rapportés : 1 à 60 ans.
- Enfants et adultes jeunes sains peuvent être atteints [6].

3.2.3.2)-Incubation :

- Incubations médianes des cas rapportés : 2 à 5 jours.
- Limites supérieures d'incubation des cas rapportés : 8 à 17 jours [6].

3.2.3.3)-Symptômes initiaux :

- Fièvre quasi constante souvent élevée (39° ou plus) (94-100% des cas).
- Avec ou sans céphalées, avec ou sans myalgies (30-50% des cas).
- Symptômes d'atteinte des voies aériennes inférieures très fréquents, notamment la toux (67-100% des cas).
- Symptômes d'atteinte des voies aériennes supérieures non constants (50-60%des cas).
- Absence habituelle de conjonctivite.
- Symptômes digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée aqueuse) assez fréquents (30-50% des cas) pouvant être prédominants et précéder les symptômes respiratoires [6].

3.2.3.4)-Tableau constitué :

- Hospitalisation dans des délais médians de 3 à 8 jours
- Développement quasi constant d'un tableau clinique et radiologique de pneumonie dans les cas rapportés :
 - Dyspnée / tachypnée.
 - Expectoration parfois hémoptoïque.
 - Râles crépitants diffus ou localisés [6].

3.2.3.4.1)-Radiologie :

- Apparition d'opacités observée dans un délai médian de 7 jours (3-17jours).
- Opacité(s) alvéolaire(s) et/ou interstitielle(s).

- Opacité(s) localisée(s) ou diffuse(s).
- Opacité(s) unique ou multiples.
- Absence habituelle d'atteinte pleurale.
- Condensation avec bronchogramme aérien possible [6].

3.2.3.4.2)-Biologie :

- Leucopénie et surtout lymphopénie (>50% des cas).
- Thrombopénie modérée (>50% des cas).
- Elévation modérée des transaminases (>50% des cas) [6].

3.2.3.5)-Evolution :

- Progression fréquente, dans un délai moyen de 6 jours (4-13 jours) vers une insuffisance respiratoire aigue et un syndrome de détresse respiratoire aigue (les enquêtes microbiologiques sont en faveur d'une atteinte virale extensive sans surinfection bactérienne).
- Association possible avec une défaillance multiviscérale, rénale voire hémodynamique.
- Possibilité d'hémorragie intra alvéolaire, de pneumothorax, de sepsis (sans documentation bactériologique) de pancytopénie, de syndrome de Reye, de pneumonie nosocomiale [6].

3.2.3.6)-Mortalité :

- Très élevée (51% des cas) ; peut être surévaluée (calculée sur les seuls cas hospitalisés et diagnostiqués).
- Survenant dans des délais médians de 9 à 10 jours (6-30 jours).
- Causée par l'insuffisance respiratoire aigue.
- Plus élevée chez l'enfant [6].

4.1)-Lésions engendrées chez l'animal (les oiseaux) :

L'aspect lésionnel est variable et dépend de la virulence de la souche virale infectante. Les lésions suivantes sont observées pour les trois formes cliniques précédemment décrites [48]:

4.1.1)-Forme aiguë ou suraiguë (influenza très pathogène):

Chez les poulets :

- Les lésions peuvent être absentes en cas de mort subite.
- Congestion sévère de l'appareil musculaire.
- Déshydratation.
- Oedème sous-cutané de la tête et du cou.
- Oedème sous mandibulaire (fig35).
- Écoulement par le nez et le bec.
- Ecchymoses sur la crête et les barbillons (fig30).
- Congestion sévère de la conjonctive, s'accompagnant parfois de pétéchies.
- Exsudats muqueux importants dans la lumière trachéale ou trachéite hémorragique sévère (fig30, 34 et 37).
- Pétéchies à la face interne du sternum, sur les séreuses et les tissus adipeux de l'abdomen (fig 36), sur les surfaces séreuses et dans la cavité splanchnique (fig30) [3].
- La péricardite exsudative [44].
- Congestion rénale sévère, parfois accompagnée de dépôts d'urates dans les tubules.
- Sévère typhlite (fig30).
- Hémorragies et dégénérescence des ovaires (fig32).
- Hémorragies de la surface muqueuse de l'estomac glandulaire, notamment à la jonction avec le gésier.
- Hémorragie de la muqueuse du proventricule (fig33).
- Hémorragies et érosions de la muqueuse du gésier.
- Hémorragie hépatique (fig 31).
- Foyers hémorragiques sur les tissus lymphoïdes de la muqueuse intestinale (fig 30).

Les lésions observées *chez les dindons* sont similaires à celles des poulets mais ne sont pas toujours aussi marquées. Les canards infectés par des souches hautement pathogènes et excréant des virus ne présentent parfois aucun signe clinique ni aucune lésion [3].

Figure 30 : photos de volailles atteintes de peste aviaire [44].



Ecchymoses sur la crête
et les barbillons



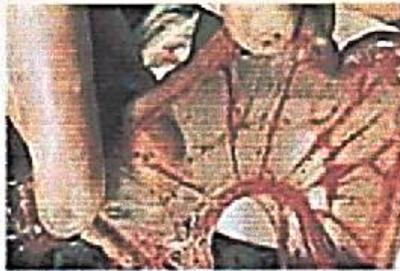
Trachéite hémorragique



Nombreuses pétéchie et
zones hémorragiques
dans la graisse viscérale



Sévère typhlité
(inflammation des caeca)
hémorragique



Hémorragie des intestins

Figure 31 : hémorragie hépatique et pétéchies des tissus adipeux [52].

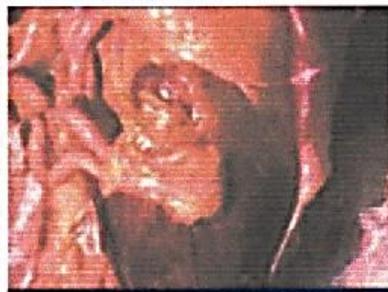


Figure 32: hémorragie ovarienne [52].



Figure 33: hémorragie de la muqueuse du proventricule [52].



Figure 34: hémorragie trachéale [52].



Figure 35: oedème sous mandibulaire [52].



Figure 36: pétéchies des tissus adipeux et des séreuses abdominales [52].



Figure 37: trachée fixée au formol [52].



4.1.2)-Forme subaiguë (influenza modérément pathogène):

- Lésions congestives, hémorragiques, transsudatives et nécrotiques d'importance variable et résultant de la destruction de vaisseaux sanguins sont observées dans divers organes.
- Des exsudats fibrineux sont observés dans les sacs aériens, dans le péricarde, la cavité péritonéale et l'oviducte.
- Chez les canards et la dinde, on remarque souvent de la sinusite. Des petits foyers de nécrose sont couramment observés au niveau de la peau, de la crête et des barbillons ou du foie, des reins, de la rate et des poumons [48].

4.1.3)- Forme fruste (influenza peu pathogène):

On remarque une inflammation légère à modérée des voies respiratoires (sinus, trachée, sacs aériens) et de la conjonctivite. Chez les poules pondeuses, l'ovaire et l'oviducte sont souvent impliqués [48]

4.2)-Lésions engendrées chez l'homme (H5N1):

- Infection des pneumocytes II par le virus.
- Dommage alvéolaire diffus (tel qu'observée dans la grippe grave) avec :
 - Exsudat fibrineux.
 - Alvéolite hémorragique.
 - Membranes hyalines.
 - Infiltration interstitielle lymphocytaire.
 - Prolifération fibroblastique.
- Hémophagocytose.
- Déplétion lymphoïde dans la rate et les organes lymphoïdes [6].

