



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2016

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le **18 avril 2016**, sur un sujet dédié à :

**LE VIRUS DE LA GRIPPE AVIAIRE :
QUELS RISQUES POUR L'HOMME ?**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Jérôme DUCOUSSO**

né le 08 novembre 1990 à Thionville (57)

Membres du Jury

Président :	M. Bertrand RIHN,	Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Directeur :	M. Alain LE FAOU,	Professeur, Faculté de Médecine, Université de Lorraine
Juges :	M. Jean-Claude BLOCK,	Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
	M. Raphael DUVAL,	Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
	Mme Elisabeth CRANSAC,	Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

***Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle***

***Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage***

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique

Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
-----------------	----	--

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président de thèse,

Monsieur Bertrand RIHN, Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse.
Soyez assuré de ma gratitude pour votre enseignement de grande qualité et rempli de bonne humeur.
Que ce travail témoigne de mon plus grand respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur Alain LE FAOU, Professeur émérite, Faculté de Médecine, Université de Lorraine.
Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de diriger ma thèse.
Vos si nombreuses connaissances, dans le domaine de la virologie et notamment de la grippe, m'ont été précieuses pour la rédaction de la thèse.
Merci pour tout le temps que vous m'avez consacré, vos idées, vos corrections, votre sympathie et votre bienveillance.

Aux membres du jury,

Monsieur Jean-Claude BLOCK, Professeur émérite, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.
Je tiens également à vous remercier pour les enseignements que vous nous avez prodigués durant les dernières années du cursus pharmaceutique et qui sont utiles pour un pharmacien d'officine.

Monsieur Raphael DUVAL, Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine.

Je vous remercie de votre présence dans mon jury de thèse.
La passion qui vous anime durant vos cours m'a fait aimer la virologie. Trouvez en ce travail la représentation de ma reconnaissance.

Madame Elisabeth CRANSAC, Docteur en Pharmacie,

Merci d'avoir bien voulu faire partie de mon jury,

Merci aussi pour tous les conseils que vous me prodiguez quotidiennement, la chance que vous m'avez donné lorsque j'ai débuté ma vie professionnelle ; Merci.

A mes parents, Christine et Alain, cette thèse je vous la dédie. Merci de votre soutien indéfectible, de m'avoir inculqué des valeurs dont je suis fier. Je vous dois tout. Je vous aime.

A ma sœur Stéphanie, je sais que je pourrais toujours compter sur toi ; dans les bons comme dans les mauvais moments. Ton honnêteté, ta générosité, ton abnégation, ton énergie ont toujours été une source d'inspiration pour moi.

A Sébastien, merci de rendre ma sœur heureuse.

A ma grand-mère, Germaine, ton cœur, ta force, ta fierté, ton caractère suscite toute mon admiration à ton égard. J'espère que ce travail te rendra fier de moi.

A Léana, sache que je serais toujours présent pour toi. Je ne saurais te remercier de tout le bonheur que tu m'apportes.

A Cathy, merci de ton soutien.

A mes grands-parents, Gisèle et Christian, je garde tellement de bons souvenirs d'enfance grâce à vous. Merci de m'avoir compris quand peu de monde y parvenait.

A ma binôme, Bérénice, de notre première année à la sixième, on aura tout fait à deux durant tout le cursus.

Je n'aurais pu trouver quelqu'un qui me ressemble tant sur de nombreux points. Notre entraide restera ma plus grande fierté de ces années de fac.

A Pauline et à Stéphanie, nos 3 caractères nous ont fait passé par tellement de moments, des bons et des un peu moins bons mais dans l'adversité on a toujours été présents les uns pour les autres et on le restera j'en suis convaincu.

Je suis tellement heureux de vous avoir rencontré. Merci pour tout.

A Jessica, Chloé, Julie, Vincent, Enguerrand et tout ceux qui ont marqué mes années d'étude. Merci.

Aux équipes des Pharmacies de Saint-Benoit à Guénange et de la Fresque à Neufchef, merci pour votre accueil, votre sympathie et pour m'avoir permis de m'intégrer de la meilleure façon qui soit dans vos équipes.

Table des Matières

Table des illustrations	4
Table des tableaux	5
Liste des abréviations	6
Introduction	7
1. Historique	9
1.1. Grippe humaine	9
1.2. Grippe aviaire	10
2. Influenza A virus	10
2.1. Taxonomie	10
2.2. Influenzavirus humains	11
2.3. Protéines virales	13
2.4. Cycle viral	14
2.5. Protéines de surface : l'hémagglutinine et neuraminidase	15
2.5.1. Hémagglutinine	16
2.5.2. Neuraminidase	17
2.5.3. Variations antigéniques par glissement	18
2.5.4. Variations antigéniques par cassure	18
3. Grippe humaine	20
3.1. Physiopathologie	20
3.2. Grippe saisonnière	20
3.2.1. Symptomatologie	20
3.2.2. Complications	21
3.2.3. Diagnostic différentiel	22
3.2.4. Radiologie pulmonaire	22
3.2.5. Diagnostic biologique	22
3.2.6. Prévention, vaccination	24
3.2.7. Traitements	25
4. Grippe aviaire	27
4.1. Maladie des oiseaux	27
4.1.1. Spectres d'hôte	27
4.1.2. Epidémiologie	28
4.1.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et pouvoir pathogène	30

4.1.3. Symptomatologie	32
4.3.1.1. Formes modérées (IAVFP)	32
4.3.1.2. Formes sévères (IAVHP)	32
4.1.4. Diagnostic différentiel	33
4.1.5. Diagnostic	33
4.1.5.1 Les prélèvements	33
4.1.5.2. Diagnostic direct	33
4.1.5.3. Diagnostic indirect	33
4.1.6. Prévention	34
4.1.6.1. Déclaration d'un épisode de grippe aviaire	34
4.1.6.2. Prévention	34
4.1.6.3. Morbidité and Mortalité	34
4.1.7. Traitement	35
4.2. Infection humaine	35
4.2.1. Physiopathologie	35
4.2.2. Symptomatologie	37
4.2.2.1. Symptômes généraux	37
4.2.2.2. Caractéristiques cliniques des souches responsables de nombreux cas humains	37
4.2.3. Diagnostic différentiel	38
4.2.4. Diagnostic	38
4.2.5.1. Diagnostic biologique	38
4.2.5. Prévention	39
4.2.5.1. Vaccination	39
4.2.5.2. Protection du personnel employé dans les élevages	40
4.2.5.3. Prévention chez le voyageur	40
4.2.6. Traitement	40
5. Epidémiologie des IAV aviaires	42
5.1. Généralités	42
5.2. IAVHP(H5N1) « lignage asiatique »	42
5.2.1. Historique	42
5.2.2. Spectre d'hôtes	44
5.2.2.1. Oiseaux	44
5.2.2.2. Mammifères	44
5.2.2.3. Homme	44