5.1)- Le diagnostic chez l'animal :

5.1.1)-Le diagnostic épidémiologique-clinique :

Idem maladie de newcastle, dont l'influenza est cliniquement indifférentiable. Les investigations épidémiologiques, cliniques et lésionnels aboutissent à une suspicion de « peste aviaire » au sens large du terme, le recours aux examens de laboratoire permettant de confirmer la suspicion en faveur de la maladie de newcastle ou de l'influenza. L'évolution de la maladie dans un effectif vacciné contre la maladie de newcastle ou chez des palmipèdes habituellement peu sensibles à la maladie de newcastle sont en faveur de l'influenza.

L'observation de chutes de pontes associées à des troubles respiratoires chez la dinde doivent susciter une suspicion d'influenza [38].

5.1.2)-Diagnostic différentiel :

- Forme aiguë du choléra aviaire.
- Newcastle.
- Bronchite infectieuse.
- Laryngotrachéite infectieuse.
- Paramyxovirus type-1.
- Infections bactériennes ou fongiques atteignant le système respiratoire ou reproducteur (forme aiguë du choléra aviaire).
- Coup de chaleur.
- Intoxications [47].

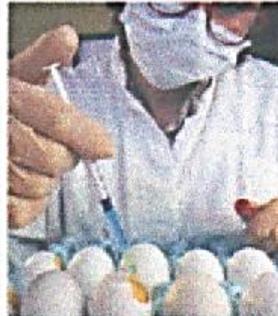
5.1.3)- Diagnostic expérimental :

Le diagnostic doit toujours être confirmé par l'isolement et la caractérisation du virus. Tous les virus influenza hémagglutinent les globules rouges de volaille et la plupart se multiplient facilement dans la cavité allantoïde d'oeufs embryonnés [48].

5.1.3.1)-Isolement viral :

Les virus influenza sont isolés par inoculation, dans la cavité allantoïde d'oeufs EOPS embryonnés âgés de 9 à 11 jours (fig38), de différents prélèvements tels que fèces (contenu intestinal), trachée, poumons, sacs aériens, rate, cerveau, foie, coeur et sang prélevés chez les volailles mortes. Chez les volailles vivantes, des écouvillonnages de cloaque et de trachée sont 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.

Figure 38 : représentant la technique d'isolement du virus influenza par inoculation dans la cavité allantoïde d'œufs [45].



ovoculture

Bien que l'inoculation dans la cavité allantoïde permette 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 l'allantoïde[48].

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

5.1.3.1.1)- 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 [48].

5.1.3.1.2) -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[48].

5.1.3.1.3) Double diffusion en milieu gélosé :

Tous les virus influenza aviaires 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 antinucléocapside de référence selon la méthode de Beard [48].

5.1.3.1.4)- 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 [48].

5.1.3.1.5)- RT-PCR ou rétrotranscription- polymérisation en chaîne:

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.

La RT-PCR pratiquée directement sur les organes suspects est un test diagnostique rapide (quelques heures) qui peut renforcer une suspicion (signes cliniques, mortalités) mais doit être confirmé par l'isolement viral. Le virus doit ensuite être typé comme H5 ou 7 et sa virulence déterminée (soit par inoculation à des poulets (IPIV), soit par séquençage du site de clivage de la protéine H (résidus basiques) [48].

5.1.3.1.6)- 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 gélosé. L'utilisation d'antisérums H5 ou H7 dans des tests d'inhibition de l'hémagglutination permet une identification rapide des sous-types potentiellement pathogènes [48].

5.1.3.2)-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".

5.1.3.2.1) Tests in vivo:

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

5.1.3.2.2) 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.

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 [48].

5.1.3.3)-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 virales ont utilisés principalement dans le but de procéder à des enquêtes épizootologiques 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 [48].

5.2)-Le diagnostic de la grippe aviaire chez l'homme :

5.2.1)-Diagnostic épidémio- clinique :

Quand évoquer la grippe aviaire :

- ❖ Suspicion aisée chez les patients
 - Présentant une atteinte respiratoire sévère.
 - Exposés à des volatiles.
 - Dans un pays où sévit la grippe aviaire.
- ❖ Suspicion moins évidente chez les patients :
 - Vus à un stade précoce (symptômes initiaux non spécifiques).
 - Chez lesquels la diarrhée et /ou des troubles de conscience sont les symptômes dominants.
 - Dans un pays où la grippe aviaire est rare ou inconnue.
 - Recommandations OMS (tableau 8).

Tableau 8: Expositions à risque pour la grippe aviaire

1/ Dans les pays ou territoires où le virus de la grippe aviaire a été identifié comme cause de maladie chez l'homme ou l'animal depuis le 1er octobre 2003

Existence dans les 7 à 14 jours avant le début des symptômes :

- D'un contact (1 mètre) avec des volatiles (volaille morte ou vivante, oiseaux sauvages, canards domestiques).
- Et/ou d'une exposition dans un lieu dans lequel des volailles étaient confinées ou avaient été confinées dans les 6 semaines précédentes.
- Et/ou d'un contact familial (1 mètre) et non protégé avec une personne souffrant d'atteinte respiratoire aiguë non identifiée ayant évolué vers une pneumonie sévère ou la mort.
- Et/ou d'une exposition professionnelle (volailles vivantes ou récemment tuées ; marché ou trafic d'oiseaux ; travailleur de santé ou de laboratoire).

2/ Dans les pays ou territoires où le virus de la grippe aviaire n'a pas encore été identifié comme cause de maladie chez l'homme ou l'animal

Existence dans les 7 à 14 jours avant le début des symptômes :

- D'un contact étroit avec un voyageur malade en provenance d'un pays ou territoire où la grippe aviaire sévit.
- D'un voyage dans un pays ou territoire où la grippe aviaire sévit.
- D'une des expositions à risque mentionnées au 1/ ajoutée à des rumeurs de décès de volailles domestiques.

5.2.2)-Diagnostic biologique :

5.2.2.1)-Le diagnostic virologique :

Il repose sur la mise en évidence du virus grippal, ou la détection de ses antigènes sur des prélèvements par écouvillonnage nasopharyngé ou aspiration nasale :

- *L'immunofluorescence* directe ou indirecte est la technique la plus utilisée dans les laboratoires de virologie. On lui préfère cependant, *les tests immunoenzymatiques* comme l'*ELISA* qui ont une sensibilité équivalente à l'immunofluorescence, mais sont plus faciles à mettre en œuvre, et moins subjectifs dans l'interprétation. Les résultats sont disponibles en deux à quatre heures, mais ne permettent pas une caractérisation antigénique.

- Plus récemment, les techniques d'amplification génique après transcription inverse (*RT-PCR*) permettent de détecter le génome viral avec d'excellentes spécificité et sensibilité. Le typage et le sous-typage des prélèvements est possible].
- *L'isolement du virus sur culture cellulaire* reste la méthode de référence, car elle permet d'identifier le sous-type viral et d'étudier la variabilité génétique et antigénique de la souche isolée, de mettre en évidence les nouvelles souches. La procédure est l'inoculation sur œufs de poule embryonnés de quelques jours. Les résultats sont disponibles au bout de quatre jours environ [9].