5.2.3. Epidémie d’IAV(H5N1) en Egypte	45
5.3. Epidémie de grippe aviaire à IAV(H7N9) en Chine	48
5.3.1. Historique	48
5.3.2. Epidémiologie	50
5.3.3. Spectre d’hôte	51
5.3.3.1. Infection animale	51
5.3.3.2. Infection humaine	51
5.4. Epidémie de grippe aviaire en France (2015-2016) : exemple de moyens de lutte	53
5.4.1. Historique	53
5.4.2. Conséquences économiques	55
5.4.3. Communication gouvernementale	56
5.4.4. Mesures administratives	57
5.4.3.1. Mesures à appliquer dans les zones de restriction	58
5.4.3.2. Mesures à appliquer dans les zones de surveillance	59
5.4.3.3. Mesures concernant les exploitations dans les zones de protection	59
5.4.3.4. Mesures additionnelles	60
6. Discussion	61
Conclusion : est-il possible d’éradiquer la grippe aviaire ?	66
Bibliographie	67
Webographie	71
Annexe 1	74
Annexe 2	75
Annexe 3	79

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma d'une particule virale d'Influenza A virus	11
Figure 2 : Cycle de réplication d'Influenza A virus	15
Figure 3 : Site d'action de la neuraminidase ; liaison acide sialique-galactose (ici α 2-3)	17
Figure 4 : Circulation des IAV dans les populations animales et humaines	18
Figure 5 : Proposition de mécanisme de recombinaison entre virus aviaires et humain	19
Figure 6 : Proposition de mécanisme de survenue d'une atteinte grave de grippe aviaire	36
Figure 7 : Nombre de cas humains à IAV(H5N1) et de décès en Egypte	45
Figure 8 : Nombre de cas d'infections humaines à IAV(H5N1) déclarés par pays	46
Figure 9 : L'épidémie d'IAV(H7N9) en Chine.....	49
Figure 10 : Modèle d'écosystème pour la grippe aviaire en Chine.....	51
Figure 11 : Localisation des foyers d'épizootie à IAVHP	54
Figure 12 : Répartition des sous-types d'IAVHP.....	55
Figure 13 : Les zones de protection, de surveillance et de restriction.....	57

Table des tableaux

Tableau I: Principaux caractères des Influenzavirus.....	12
Tableau II : Les protéines codées par le génome de l'IAV.....	13
Tableau III : Distribution des sous-types d'hémagglutinine d'IAV.....	16
Tableau IV : Distribution des sous-types de neuraminidase d'IAV.....	17
Tableau V : Méthodes de laboratoire pour le diagnostic direct de grippe à IAV ou IBV.....	23
Tableau VI : Composition des différents vaccins antigrippaux disponibles en France.....	25
Tableau VII : Les vaccins actuellement disponibles en France.....	25
Tableau VIII : Différents sous-types d'IAV aviaires responsables d'infections humaines.....	28
Tableau IX : Zones touchées par la grippe aviaire.....	43
Tableau X : Nombres cumulés de cas humains confirmés de grippe aviaire à IAV(H5N1).....	74
Tableau XI : IAVHP(H5N1).....	75
Tableau XII : IAVHP (H5N2).....	76
Tableau XIII : IAVHP(H5N9).....	78

Liste des abréviations

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARN : Acide ribonucléique
ARS : Agence Régionale de Santé
CDC : Centers for Disease control and Prevention
EIA : Enzyme Immunoassays
FDA : Food and Drug Administration
H ou HA : Hémagglutinine
IAV : Influenza A virus
IAVFP : Influenzavirus faiblement pathogène
IAVHP : Influenzavirus hautement pathogène
InVS : Institut National de Veille Sanitaire
IBV : Influenza B virus
ICV : Influenza C virus
M : protéine de matrice
N ou NA : Neuraminidase
NEP : « nuclear export protein »
NS : (protéine) non structurale
OIE : « World Organization for Animal Health » (Office International des Epizooties)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : Protéine acide
PB : Protéine basique
WHO : « World Health Organization »

Introduction

La grippe aviaire, autrefois connue sous le terme générique de « peste aviaire », avec la peste maladie et la maladie de Newcastle, est maintenant une pathologie bien individualisée. Responsable d'une mortalité et d'une morbidité élevées dans les élevages de volaille, elle est due à l'Influenza A virus (IAV). Ce virus, qui infecte de nombreux oiseaux et mammifères, a pour réservoir principal les oiseaux sauvages. Ceux-ci sont sans doute souvent la source et le vecteur de l'infection. Les deux principales protéines du virus, l'hémagglutinine (HA ou H) et la neuraminidase (NA ou N) possèdent de nombreux types antigéniques (H 1 à 16 et N 1 à 9). Si tous ces types sont présents chez les oiseaux, seul un petit nombre d'entre eux est présent chez les mammifères (H 1 à 3 et N 1 et 2 chez l'Homme). Aussi la survenue de plusieurs cas humains et de décès après une épidémie de grippe aviaire à IAV(H5N1) à Hong Kong en 1997 a amené à craindre qu'un tel virus hautement pathogène puisse s'adapter à l'Homme et provoquer une pandémie grave. En fait depuis cette date, après un intervalle libre, le virus est réapparu en 2003 et il est responsable d'une panzootie qui persiste depuis. Les cas humains se sont succédés sans qu'une transmission interhumaine ait pu être formellement montrée. De nombreux autres IAV responsables de grippe aviaire ont été décrits, en particulier en Chine mais aucun n'a montré de pouvoir panzootique aussi important que l'IAV(H5N1). Cependant, une deuxième épidémie, tout aussi pathogène pour l'Homme mais qui est restée, pour le moment, confinée en Chine, sévit depuis 2013. Enfin, la survenue récente d'une épizootie dans le Sud-Ouest de la France, rapidement combattue, sera prise en exemple pour illustrer les moyens de lutte contre la grippe aviaire. Les conséquences humaines, sur les plans tant santé qu'économique seront exposées et l'efficacité des mesures prises contre cette maladie sera discutée.