5.2.2.2)-Diagnostic sérologique :

Est sans intérêt en pratique clinique ; il est utile a posteriori dans les enquêtes épidémiologiques [9].

5.2.2.3)- Analyse du sang :

Les analyses de sang montrent une baisse du nombre d'une variété de globules blancs : les lymphocytes (lymphopénie). Cette lymphopénie n'est pas toujours retrouvée (voir 3.2.3.4.2) [11].

5.2.3)-Diagnostic complémentaire :

La radiographie, pratiquée habituellement au cours de la grippe, ne montre pas d'image particulière en dehors de la présence de foyers de condensation (modifications du tissu pulmonaire apparaissant sous forme de taches plus ou moins importantes mais non spécifiques de cette maladie). Par contre, l'aggravation rapide de l'atteinte pulmonaire visible sur les radiographies, au cours de l'hospitalisation, est en faveur du diagnostic de grippe aviaire (voir 3.2.3.4.1) [11].

6)-Le traitement chez l'homme :

6.1)- Traitement étiologique :

On dispose actuellement de deux types d'antiviraux qui agissent à des stades différents de la réplication virale et d'efficacité liée à la précocité d'institution. Elles peuvent être utilisées en traitement curatif, et l'une d'elle en traitement préventif :

- ❖ Les inhibiteurs de la protéine virale M2.
- ❖ Les inhibiteurs de la neuraminidase.

Les inhibiteurs de la protéine virale M2, deux molécules sont disponibles : l'amantadine et la rimantadine ; elles sont actives sur les influenza virus A, mais présentent une mauvaise tolérance rénale, hépatique et neurologique [9].

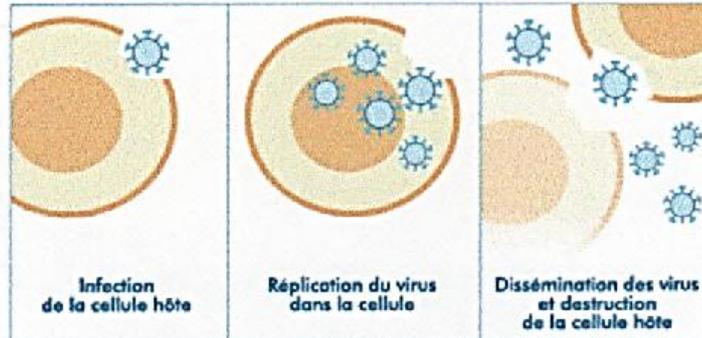
Aujourd'hui les virus de la grippe de souche A sont majoritairement devenus résistants à l'amantadine et à la rimantadine. Ce qui rendrait ces médicaments inefficaces en cas de pandémie[36]. Cependant le potentiel de ces médicaments a été considérablement réduit quand on a découvert que la Chine avait administré l'amantadine aux volailles avec les encouragements et le support du gouvernement depuis le début des années 1990, en dépit de règles internationales de gestion des stocks de sécurité ; il s'en est suivi que la souche virale circulant maintenant dans le Sud-Est asiatique est largement immunisée au traitement et, de ce fait, significativement plus dangereuse pour les humains [31].

Mais depuis quelques années, on a découvert une nouvelle classe de médicaments capables d'agir sur les différents virus grippaux, dont le tant redouté A/H5N1. Après avoir infecté la cellule et s'y être multiplié, les virus grippaux se détachent de la cellule pour aller en infecter d'autres grâce à une protéine appelée neuraminidase.

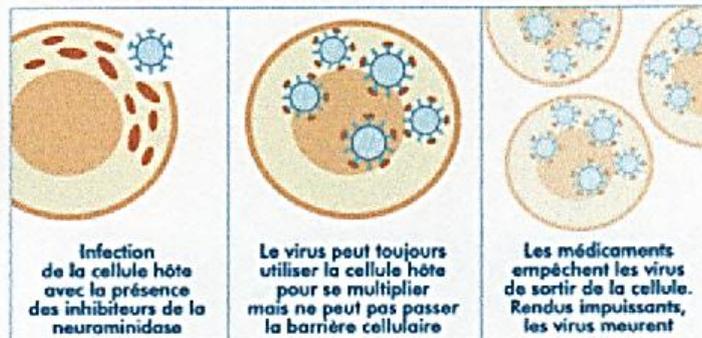
Les inhibiteurs de la neuraminidase : (zanamivir - Relenza ® - et oseltamivir - Tamiflu ®) (fig39) vont empêcher le virus de se propager. Cela permet de limiter considérablement les symptômes de la grippe mais aussi sa durée et ses complications [36].

Figure 39 : représentant la fonction des inhibiteurs de la neuraminidase [36].

Comment le virus grippal se diffuse dans l'organisme



Comment la dissémination du virus grippal est ralentie



Rappelons enfin que les antibiotiques sont inactifs sur les virus, et ne sont utilisés qu'en cas de surinfection bactérienne.

En cas de pandémie, l'oseltamivir (**Tamiflu**®) et le zanamivir (**Relenza**®) seraient de la plus grande utilité. Pour être efficaces, ces antiviraux doivent être pris très précocement, c'est-à-dire dès les premiers symptômes de la maladie. Les études montrent qu'un gain de 12 heures dans la prise du médicament réduit de 24 heures la maladie. Dans tous les cas, il faut prendre le médicament dans les 48 heures qui suivent les premiers symptômes [36].

L'oseltamivir oral et le zanamivir inhalé se sont révélés actifs in vitro et dans les modèles animaux. Seul l'oseltamivir a été utilisé chez l'homme :

- Dans les formes mineures, vues précocement, l'oseltamivir est toujours préconisé à la dose de 75mg x 2/jour sur 5 jours chez l'adulte
- Dans les formes sévères, la dose d'oseltamivir devrait être augmentée à 150mg x 2/jour sur une durée de 7 à 10 jours.
- Si la résistance à l'oseltamivir se développait il faudrait se tourner vers le zanamivir [6].

6.2)-Traitement symptomatique :

- Oxygénothérapie.
- Ventilation assistée.
- Autres suppléances vitales [6].

6.3)-Traitement étiopathogénique :

- Corticoïdes et antibiothérapie à large spectre d'efficacité et d'innocuité discutées [6].

7.1)-Sur le plan animal :

7.1.1)-La prophylaxie sanitaire :

7.1.1.1)-Mesures générales à prendre à l'exploitation :

- Se laver et se désinfecter les mains avant de commencer le travail dans le poulailler, utiliser des bottes et des survêtements à usage limité au poulailler.
- Utiliser le sas d'hygiène et s'assurer qu'il est rempli de désinfectants .Les désinfectants doivent être changés au moins une fois par semaine.
- S'assurer que le poulailler est fermé à clé et que les personnes étrangères à l'exploitation n'y ont pas accès.
- Ne pas acheter de volailles d'origine inconnue. Tenir une documentation sur les achats et les ventes d'animaux.
- Il faut empêcher que les volailles mortes soient données comme aliments aux animaux domestiques (chiens, chats) sur l'exploitation.
- Il est interdit d'affourager des déchets de volaille aux animaux sauvages.
- Il est important de nettoyer et de désinfecter régulièrement les lieux et les ustensiles de votre exploitation. Dans les exploitations utilisées par plusieurs éleveurs, il faut nettoyer et désinfecter les ustensiles lors de leur remise.
- Attention: l'épizootie peut se transmettre via les cartons à oeufs, les plateaux à alvéoles et les emballages. La réutilisation des emballages présente toujours un risque élevé.
- Il faut accorder une plus grande attention à la lutte contre les rongeurs dans et autour du poulailler. Les animaux domestiques (chiens, chats) n'ont rien à faire dans le poulailler [17].
- Boucher les toits des poulaillers et recouvrir d'un grillage les prises d'air de ventilation [27].
- Veiller à nettoyer et à désinfecter à fond toutes les cages servant au transport d'oiseaux [27].
- La biosécurité: Il s'agit de mettre le plus de distance possible entre les microbes et les volailles, pour prévenir et contrôler le transfert du virus :
 - Soigner son élevage : abris adaptés, bonne alimentation et eau propre, déparasitage et vaccination [50].
 - L'équipement, les véhicules et les vêtements peuvent transporter le virus de l'influenza aviaire. De façon générale, les propriétaires de volailles devraient limiter rigoureusement l'accès à leurs installations. Si des visiteurs doivent y entrer, assurez-vous qu'ils observent les précautions de biosécurité suivantes :