Grippe aviaire et grippe humaine

1. Historique

1.1. Grippe humaine

Si les signes cliniques de la grippe sont variés, la forme clinique classique de la maladie avec son début brutal, sa fièvre élevée, ses douleurs musculaires est connue depuis longtemps et la première description d'une épidémie remonte à 1650-1550 BC (Abdelwhab, Abdel-Monheim 2015). Plus récemment, des pandémies ont été décrites en 1899 et surtout en 1918 (grippe espagnole). Cette dernière était exceptionnelle du fait du très grand nombre de cas et d'une mortalité élevée des adultes jeunes alors que les formes graves de la grippe concernent en général les petits enfants et les personnes âgées.

Les premiers travaux expérimentaux sur les virus de la grippe ont été réalisés sur le furet et Smith, Andrew et Laidlaw ont obtenu chez cet animal le premier isolement d'une souche humaine d'IAV en 1933. L'Influenza B virus (IBV) a pour sa part été isolé en 1940 par Francis, également chez le furet. Ce sont les différences de pouvoir pathogène chez cet animal qui ont fait attribuer les noms d'Influenza A et Influenza B, respectivement, à ces deux virus, le deuxième étant responsable de symptômes plus modérés. Le furet est resté très utilisé car les virus de la grippe provoquent chez lui des signes proches de ceux observés chez l'Homme et il se contamine, comme l'homme, par voie aérienne. Cependant, le coût du furet et de son entretien ont amené à développer des modèles murins, qui nécessitent cependant une adaptation de la souche virale. Le cochon d'Inde est également un modèle intéressant, sensible naturellement à l'infection bien que celle-ci soit le plus souvent asymptomatique (Bouvier 2015).

La grippe humaine est connue par ses épidémies saisonnières, d'importance variable, survenant en hiver et dues aux IAV et IBV, alors que seuls les IAV sont responsables des grandes pandémies qui surviennent à intervalles plus ou moins réguliers, d'au moins 10 ans. La pandémie la plus importante, non seulement par le nombre de cas mais aussi par la mortalité, était due à la « grippe espagnole ». Elle s'est déclarée à la fin de la 1^{ère} guerre mondiale en 1918 et 25 à 50 millions de décès lui ont été attribués. *A posteriori*, il a été possible de déterminer qu'elle était due à un IAV(H1N1). Trois autres pandémies sont survenues depuis : la grippe asiatique de 1957 due à un IAV(H2N2) et la grippe de Hong Kong, en 1972, due à un IAV(H3N2). Sans avoir l'ampleur de la précédente, elles se sont traduites par une mortalité et une morbidité importante. Plus récemment une pandémie s'est déclarée en 2009, due également à un IAV(H1N1), qui a pris son origine aux USA. Le virus qui circule encore a un pouvoir pathogène plus faible que celui des précédentes pandémies.

Le développement des connaissances, la culture des virus grippaux sur lignées cellulaires (rein de singe, MDCK), la caractérisation moléculaire de leurs génomes permettent actuellement de suivre le cheminement des virus, d'en déterminer l'origine, de connaître les souches circulantes et ainsi de préparer un vaccin efficace. Il a même été possible d'obtenir une séquence complète du virus de la pandémie de 1918 à partir de prélèvements effectués chez des personnes décédées de grippe, dont le corps avait été conservé dans le permafrost (Taubenberger, Hultin, Morens 2007).

1.2. Grippe aviaire

Si la grippe aviaire est bien caractérisée cliniquement et individualisée, jusqu'en 1997, les épisodes survenant dans les élevages ne posaient pas de problème particulier en santé humaine. L'épizootie en 1997 à Hong Kong, due à un IAV(H5N1), s'est accompagnée de contaminations humaines symptomatiques et de décès, a entraîné une mise en alerte du monde médical (Chan, 2002). Si les mesures prises ont rapidement mis un terme à cet épisode, une transmission d'un IAV pathogène de l'animal à l'homme, avec des formes cliniques graves, apparaissait possible. Ceci a été confirmé par un retour de l'infection à Hong Kong par ce même IAV(H5N1) en 2003. Mais cette fois l'infection ne s'est pas limitée à ce territoire et une panzootie s'est déclarée. Depuis, le virus reste présent dans plusieurs pays et des cas humains, mortels ou non, sont régulièrement déclarés. Au 28 janvier 2016, 846 cas humains avaient été confirmés, dont 449 décès (53,1 %) (Annexe 1).

Plusieurs autres virus aviaires sont connus pour provoquer des infections humaines, transitoires et le plus souvent bénignes tel l'IAV(H7N7). Cependant, d'autres posent actuellement des problèmes de santé publique en particulier en Chine ou l'IAV(H7N9) sévit depuis 2013 et au 16 janvier 698 cas humains avaient été répertoriés dont 278 décès (39,8%), principalement en Chine. Quelques cas probables de transmission interhumaine de ce virus, ont été rapportés.

2. Influenza A virus

2.1. Taxonomie

Les virus de la grippe sont des virus à ARN, enveloppés dont le génome, segmenté, est de polarité négative. Les particules virales sont sphériques et d'environ 100 nm de diamètre (Figure 1). Les virus appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*, (*myxo* : mucus en grec) qui regroupe 6 genres et 8 espèces (<http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>).