- **Vêtements** : vous devez fournir une combinaison ou un autre vêtement propre à tous les visiteurs. Lorsqu'ils se trouvent sur les lieux, demandez-leur de porter la combinaison par-dessus leurs vêtements. Nettoyez les combinaisons chaque jour avec vos détergents habituels.
- **Chaussures** : vous devez fournir des chaussures à tous les visiteurs qui se trouvent sur les lieux. Si c'est impossible, nettoyez soigneusement les chaussures avec de l'eau et du savon, puis avec un désinfectant (une solution à base d'eau et d'agent de blanchiment) pour enlever toutes les saletés. Vous pouvez également placer un pédiluve (bain de pieds) contenant un désinfectant à l'entrée des poulaillers pour que les visiteurs nettoient leurs chaussures avant et après leur visite.
- **Véhicule** : placez une pompe à pulvériser standard contenant un désinfectant à l'entrée de votre propriété. Demandez à tous les visiteurs d'asperger leur véhicule, surtout les pneus, les passages de roues et le train de roulement, avant d'entrer sur les lieux.
- **Équipement** : assurez-vous que l'équipement qui arrive sur votre propriété est propre. Pour vous protéger davantage contre la propagation de l'influenza aviaire, aspergez l'équipement avec un désinfectant [28].

7.1.1.2)-Les recommandations nécessaires pour prévenir la transmission du virus :

Les principales recommandations insistent sur la nécessité :

- D'élever les différentes espèces animales séparément, en évitant notamment tout contact entre les volailles et les porcs.
- De mener de larges campagnes de vaccination sur ces animaux dans les zones à haut risque de transmission.
- D'encourager les éleveurs à signaler les cas suspects de grippe aux autorités en prévoyant un dédommagement adéquat pour le préjudice financier subi en cas d'abattage [29].
- D'éviter les contacts avec les oiseaux sauvages migrateurs :
 - Dans les élevages de plein air :

- Ne pas nourrir ni abreuver les animaux à l'extérieur car la distribution d'aliments peut attirer des oiseaux sauvages. La distribution d'aliment à l'intérieur minimise la promiscuité entre oiseaux sauvages et domestiques et restreint le risque de passage de virus entre les espèces sauvages et domestiques [29].
- Eviter d'utiliser de l'eau en provenance de points d'eau à l'air libre et servant au nettoyage et à l'abreuvement des volailles car la survie du virus dans les eaux douces de surface peut être de plusieurs semaines [29].
- La construction, si possible, de clôture autour des parcours afin de mieux maîtriser l'aire de répartition des volailles pour limiter d'éventuels contacts avec d'autres oiseaux.
- La mise en place de filets, évitant les contacts directs entre les espèces d'oiseaux sauvages porteuses les plus probables du virus Influenza hautement pathogène et les volailles domestiques, pourrait présenter un certain intérêt[53]. Les filets de sécurité ne peuvent être considérés comme totalement efficaces car ils peuvent aussi servir de perchoir à la faune sauvage facilitant la retombée de fientes sur les parcours de oiseaux domestiques [29].
- En revanche, la mise en place de dispositifs sonores ou visuels qui sont, soit inefficaces, soit d'une durée d'efficacité limitée n'est pas recommandée [53].

➤ Dans les élevages en claustration :

- Limiter l'introduction d'oiseaux sauvages par la mise en place de grillages aux entrées et aux sorties d'air dans les bâtiments.
- Protéger les intrants issus de l'extérieur tels que paille et aliment qui peuvent être potentiellement contaminés à partir des fientes des oiseaux sauvages (stockage à prévoir hors de leur portée)[53].

7.1.1.3)-Recommandations générales concernant les visiteurs:

- Limitez à l'indispensable les visites de personnes étrangères à l'exploitation.
- Si les visites sont indispensables, appliquez sans compromis les mesures d'hygiène mentionnées [17].

7.1.1.4)-Recommandations générales concernant vos fournisseurs / acquéreurs (collecteurs):

- Assurez-vous que votre fournisseur applique des mesures d'hygiène.
- Limitez la liberté de mouvement de vos fournisseurs et acquéreurs (collecteurs) sur l'exploitation aux seuls endroits où ils accomplissent leur travail.
- Une fois le travail terminé, veillez au nettoyage et à la désinfection des endroits où vos fournisseurs et acquéreurs ont travaillé [17].

7.1.1.5)- Prudence spéciale concernant les régions touchées par l'épizootie :

- N'acceptez pas sur votre exploitation du matériel (cartons pour oeufs, plateaux à alvéole, emballages) provenant d'une région touchée par l'épizootie.
- Ne laissez pas entrer dans votre exploitation des personnes qui se sont rendues dans des exploitations avicoles des régions touchées. L'accès doit leur être interdit pendant au moins 7 jours après leur retour de ces régions.
- Inscrivez chaque jour sur un document l'état de santé de vos animaux, la quantité d'eau et d'aliments ingérée, les pertes d'animaux et les données relatives à la production.
- Accordez une attention accrue au nettoyage et à la désinfection sur votre exploitation durant les périodes où sont annoncés des cas de peste aviaire.
- Si vous suspectez la présence d'une épizootie hautement contagieuse dans votre exploitation, vous devez en informer le vétérinaire du troupeau.

Veillez contacter votre vétérinaire de troupeau ou votre conseiller vétérinaire si vous avez des questions sur les présentes mesures de protection ou en cas d'apparition d'événements extraordinaires dans votre effectif (pertes d'animaux importantes et insolites, forte diminution de la ponte, par exemple), qui pourraient être liés à un foyer d'épizootie [17].

7.1.1.6)-Mesures en cas de soupçons de contamination :

- Lorsque les exploitants soupçonnent la présence de l'influenza aviaire au sein de leurs volailles, ils doivent en avertir l'autorité compétente.

- L'exploitation est alors mise sous surveillance et un vétérinaire officiel doit procéder aux analyses nécessaires pour confirmer la présence de la maladie.
- Les mouvements des personnes, des volailles et des produits sont réglementés : isolement des volailles suspectes, interdiction des mouvements de volailles en provenance ou à destination de l'exploitation, mouvements de personnes soumis à autorisation [30].

7.1.1.7)-Mesures en cas de confirmation de contamination :

Une fois que la présence de l'influenza aviaire est confirmée, il doit être procédé à :

- La mise à mort sur place et sans délai de toutes les volailles de l'exploitation et à la destruction des cadavres et des œufs ; ainsi que les animaux potentiellement exposés.
- La destruction des matières et déchets susceptibles d'être contaminés.
- La recherche et la destruction des viandes des volailles provenant de l'exploitation et abattues au cours de la période présumée d'incubation de la maladie, ainsi que des œufs pondus pendant la période présumée d'incubation et sortis de l'exploitation.
- Le nettoyage et la désinfection des locaux, équipements et matériels ayant été en contact avec les animaux infectés [30].

Par ailleurs, la directive interdit la sortie de volailles et de produits de volailles des zones spécifiées par l'autorité compétente comme zones de protection (rayon de 3 kilomètres autour de l'exploitation infectée) et zones de surveillance (10 kilomètres). Cette régionalisation est importante pour le fonctionnement du marché intérieur et pour les échanges avec les pays tiers. Au sein de ces zones de protection et de surveillance, des mesures doivent être prises:

- Identifier les exploitations détenant des volailles et procéder à l'examen clinique des volailles.
- Restreindre les mouvements de personnes, d'animaux et de produits au sein de la zone (isolement des volailles, interdiction des mouvements de volailles et des œufs hors de l'exploitation ou de la zone où ils se trouvent, mouvements de personnes soumis à autorisation, etc.).

Les mesures concernant la zone de protection et la zone de surveillance prennent fin au plus tôt, respectivement 21 jours et 30 jours après les opérations préliminaires de nettoyage et de désinfection dans l'exploitation infectée [30].

7.1.2)-La prophylaxie médicale7.1.2.1)-La vaccination :

La vaccination des oiseaux apparaît comme la mesure indispensable pour contrôler l'extension d'une épidémie, dans les pays où la densité des populations animales est importante, et où l'application stricte des mesures de sécurité et d'hygiène agricole est aléatoire [9].

L'existence de nombreux sous-types et de variantes génétiques au sein d'un même sous-type pose de sérieux problèmes lorsqu'il s'agit de sélectionner une souche particulière pour produire un vaccin .Actuellement, il y a recours à la vaccination plutôt qu'à l'éradication des trois millions de volailles infectées par le virus LP. La vaccination est donc une mesure de contrôle supplémentaire conférant une protection vaccinale aux oiseaux présentant un risque de contracter un virus connu et en circulation.

Par contre, dans le cas d'HPAI, l'immunité produite par la vaccination peut ne pas être suffisamment rapide pour arrêter la propagation d'une ferme à l'autre. Une vaccination d'urgence est de plus entravée par la lourdeur de la procédure (injection individuelle des poulets) [47].

On dispose actuellement d'un certain nombre de vaccins :

-Les vaccins inactivés :

Soit homologues qui contiennent la même souche virale que le virus responsable de l'épidémie, soit hétérologues pour lesquels seule l'hémagglutinine est identique à la souche épidémique.

- Les vaccins recombinants :

Ont été développés, exprimant notamment l'hémagglutinine de sous type H5 ; ce type de vaccin a déjà été utilisé au Mexique. Leur utilisation est assez limitée, en raison des réactions collatérales au virus vecteur [9].

Les vaccins utilisés contre l'influenza aviaire sont généralement des vaccins à virus inactivés. Des vaccins vivants préparés à partir de souches non pathogènes ne devraient pas être utilisés car ces virus étant transmissibles, ils pourraient contaminer des volailles non vaccinées, d'autres animaux et même l'homme. De plus, des phénomènes de recombinaison virale et de réversion de virulence pourraient être observés [48].

7.2)-Sur le plan humain :7.2.1)-Conduite à tenir pour éviter d'être contaminé :

Pour prévenir tout risque de contamination, il vous est conseillé de :

- Réduire les sources de contamination possibles :
 - Déjections animales [29] : des mesures de protections sont absolument nécessaires lors du nettoyage des poulaillers et autres lieux d'élevage, particulièrement en cas d'emploi d'instruments de nettoyage sous pression créant des aérosols contaminants. On préférera donc le nettoyage à basse pression avec des agents de désinfection, le port de bottes et gants étanches, et de masque avec visière pour protéger la figure. Pour le nettoyage en milieu naturel, le port de combinaisons intégrales est hautement recommandé [31].
 - Manipulation d'oiseaux morts ou de déchets animaux : porter des gants étanches [31].
- Éviter tout contact avec les volailles, les marchés d'animaux vivants, les fermes, les zoos [32] et la chasse devrait être immédiatement proscrite pour éviter tout contact avec les oiseaux (notamment les espèces migratrices tels que les canards) et espèces porcines (notamment les sangliers qui fouillent les excréments), même en cas de lâchers d'espèces élevées car celles-ci se mêlent et entrent en contact avec les espèces sauvages qu'il est alors impossible de distinguer [31].
- Éviter tout contact avec les plumes, les cadavres et les excréments d'oiseaux [32].
- Respecter les mesures d'hygiène :
 - Se laver les mains systématiquement (eau et savon) ou utiliser les solutions antiseptiques et antibactériennes pour la désinfection des mains :
 - Après contact avec les animaux, les déchets ou les déjections animales.
 - Avant les repas, les pauses en fin de journée de travail.
 - Ne pas boire, manger, fumer sur les lieux de travail.
 - Si plaie : laver, savonner, puis rincer. Désinfecter et recouvrir d'un pansement imperméable [29].
 - Éviter tout contact des doigts et de la peau dans les yeux et les muqueuses de la sphère ORL. En cas de contact contaminant (y compris avec les instruments de nettoyage ou de découpe ou les vêtements de protections), la peau et les lipides à sa surface constituent une barrière protectrice efficace qu'il faut préserver pendant le lavage : un premier rinçage simple à l'eau froide, sans frotter, éliminera les impuretés

les plus importantes avant l'application d'une solution de nettoyage antiseptique, puis un lavage soigné ôtera les résidus [31].

- Renforcer les mesures d'hygiène habituelles (à la sortie du bâtiment : lavage et désinfection des bottes) par le port :
 - De surcombinaisons ou surblouses à usage unique.
 - De masques de protection respiratoire [33] : sont destinés à protéger celui qui le porte contre l'inhalation d'agents infectieux transmissibles par voie «aérienne ». Il le protège aussi contre le risque de transmission par voie « gouttelettes ». Par ordre croissant d'efficacité, il existe trois classes d'appareils de protection respiratoire jetables [34] :

FFP1 arrêtera au minimum 78% des particules.

FFP2 arrêtera au minimum 92% des particules.

FFP3 arrêtera au minimum 98% des particules [35].

- Lunettes ou visière de protection, charlotte, gants et sur bottes à usage unique.
- Les protections individuelles jetables doivent être retirées dès la sortie du bâtiment contaminé. Elles sont jetées dans un sac poubelle qui sera hermétiquement fermé et éliminés selon les recommandations des services vétérinaires [33].
- Laver scrupuleusement à l'eau et au savon toutes les surfaces et tous les ustensiles ayant servi à la préparation des aliments.
- Éviter la consommation de viande de volaille insuffisamment cuite.
- Isoler la viande de volaille crue des aliments cuits ou prêts à la consommation.
- Ne pas utiliser la même planche à découper ni le même couteau pour préparer les viandes de volaille crues et les aliments cuits.
- Éviter de gober les œufs.
- Ne pas utiliser d'œuf cru ou à la coque dans des aliments qui ne seront pas cuits [32].