Influenzavirus A : **Influenza A virus (IAV)**

Influenzavirus B : **Influenza B virus (IBV)**

Influenzavirus C : **Influenza C virus (ICV)**

Ces trois espèces correspondent aux virus grippaux (Tableau 1)

Isavirus : **Infectious salmon anemia virus**

Virus pathogène pour les poissons.

Quarantavirus : **Johnston Atoll virus, Quarantfil virus**

Thogotovirus : **Dhori virus, Thogoto virus**

Ces deux derniers genres incluent des arbovirus, transmis par des tiques.

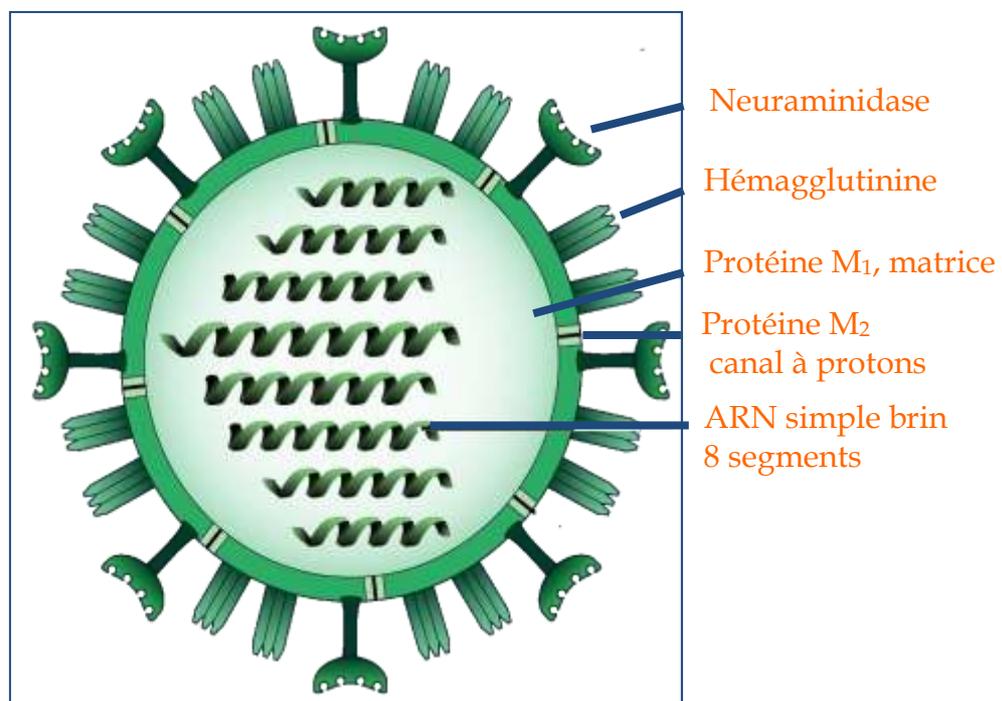


Figure 1 : Schéma d'une particule virale d'Influenza A virus

2.2. Influenzavirus humains

Les virus grippaux IAV, IBV, ICV diffèrent par leurs propriétés. Le génome se compose de huit fragments d'ARN pour les IAV et IBV et de 7 pour ICV. Ce dernier possède une seule protéine, l'hémagglutinine-estérase, au lieu de l'hémagglutinine et la neuraminidase (Tableau I). Alors qu'IAV est un virus à réservoir aviaire, IBV a été isolé chez des phoques mais l'existence d'un tel réservoir n'est pas prouvée (Bodewes, Morick *et al.* 2013). ICV pour sa part reste strictement humain. Si des infections animales naturelles à ICV ont été décrites, les souches isolées (porcs, bovins) diffèrent des souches humaines. IAV et IBV sont seuls responsables de grippes. ICV est un agent pathogène mineur des voies aériennes de l'Homme sans pouvoir pathogène spécifique.

Les Influenzavirus sont des virus enveloppés, rapidement inactivés par les détergents (éthanol, ammoniums quaternaires, aldéhydes), l'hypochlorite, la chaleur (56-60°C), les pH acides ou basiques (< 3, > 10) et les radiations ionisantes.

Les souches d'Influenzavirus sont répertoriées selon une nomenclature officielle. Celle-ci comprend le type (abréviation de l'espèce virale, A, B ou C) ; l'espèce animale d'où provient la souche, si elle est différente de l'Homme, uniquement pour IAV ; le lieu d'isolement de la souche ; le numéro d'ordre de l'isolat ; les deux derniers chiffres de l'année d'isolement ; les sous-types de l'hémagglutinine (H) et de la neuraminidase (N), uniquement pour IAV.

Exemples : A/Sydney/5/93 (H1N1) ; A/chicken/Queretaro/14588/95 (H5N2)
B/Beijing/184/93
C/California/95

Tableau I: Principaux caractères des Influenzavirus

Influenzavirus	IAV	IBV	ICV humain
ARN	8 brins	8 brins	7 brins
Hémagglutinine	+	+	-
Neuraminidase	+	+	-
Hémagglutinine-estérase	-	-	+
Pouvoir pathogène	Grippe	Grippe	Infections respiratoires bénignes
Gravité de l'infection	+++	++	+
Pathogène pour l'animal	Oui	Phoque ?	Oui, souches animales
Réservoir animal	Oui	Non	Non
Pandémies	Oui	Non	Non
Épidémies saisonnières	Oui	Oui	Non (sporadique)
Variabilité antigénique :			
Glissement	Oui	Oui	Oui
Cassure	Oui	Non	Non
Sensibilité			
à l'amantadine	Oui	Non	Non
aux anti-neuraminidases	Oui	Oui	?

2.3. Protéines virales

Elles sont au nombre de 17 mais certaines ne sont pas toujours exprimées. Les brins d'ARN 2, 7 et 8 codent deux peptides par glissement du cadre de lecture, épissage de l'ARNm ou troncation par délétion de la partie terminale (Tableau II) (Szewczyk, Bieńkowska-Szewczyk, Król, 2014 ; Hu, Mo *et al.* 2015). Les protéines non-structurales interviennent dans le cycle viral. Cependant la polymérase est présente dans la particule pour permettre l'initiation du cycle infectieux. La complexité du génome rend difficile la compréhension de la physiopathologie de l'infection.