7.2.2)-La vaccination:

La prévention repose presque exclusivement sur la vaccination, elle consiste à introduire dans l'organisme un agent (virus, bactérie ou molécule) qui va sensibiliser le système immunitaire, sans être pathogène. Le sujet vacciné spécialise certaines de ces cellules et fabrique

des anticorps contre ces molécules étrangères. Lors d'une infection ultérieure par le même agent, l'organisme sera capable de combattre l'infection [1].

L'efficacité du vaccin dépend directement – quoique pas seulement – de l'adéquation entre souches circulantes et souches vaccinales. Pour garantir autant que possible l'adéquation avec les souches pathogènes ayant circulé chez l'homme au cours des derniers mois, 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 [37].

La vaccination contre la grippe est le meilleur moyen de se protéger contre les virus Influenza en circulation durant la saison grippale. Le vaccin actuel contre la grippe ne protège pas contre le virus de la grippe aviaire Influenza A (H5N1) mais [31] diminue la crainte de voir apparaître des réassortiments entre les virus aviaires et humains, en cas d'infection mixte. De tels échanges de gènes pourraient laisser apparaître des souches mutantes capables de s'adapter rapidement à l'homme [9].

Le développement d'un vaccin « anti-pandémique » a soulevé de nombreux problèmes dont le plus important est que le virus pandémique n'existe pas encore. Le deuxième est un problème de sécurité, car on ne manipule pas un virus aussi dangereux que le virus H5N1 à l'échelle industrielle. La biologie moléculaire a permis de contourner ce deuxième obstacle. Le vaccin candidat en cours de développement est issu d'une souche isolée au Vietnam en 2004. La surveillance épidémiologique orchestrée par l'OMS permet de vérifier que l'évolution des souches les plus récentes de virus H5N1 ne remet pas en cause l'efficacité du vaccin comme cela a été le cas en 2004, ce qui a signé l'arrêt du développement du vaccin fabriqué à partir d'une souche de 2003, et la reprise du programme vaccinal à partir d'une souche isolée en 2004. Le vaccin contre le virus de la grippe aviaire est à l'étude [1].

7.2.3)-La chimioprophylaxie :

La chimioprophylaxie est en fait une prévention dans la mesure où contrairement au vaccin, auquel elle ne se substitue pas, son effet protecteur ne dure que pendant son administration au moment de l'exposition au risque. Cette prévention immédiate est cependant particulièrement indiquée en cas d'exposition au risque en l'absence de vaccination préalable et tout spécialement en l'absence d'un vaccin disponible [37].

L'amantadine, la rimantadine et l'oseltamivir sont indiquées dans la prévention de la grippe A mais elles ne le sont pas pour la grippe B. Ces molécules ont une efficacité de l'ordre de 70 à 90% dans la prévention de l'infection à grippe A. Elles n'interfèrent pas avec le développement des anticorps consécutifs à une vaccination par un vaccin injectable à virus inactivé [37].

La chimioprophylaxie peut être envisagée si un ou des cas de grippe grave ou de grippe avec décès dus à des virus aviaires surviennent chez des sujets exposés. Il faut donc sensibiliser les populations exposées et leur entourage médical pour faire des prélèvements en cas de syndrome grippal. Ces prélèvements doivent être systématiques chez le sujet exposé grippé en période de non circulation du virus dans la région et/ou après qu'une forme grave de grippe soit survenue dans l'entourage exposé du sujet. Si l'origine aviaire du virus est confirmée, une prophylaxie pourra être proposée à l'ensemble de la population exposée [37].

7.2.4)-Stratégies de prévention en dehors d'un contexte de pandémie :

7.2.4.1)-Recommandations pour les professionnels de la filière avicole ou des services vétérinaires et de santé :

7.1.4.1.1)- Pour les professionnels de santé :

7.1.4.1.1.1)- Précautions d'isolement à adopter pour limiter les expositions à risque au cours des soins :

- Précautions d'isolement (respiratoire et de contact) du patient suspect ou atteint.
- Isolement du patient dans une chambre, idéalement en pression négative, à défaut en veillant à la fermeture de la porte.
- Port de masque à haute protection, de blouse ou casaque, de protection oculaire et de gants recommandé pour les soignants s'occupant du patient.
- Limitation du nombre de soignants ayant un contact direct avec le ou les patients ; si possible éviter qu'un soignant s'occupant de patients atteints ou suspects s'occupe d'autres patients.
- Limitation maximale des visites en veillant à ce que les visiteurs bénéficient des mêmes mesures de protection que les soignants.

- En cas d'afflux de suspects et d'impossibilité d'attribuer à chacun une chambre seule, hospitalisation dans un ou plusieurs locaux dédiés en veillant à espacer les lits de plus d'un mètre et à les séparer par une barrière physique [6].

7.1.4.1.1.2)- Précautions à adopter après une exposition à risque au cours des soins :

- Les personnels de santé en charge des patients infectés doivent surveiller leur température 2 fois par jour et signaler tout décalage thermique. En cas de température > 38°C un test de diagnostic virologique doit être entrepris. S'il n'y a pas d'autre cause évidente à la fièvre un traitement par oseltamivir à doses curatives (75mg x2/j) doit être immédiatement débuté.
- Pour éviter les situations confuses, les soignants non dans leur état physique normal quelle qu'en soit la raison, ne doivent pas être placés au contact des patients infectés.
- Les personnels de santé possiblement exposés à des aérosols, des sécrétions, des excréta, d'autres fluides corporels infectés du fait d'un manque dans les mesures d'asepsie doivent être pris en considération pour une chimioprophylaxie post-exposition par oseltamivir (75mg/j pendant 7 à 10 jours).
- Les personnels de santé impliqués dans des procédures de soins à haut risque (telle la génération d'aérosols) doivent être pris en considération pour une chimioprophylaxie pré-exposition [6].

7.1.4.1.1.3)- Précautions à adopter dans l'entourage proche d'un patient suspect ou atteint :

- Prophylaxie post-exposition par oseltamivir (75mg/j sur 7 à 10 jours) recommandée.
- Surveillance de la température 2 fois /j et signalement de toute fièvre > 38°C, et/ou de tout symptôme survenant dans les 7 jours après le dernier contact.
- En cas de fièvre > 38°C, de toux, de dyspnée, de diarrhée ou d'autre signe général, test de diagnostic virologique et mise en route empirique du traitement antiviral à dose curative [6].

7.1.4.1.2)- Pour les personnes et les professionnels de la filière avicole ou des services vétérinaires :

7.1.4.1.2.1)- La mise en place d'une chimioprophyllaxie (mesure de protection individuelle visant à prévenir l'infection par le virus influenza aviaire dans la population humaine) :

- Chimioprophyllaxie par oseltamivir des populations cibles.

Les populations cibles sont :

- Toutes les personnes travaillant ou résidant dans l'exploitation avicole ou mixte Contaminée.
- Tous les professionnels intervenant directement (abatteurs, équarisseurs, vétérinaires...) dans l'élevage contaminé.
- Toute les personnes travaillant ou résidant dans une exploitation avicole ou mixte (avicole et porcine) située dans la zone de protection définie par les Services vétérinaires autour de l'élevage contaminé.
- Tous les professionnels intervenant directement (abatteurs, équarisseurs, vétérinaires...) dans les exploitations avicoles ou mixtes (avicole et porcine) située dans la zone de protection définie par les Services vétérinaires autour de l'élevage contaminé.

La chimioprophyllaxie débute dans les 48 heures après l'exposition au risque de contamination :

- **Pour les personnes travaillant ou résidant dans l'exploitation avicole ou mixte contaminée, pendant 10 jours ou jusqu'à la fin des opérations d'abattage et de nettoyage désinfection de l'exploitation contaminée réalisées sous le contrôle de services vétérinaires.**
- **Pour les personnes (abatteurs, équarisseurs, vétérinaires etc....) intervenant dans l'exploitation avicole ou mixte contaminée et dans les autres exploitations avicoles ou mixtes situées dans la zone de protection définie par les Services Vétérinaires, jusqu'à la fin de l'exposition au risque (fin des opérations d'abattage et de nettoyage désinfection de l'exploitation atteinte réalisées sous le contrôle des**

services vétérinaires). Néanmoins, la durée maximale de l'oseltamivir est de 6 semaines.

- **Pour les personnes travaillant ou résidant dans une exploitation avicole ou mixte (avicole et porcine) située dans la zone de protection définie par les Services vétérinaires autour de l'élevage contaminé jusqu'à la fin de l'exposition potentielle au risque (fin des opérations d'abattage et de nettoyage désinfection de l'exploitation atteinte réalisées sous le contrôle des services vétérinaires). Néanmoins, la durée maximale de l'oseltamivir est de 6 semaines [33].**

7.1.4.1.2.2)- La mise en place d'une vaccination (mesures de protection collective visant à limiter au maximum le risque de réassortiment génétique viral dans la population humaine) :

- Vaccinations des populations cibles par le vaccin humain inactivé (circulant) de la saison en cours. Les populations cibles sont :
 - Toutes les personnes travaillant ou résidant dans l'exploitation avicole contaminée.
 - Tous les professionnels intervenant directement (abatteurs, équarrisseurs, vétérinaires...) dans l'élevage contaminé.
 - Toutes les personnes travaillant ou résidant dans une exploitation avicole ou mixte (avicole et porcine) située dans la zone de protection définie par les Services vétérinaires autour de l'élevage contaminé.
 - Tous les professionnels intervenant directement (abatteurs, équarrisseurs, vétérinaires...) dans les exploitations avicoles ou mixtes (avicole et porcine) situées dans la zone de protection définie par les Services vétérinaires autour de l'élevage contaminé.
- Une re-vaccination est recommandée à toutes les personnes ayant été vaccinées lors de la campagne de vaccination antigrippale et appartenant aux populations cible définies ci-dessus [33].

7.2.4.2)-Recommandations aux voyageurs se rendant dans un pays ou un territoire où la grippe aviaire a été identifiée :

- Immunisation par le vaccin anti-grippal humain disponible, au moins deux semaines avant le voyage.
- Evitement de toute conduite à risque (contact direct avec volailles ou oiseaux ; contact indirect en touchant des surfaces contaminées par les déjections de volailles ; ingestion de volailles ou d'œufs insuffisamment cuits).
- Lavage fréquent des mains et/ou usage d'antiseptiques.
- Consultation systématique en cas d'apparition de fièvre ou de symptômes respiratoires dans les 10 jours du retour [6].

Les références bibliographiques :

[1]-Anonyme :

Présentation du plan gouvernemental de lutte contre la pandémie grippale d'origine aviaire (2004).

http://www.sante.gouv.fr/html/actu/grippe_aviaire/grippe_aviaire.pdf

[2]-Anonyme :

Dossier : la grippe aviaire et sa prévention (2004).

<http://www.bjinformation.com/fawen-2002/pic-2004-07/fm3.htm>

[3]-Anonyme:

Influenza aviaire hautement pathogène (peste aviaire) (2002).

http://www.oie.int/fr/maladies/fiches/f_a150.htm#

[4]-Anonyme :

Cas de souches grippales au monde, mode de contamination, mutations antigéniques des virus aviaires (2005).

<http://influenza.h5n1.over-blog.com/article-752196.html>

[5]- Anonyme :

Influenza aviaire : l'AFSSA formule 4 recommandations à l'attention des éleveurs (2005).

<http://www.gds38.asso.fr/web/gds.nsf/0/708f578eddbd6f8fc125709c0064c0ad?OpenDocument>

[6]-Anonyme:

OMS : mise au point sur la forme humaine de la grippe aviaire selon New Englande Journal of Médecine (2005).

http://www.splf.org/s/article.php?id_article=370

[7]- Anonyme :

Grippe aviaire coté élevage (2005).

<http://drakkar-bleu-noir.over-blog.com/article-893551.html>

[8]-Anonyme :

OMS : Grippe aviaire ("grippe du poulet") et importance de la transmission à l'homme (2004).

http://www.grippe-geig.com/iframes/iframe_aviaire.htm#1

[9]-Anonyme :

Taxus Pharma : le virus H5N1 (2005).

http://www.geocities.com/gdh5n1/h5n1_1.html

Références bibliographiques

[10]-Anonyme :

Information influenza aviaire ou grippe aviaire (2006).

http://www.civ-viande.org/file/documents/grippe_aviare_160106.pdf

[11]- Anonyme :

Vulgaris-Medical : grippe aviaire (2005).

<http://www.vulgaris-medical.com/front/>

[12]-Anonyme :

OMS : Les volailles et les œufs bien cuits ne présentent aucun risque de grippe aviaire pour le consommateur (2005).

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr66/fr/>

[13]-Anonyme :

L'influenza aviaire dans l'avifaune sauvage (2004).

http://www.vet-lyon.fr/ens/faune/Fiches/pdf/fiche_Influenza.pdf

[14]-Anonyme :

OMS : grippe aviaire A (H5N1) - bulletin n°31 - Situation en Asie (volailles) : nécessité d'une action sur le long terme, comparaison avec les flambées précédentes (2004).

http://www.who.int/csr/don/2004_03_02/fr/

[15]-Anonyme :

La progression de la grippe aviaire dans le monde (2006).

http://www.lemonde.fr/web/vi/0,47-0@2-685875_54-735875@51-692111,0.html

[16]-Anonyme :

Bi-weekly avian influenza maps (2006).

<http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/Images/>

[17]-Anonyme:

Peste aviaire classique: les mesures que l'éleveur peut prendre pour protéger ses volailles (2003).

<http://www.sante.gouv.fr>

[18]-Anonyme :

Grippe aviaire : premiers cas sur des animaux en Égypte (2006).

http://www.ambafrance-eg.org/article.php?id_article=976

[19]-Anonyme :

Influenza aviaire : questions-réponses (2005).

http://www.chasseurdefrance.com/Note_technique_FNC_Grippe_Aviaire.pdf

Références bibliographiques

[20]- Anonyme :

Grippe aviaire: les oiseaux sauvages sont les premières cibles (2006).

<http://www.romandie.com/infos/ats/display2.asp?page=20060217080920686172194810700.xml>

[21]-Anonyme :

Routes migratoires et virus H5N1 (2005).

<http://influenza.h5n1.over-blog.com/article-848651.html>

[22]-Anonyme :

OMS : grippe aviaire - situation en Iraq (2006).

http://www.who.int/entity/csr/don/2006_01_30a/fr/

[23]-Anonyme :

Zones d'épizootie entrant dans la définition de cas possible de grippe aviaire (2006).

http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_aviaire/carte_300106.pdf

[24]-Anonyme :

InVS : épidémie de grippe aviaire A (H5N1) Point au 3 février 2006.

http://www.invs.sante.fr/display/?doc=presse/2006/le_point_sur/grippe_aviaire_030206/index.html

[25]-Anonyme :

Grippe aviaire (2006).

http://www.recherche.fr/encyclopedie/Grippe_aviaire

[26]-Anonyme :

Grippe aviaire : information pour les travailleurs et travailleuses (2005).

www.fli.bund.de

[27]-Anonyme :

L'influenza aviaire – transmission (2005).