Tableau II : Les protéines codées par le génome de l'IAV

Brin d'ARN	Protéine(s) codé(es)	Principales fonctions	Taille (acides aminés)
Protéines non structurales			
1	PB2 : Protéine Basique 2	Sous-unité de la polymérase	759
2	PB1 : Protéine Basique 1 PB1-N40 PB1-F2	Sous-unité de la polymérase Régulation de la réplication Activité pro-apoptotique Augmentation de la virulence	757 87
3	PA : Protéine Acide PA-N155 PA-N182 PA-X	Sous-unité de la polymérase Capture de la coiffe d'ARNm cellulaires Atténuation de la virulence id Atténuation de la virulence ?	716
5	NP : Nucléoprotéine	Liaison à l'ARN	498
8	NS1 (Non Structurale 1) NS2 NS3 NEP : Nuclear Export Protein	Capture de la coiffe d'ARNm cellulaires Isoforme de NS1 ; adaptation à l'hôte ? Translocation des ARN viraux vers le cytoplasme	230 121
Protéines structurales			
4	HA : Hémagglutinine	Adsorption aux acides. sialiques Fusion enveloppe/membrane du phagolysosome	566
6	NA : Neuraminidase	Clive la liaison A. sialique/galactose	454
7	M1 : Protéine de Matrice 1 M2 : Protéine de Matrice 2 M42	Forme de la particule virale Canal à protons Isoforme de M2	252 97

2.4. Cycle viral

Le cycle viral comporte 10 étapes principales (Figure 2) :

1. Liaison de HA à son récepteur
2. Pénétration dans la cellule par endocytose et fusion de la membrane du phagosome avec les lysosomes
3. La baisse du pH dans le phagolysosome entraîne la pénétration de H^+ dans la particule virale (protéine M2) et provoque une altération de sa structure. Après fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la vacuole, les complexes « ARN/NP/polymérase » sont libérés dans le cytoplasme.
4. Migration de ces complexes dans le noyau où se déroule la réplication.
5. Synthèse des ARN messagers viraux
6. Traduction des ARN et maturation des protéines virales
7. Synthèse des ARN (-) viraux
8. Migration des ARN viraux vers la membrane cellulaire doublée par la protéine M1 et dans laquelle s'insèrent HA, NA et M2
9. Formation du virion par bourgeonnement
10. Libération des virions, agglutinés à la surface de la membrane cellulaire, par clivage de la liaison de l'acide sialique terminal avec la chaîne glucidique ; par NA.

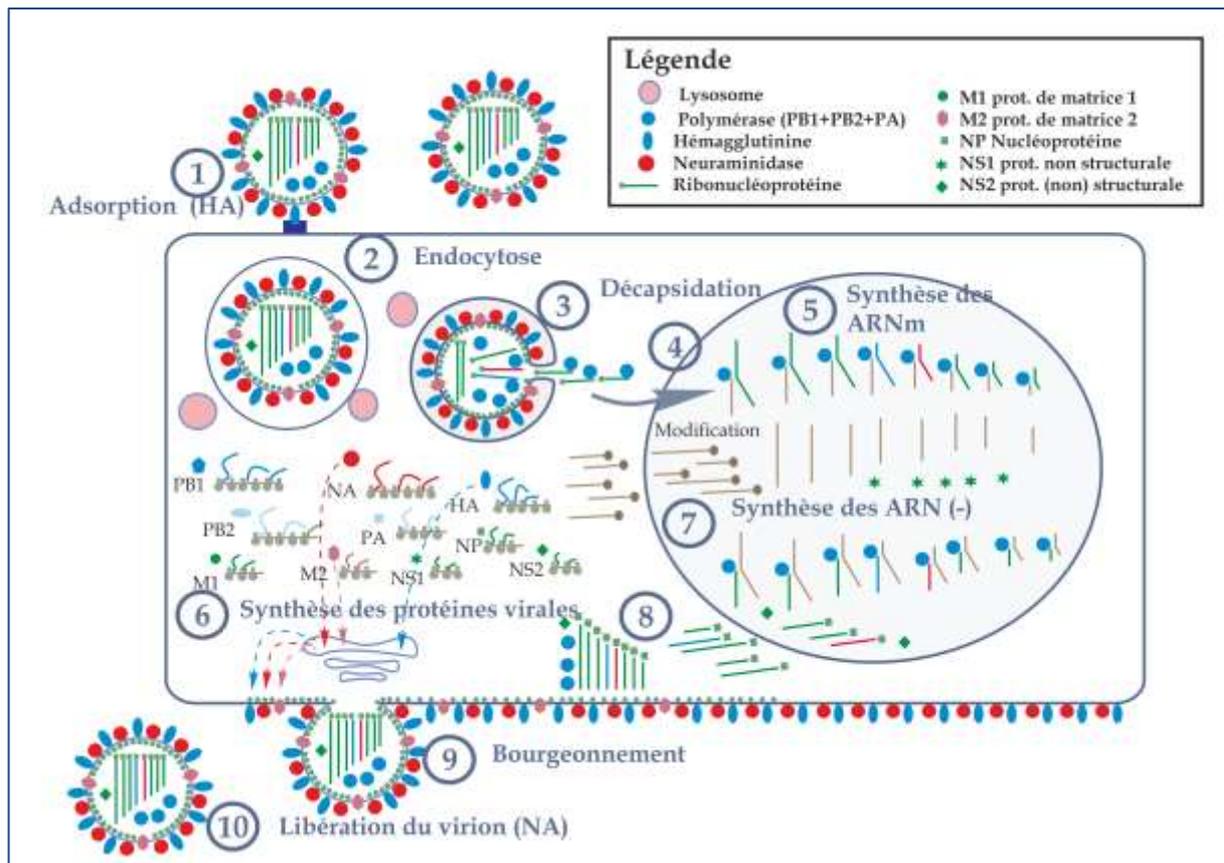


Figure 2 : Cycle de répliation d'Influenza A virus
cf. texte (Le Faou A 2012, non publié)

2.5. Protéines de surface : hémagglutinine et neuraminidase

Les deux protéines HA et NA en plus de leur rôle dans la répliation virale induisent la production d'anticorps neutralisants. La variabilité antigénique du virus est liée aux modifications de ces protéines du fait d'erreurs de lecture de l'ARN polymérase ARN dépendante virale qui ne possède pas de système de réparation des erreurs. Ces deux protéines HA et NA, glycosylées sont enchâssées dans l'enveloppe virale. Elles sont à la base de la classification des souches d'IAV en sous-types.

Le mucus à la surface des voies respiratoires est composé de glycoprotéines qui portent des chaînes glycosidiques terminées par un acide sialique qui sert de récepteur à HA. Cet acide sialique est lié à un galactose (Figure 3) et la liaison osidique peut être $\alpha 2-6$ ou $\alpha 2-3$. Il était estimé que l'homme ne possédait que des acides sialiques en liaison 2-6 alors que chez les oiseaux c'étaient des liaisons 2-3, les deux étant présentes chez le porc. Cet animal jouerait alors le rôle d'intermédiaire entre les oiseaux et l'Homme. En fait des travaux récents ont montré que l'homme possédait également des acides sialiques en liaison $\alpha 2-3$.

Ceux-ci sont présents dans la partie profonde des poumons alors que dans les voies aériennes supérieures sont présents uniquement des acide sialiques en liaison α 2-6 (de Graaf, Fouchier, 2014). Ceci peut expliquer, au moins en partie, l'infection humaine par des souches aviaires et donc la possibilité de recombinaisons entre souches aviaires et humaines chez l'Homme.

2.5.1. Hémagglutinine

Elle tire son nom de sa propriété d'agglutination des globules rouges (poulet, groupe O humain). Ce test était utilisé en culture cellulaire pour identifier une croissance virale en l'absence d'effet cytopathogène. La protéine HA est synthétisée sous forme d'un précurseur inactif (H0) qui est clivé en deux sous-unités H1 et H2 unies par des ponts disulfures. L'hémagglutinine est insérée dans l'enveloppe et son extrémité globulaire porte le site de reconnaissance de l'acide sialique. HA forme à la surface du virion des homotrimères en forme de pointe. Elle assure également la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane du phagolysosome. Chez les oiseaux, 16 sous-types de HA sont décrits (H 1 à 16). Des sous-types particuliers sont présents chez les chauves-souris (H17 et H18) (Mehle 2014). L'homme n'est infecté naturellement que par les IAV porteurs de H1, H2 et H3 (Tableau III).

Tableau III : Distribution des sous-types d'hémagglutinine d'IAV

Sous-types	Homme	Porc	Cheval	Avifaune
H1	+	+	-	+
H2	+	-	-	+
H3	+	+	+	+
H4 à H6	-	-	-	+
H7	-	-	+	+
H8 à H16	-	-	-	+

A chaque sous-type de HA correspond une structure antigénique et une séquence du gène permettant leur caractérisation. Au sein de ces sous-types les mutations entraînent des changements d'acides aminés qui modifient les propriétés de la protéine et permettent de différencier les souches entre-elles. Les anticorps neutralisants sont indépendants du sous-type et sont spécifique de souche. Cependant des parentés antigéniques peuvent exister au sein des sous-types, responsables de protections partielles.

2.5.2 Neuraminidase

Cette enzyme forme des tétramères, en forme de « champignon ». Elle clive les liaisons osidiques « acide sialique-galactose » (Figure 3). Moins abondante que HA, NA induit également des anticorps neutralisants. Chez les oiseaux 9 sous-types sont connus. Chez les chauves-souris des sous-types particuliers de NA (N10, N11) ont également été décrits (Mehle 2014).

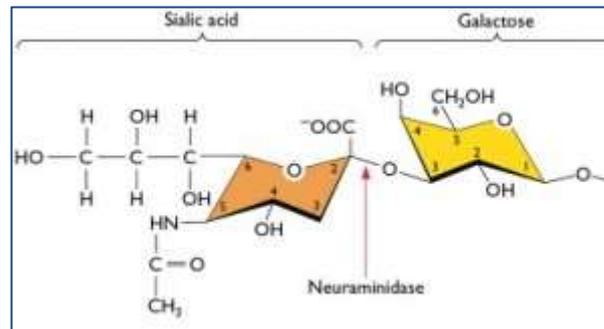


Figure 3 : Site d'action de la neuraminidase
Liaison acide sialique-galactose (ici α 2-3)

Tableau IV : Distribution des sous-types de neuraminidase d'IAV

Sous-types	Homme	Porc	Cheval	Avifaune
N1	+	+	-	+
N2	+	+	-	+
N3 à N6	-	-	-	+
N7 et N8	-	-	+	+
N9	-	-	-	+

L'Homme n'est infecté naturellement que par les IAV N1 et N2. Comme HA, et du fait du même mécanisme, NA a une structure variable au sein d'un même sous-type. Pour cette protéine, les anticorps neutralisants sont également spécifiques de souche. L'activité enzymatique de NA est la cible du traitement et de la prévention de la grippe par les antineuraminidases, efficaces quel que soit le type de NA aussi bien d'IAV que d'IBV.

Il faut noter que la recombinaison ne touche pas que les ARN codant HA et NA mais aussi ceux correspondant aux protéines non structurales (Figure 5). D'autre part une recombinaison entre brins d'ARN homologue est également possible. Ces phénomènes peuvent conférer à la souche résultante, une virulence accrue avec pour conséquence une morbidité et une mortalité élevée ainsi qu'un spectre d'hôte élargi.