<http://www.inspection.gc.ca/francais/anima/heasan/disemala/avflu/bacdoc/transf.shtml>

[28]-Anonyme :

Prévenir la propagation de l'influenza aviaire sur votre propriété (2004).

<http://www.inspection.gc.ca/francais/anima/heasan/disemala/avflu/bacdoc/preventf.shtml>

[29]-Anonyme :

Prévention et traitements (2005).

http://www.grippeaviaire.gouv.fr/rubrique.php?id_rubrique=16

[30]- Anonyme:

Mesures de contrôle : Influenza aviaire (2004).

<http://europa.eu.int/scadplus/leg/fr/lvb/l12020.htm>

[31]- Anonyme:

H5N1 : un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre (2006).

<http://fr.wikipedia.org/wiki/H5N1>

[32]- Anonyme:

Dossier spécial « grippe aviaire » (2006).

http://www.ambafrance-eg.org/article.php3?id_article=976

[33]- Anonyme:

Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissible relatif aux recommandations de prévention de la transmission du virus *influenza aviaire A/H7N7* à l'homme (2003).

http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/grippe_aviare/index.htm

[34]- Anonyme:

La grippe aviaire : risques infectieux en milieu de soins- masques médicaux ou appareils de protection respiratoire jetables : quel matériel choisir ? (2005).

http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/grippe_aviare/masque.htm

[35]- Anonyme:

La norme EN149 : explications (2005).

<http://influenza.h5n1.over-blog.com/article-919170.html>

[36]- Anonyme:

Grippe aviaire : Tamiflu, Relenza... zoom sur les antiviraux (2005).

<http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/grippe-aviare/9028-grippe-aviare-tamiflu-antiviraux.htm>

[37]-*Etteradossi .N, Lava L.A, Bonmarin .I, Deutsch .P, Guittet .M, Jestin .V, Manuguerra .J-C, Dufour .B, A-M.Hattenberger .A-M, Savey .M, Abadia .G, Arbelot .B, Drouin .P, Rossat-Mignod .G et Schvoerer .C :*

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 » (2002).

<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/basedoc/rapportinfluenza.pdf>

[38]- Ganiere J-P :

Maladies réputées contagieuses ou à déclaration obligatoire des oiseaux « Influenza aviaire» (2005).

<http://www.vet-alfort.fr/temp/influenza-aviaire.pdf>

[39]- Guillery J-M :

Grippe aviaire : Les pays atteints (2006).

<http://www.gestiondecrise.com/dossiers.php?id=24>

[40]-Houssine D, Eloit M, Vannier P :

Information presse " grippe aviaire : point de situation " (2005).

http://www.splf.org/s/article.php?id_article=390

[41]- Jestin V, Manuguerra J-C, Etteradossi N :

Risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaries : expertise de l'Afssa (2003).

<http://www.splf.org/s/IMG/pdf/IR60-Vir-aviar-n.pdf>

[42]- Jestin V:

Grippe aviaire ou influenza aviaire (2005).

http://www.ecologie.gouv.fr/IMG/pdf/05_grippe_aviaire_fiche_recap.pdf

[43]- Keller S, Pabst J-Y et Rasmussen A :

Grippe et épidémie (2005).

<http://science-citoyen.u-strasbg.fr/dossiers/grippe/virus/index.php>

[44]-Laguesse D:

Peste aviaire (influenza aviaire) (2003).

<http://www.ulg.ac.be/>

[45]- Marianne B :

Evaluation de l'état sanitaire de l'avifaune sauvage de deux réserves de chasse et de faune sauvage vis à vis de deux maladies partagées par les oiseaux sauvages et domestiques :

l'influenza aviaire (peste aviaire) et la maladie de newcastle (pseudo-peste aviaire) (2000-2003).

http://www.oncfs.gouv.fr/events/point_faune/suivi-anitaire/rapport_final_pestes_aviaries_vers_4.pdf

[46]-Mas M :

Grippe aviaire: le virus repéré en Afrique dans des élevages du Nigeria (2006).

http://www.rfi.fr/actufr/articles/074/article_41789.asp

Références bibliographiques

[47]-McKenzie I :

L'influenza aviaire (2003).

http://www4.bnquebec.ca/pgq/2003/2928628/Bul_no36.pdf

[48]-Meulemans G :

Infections à Orthomyxovirus -influenza aviaire (2003).

http://www.var.fgov.be/pdf/influenza_fr.pdf

[49]-Olin N et Bussereau D :

Grippe aviaire chez l'animal (2006).

http://www.grippeaviaire.gouv.fr/rubrique.php3?id_rubrique=39

[50]-Philippe I :

Dossier de presse : grippe aviaire.

http://www.avsf.org/library/cms_download.php?cat=article_document&doc_id=537

[51]-Raizon D :

Propagation du H5N1 en Europe (2006).3

http://www.rfi.fr/actufr/articles/074/article_41846.asp

[52]-Robinson Y :

Pathologie aviaire (grippe de poulet).

<http://www.amvspq.org/>

[53]-Seité E:

Communiqué de presse (2006).

<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/33920-33921.pdf>

[54]-Van T, Marlier D et Thiry E :

Grippe aviaire : réponses aux questions fréquemment posées (2005).

http://www.ulg.ac.be/fmv/FAQ_grav.pdf

Résumé :

L'influenza aviaire encore appelée grippe aviaire, peste des oiseaux ou grippe de poulet, est provoquée par un virus de la famille des Orthomyxoviridae ; Le virus de l'épidémie actuelle appartient au sous type H5N1.

Chez les volailles, il s'agit d'une maladie très contagieuse, à évolution rapide nettement visible et souvent provoquant un très fort taux de mortalité.

Cette maladie peut se transmettre à l'homme dans des conditions de promiscuité totale et entraîne un syndrome grippal qui parfois peut être mortel.

Le réassortiment du virus peut entraîner des pandémies semblables à celle du siècle dernier.

Summary :

The avian influenza still called plague of the birds or chicken influenza, is caused by a virus of the family of Orthomyxoviridae; The virus of the current epidemic belongs to under type H5N1.

In the poultries, it acts of a very contagious disease, with definitely visible fast evolution and often causing a very strong death rate.

This disease can be transmitted to the man under conditions of total promiscuity and involves a syndrome grippal which sometimes can be mortal.

The restocking of the virus can involve pandemics similar to that of last century.

الملخص:

أنفلونزا الطيور يسمى أيضا بوباء الطيور أو أنفلونزا الدجاج، يسببه فيروس من عائلة أورتوميكسوفيردا؛ فيروس البوباء الحالي ينتمي إلى نوع إيتش5 إن1.

عند الدواجن، هو عبارة عن مرض شديد العدوى، يتطور بسرعة وواضح جدا، يسبب في غالب الأحيان هلكات عالية.

هذا المرض يستطيع أن ينتقل إلى الإنسان تحت ظروف المخالطة الكافية مسببا أعراض الأنفلونزا التي تكون في بعض الأحيان قاتلة.

تبدل الفيروس قد يسبب وباء بشري مثل الذي حدث في الماضي.