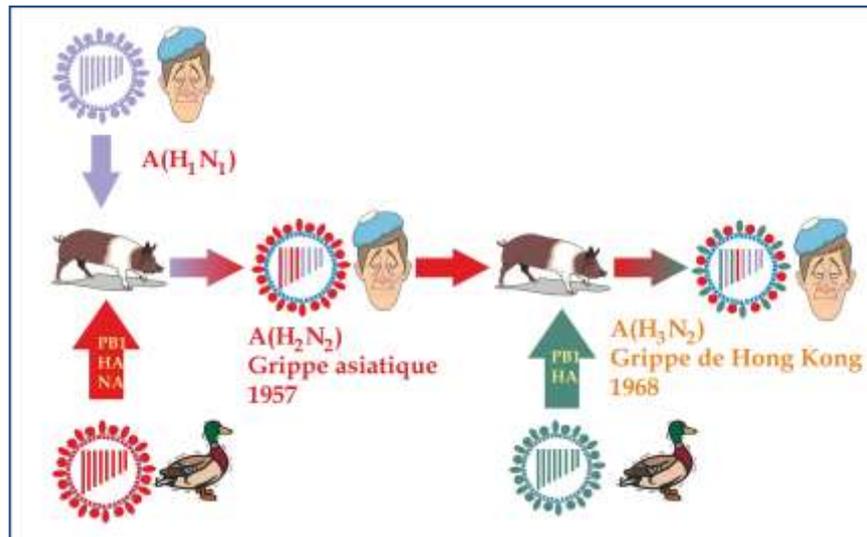


Figure 5 : Proposition de mécanisme de recombinaison entre virus aviaires et humain
Emergence de souches pandémiques (Le Faou 2012)

Le développement des techniques moléculaires permet d'étudier les ARN viraux et grâce aux nombreuses données collectées de faire des études phylogénétiques et de connaître l'origine des différents brins d'ARN présents dans un virus donné. Ainsi l'IAV(H1N1) responsable de la pandémie de 2009, est le fruit d'une recombinaison entre un virus de porc d'Amérique du Nord ; un virus aviaire également d'Amérique du Nord ; un virus humain et un virus de porc présent en Asie et en Europe. L'introduction de ce virus chez l'Homme s'est traduite par une épidémie massive car les individus ne possédaient pas d'anticorps contre cette souche qui a ainsi pu se multiplier librement. Cependant, les infections antérieures par des IAV(H1N1) ont pu permettre que les conséquences pour la population soient moins sérieuses que ce qui était craint au début de la pandémie, en particulier chez les personnes âgées.

3. Grippe humaine

3.1. Physiopathologie

La grippe se transmet par voie aérienne à l'occasion d'un contact rapproché ou au sein d'une communauté (transports en commun par exemple), la saison hivernale favorisant les réunions en milieu fermé. Les gouttelettes de « Flügge » produites par la parole, la toux, l'éternuement restent en suspension dans l'air suffisamment longtemps pour assurer leur inhalation par l'entourage. Elles peuvent se déposer sur les objets et ceux-ci être également source de contamination.

Une fois dans les voies respiratoires le virus adhère au mucus recouvrant les cellules et déclenche une infection. La phase de multiplication initiale est cliniquement muette, mais la destruction de l'épithélium des voies aériennes entraîne rapidement des symptômes respiratoires. L'altération de la muqueuse favorise les surinfections bactériennes. La production d'interféron de type I, induite par le virus, est associée aux signes extra pulmonaires (courbature, fièvre...). Le virus ne franchit pas la membrane basale de l'épithélium ou, s'il la franchissait, les anticorps préviendraient toute dissémination. L'infection reste cantonnée à l'arbre respiratoire du moins chez l'adulte. Une phase virémique pourrait exister chez l'enfant lors d'une première infection grippale. Le virus est présent dans les aérosols dès le 1^{er} jour et il est excrété pendant 5 à 10 jours. Le sujet est contagieux avant le début des symptômes. Les complications extra-pulmonaires, en particulier cardiaques, ne sont sans doute pas dues directement au virus.

3.2. Grippe saisonnière

Les signes cliniques de la grippe sont très variés, de l'absence de symptômes, à la grippe sévère mais en l'absence de complications, l'évolution est en règle générale favorable. (Leclercq, Manuguerra 2013 ; <http://emedicine.medscape.com/article/219557-overview>)

3.2.1. Symptomatologie

Après une incubation de 2 jours en moyenne (mais pouvant aller de 1 à 4), la maladie débute brutalement avec

- Fièvre élevée
- Pharyngite
- Myalgies
- Céphalée frontale ou rétro-orbitaire
- Ecoulement nasal

- Fatigue, asthénie importante
- Toux sèche et éventuellement autres symptômes respiratoires : elle devient productive en fin d'évolution
- Tachycardie
- Conjonctivite, larmolement

L'évolution est en règle générale favorable avec disparition des signes après une semaine.

L'asthénie peut persister plusieurs semaines.

Toutes les formes cliniques peuvent être observées depuis la rhinopharyngite banale jusqu'à la pneumonie et même la détresse respiratoire aiguë rapidement mortelle.

3.2.2. Complications

Chez l'enfant

- Croup
- Otite moyenne aiguë
- Convulsions hyperthermiques
- Myosites, polymyosites avec myoglobinuries
- Syndrome de Reye (encéphalopathie associée à une dégénérescence hépatique). Elle est liée à la prise de salicylés qui doit être proscrite.

Chez la femme enceinte

- Surmortalité telle qu'elle a été observée lors des pandémies de 1918 et de 1957.
- Complications pulmonaires et cardiaques
- Atteinte fœtale en général peu importante en dehors d'épisodes d'hyperthermie maternelle.

Chez la personne âgée

- Perturbations hémodynamiques
- Myocardites
- Pneumonies virales
- Pneumonies bactériennes qui surviennent en général entre 5 et 7 jours après le début des symptômes de grippe. Elles sont dues surtout à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (pneumonie nécrosante)

Des atteintes neurologiques sont décrites au cours de la grippe mais l'implication directe du virus n'est pas montrée. Ce peuvent être des méningites, des syndromes de Guillain-Barré, des comas.

3.2.3. Diagnostic différentiel

Les syndromes grippaux surviennent au cours de nombreuses infections virales

Virus respiratoire syncytial

Parainfluenzavirus

Primo-infection par le Virus de l'Immunodéficience humaine (VIH)

Certaines arboviroses (Infection à West Nile virus)

Coronavirus et Rhinovirus responsables d'infections en général bénignes...

Des syndromes grippaux peuvent également s'observer au cours d'infections bactériennes à *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp... Une infection à *Plasmodium falciparum* peut mimer une grippe et cette étiologie doit être évoquée chez une personne au retour de région d'endémie du fait du risque d'évolution vers un neuropaludisme qui met en jeu le pronostic vital.

3.2.4. Radiologie pulmonaire

Elle est utile chez la personne âgée pour éliminer une pneumonie. Elle montre en cas de grippe le plus souvent une absence d'infiltrats ou, s'ils sont présents, ils sont de type interstitiel, symétriques, minimes. Des images en foyer sont en faveur d'une pneumonie bactérienne.

3.2.5. Diagnostic biologique

En pratique, il n'est pas réalisé. En milieu hospitalier, pour la recherche des virus grippaux la culture cellulaire tend à être abandonnée au profit des méthodes moléculaires (Tableau V). La recherche directe du virus doit être favorisée par rapport à la sérologie.

- Culture cellulaire : cellules primaires de rein de singe, remplacées par des MDCK (cellules de rein de chien en lignée continue). Du fait d'une croissance lente et de l'absence d'effet cytopathogène, l'hémagglutinine est recherchée classiquement avec des hématies de poulet ou d'Homme du groupe O ou par immunofluorescence. Le résultat peut n'être positif qu'après 3 semaines. La culture, bien qu'abandonnée pour le diagnostic reste indispensable pour la caractérisation des souches circulantes. Ainsi au début de l'automne, l'isolement est pratiqué par les centres de référence à partir des prélèvements effectués par les médecins généralistes (« Réseau Sentinelles » en collaboration avec l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) et les Centres Nationaux de référence de la Grippe) (<https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=presentation>).
- et les souches d'Influenzavirus isolées étudiées afin de savoir s'il s'agit d'un « nouveau » virus et de déterminer ainsi le risque épidémique et l'efficacité du vaccin.

- Immunofluorescence et EIA : Ces techniques permettent un diagnostic rapide (1 heure environ) et à faible coût mais laissent également la place à la virologie moléculaire. Les méthodes immunochromatographiques sont pratiques car effectuées directement à partir du prélèvement et fournissent un résultat en une dizaine de minutes.
- Virologie moléculaire : La RT-PCR est maintenant entrée dans le diagnostic quotidien de la grippe avec celui des autres virus respiratoire. Des RT-PCR « multiplex » facilitent ces diagnostics. Les techniques classiques peuvent fournir un résultat dans la journée. Par exemple, un test rapide, développé par les « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC), Atlanta, GA, fournit à partir de prélèvements respiratoires un résultat en 4 heures. Il se compose de 3 modules et permet :
 - d'identifier et différencier IAV et IBV ;
 - de déterminer les sous-types d'IAV ;
 - de détecter la souche hautement pathogène d'IAV(H5N1)

(<http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>).

Des diagnostics moléculaires rapides commerciaux fournissent un résultat en 15-20 minutes à partir de l'échantillon (limité au diagnostic d'espèce).

Tableau V : Méthodes de laboratoire pour le diagnostic direct de grippe à IAV ou IBV

Méthode	Prélèvement	Résultat en
Culture cellulaire	Frottis nasopharyngé, lavage broncho-alvéolaire, aspirations nasale ou endotrachéale	3-10 jours
Culture cellulaire rapide	Id.	1-3 jours
Immunofluorescence directe Recherche d'antigènes	Id.	1-4 h
Diagnostic rapide (recherche d'antigènes)	Id	<30 min.
RT-PCR (« singleplex » ou multiplex) ou autres technique de recherche d'ARN	Tout type de prélèvement respiratoire	1 à 8 h
Diagnostic moléculaire rapide	Ecouvillon nasopharyngé	<30 min

- Sérologie : Elles différencient les infections à IAV et IBV. La fixation du complément, est pratiquement abandonnée. Peu sensible elle ne permet pas un diagnostic d'infection récente. La sérologie permet un diagnostic rétrospectif en cas de complications ; les techniques immunoenzymatiques, automatisées permettent la recherche d'IgM. Celle des IgG est moins intéressante.

3.2.6. Prévention, vaccination

La lutte contre la grippe passe par la prévention qui consiste en des règles d'hygiène simples (lavage des mains, port éventuel de masques, se couvrir la bouche en cas de toux ou d'éternuements...).

Cependant la principale disposition consiste en l'offre de vaccination aux personnes à risque, surtout les personnes âgées, mais aussi aux individus exposés à des formes sévères du fait d'une grande sensibilité à l'infection (diabète, asthme, mucoviscidose, insuffisance respiratoire, atteintes cardiaques, déficits immunitaires congénitaux ou acquis, maladies chroniques sévères). La vaccination est également recommandée au personnel qui travaille au contact de malades, de personnes âgées, de jeunes enfants. La formulation de la vaccination est revue tous les ans en fonction des souches circulant lors de l'hiver précédent. Elle varie entre les hémisphères nord et sud du fait du décalage dans les épidémies hivernales.

Formulation recommandée par l'OMS pour la composition du vaccin contre la grippe :

Hémisphère nord, saison 2015-2016 (Tableau VI).

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus ;
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-like virus ;
- B/Phuket/3073/2013-like virus.

Hémisphère sud, saison 2016

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus ;
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus ;
- B/Brisbane/60/2008-like virus

Les vaccins (Tableau VII) sont, pour la plupart, trivalents (un seul est tétravalent, fluarix tetra®) et préparés sur œuf embryonné mais une préparation sur culture cellulaire a été récemment introduite, administrée par voie nasale et réservée aux enfants. La fabrication du vaccin nécessite plusieurs mois entre la connaissance de sa formulation et la mise sur le marché, il est donc dirigé contre les souches qui circulaient l'année précédente.

Tableau VI : Composition des différents vaccins antigrippaux disponibles en France
(<http://www.univadis.fr/vidal>)

Souche recommandée	IAV(H1N1)		IAV (H3N2)		IBV B	
	A/California/7/2009	A/Switzerland/9715293/2013	A/Texas/50/2012	B/Phuket/3073/2013	B/Brisbane/60/2008	B/Massachusetts/2/2012
Agrippal®	+		+			+
Fluarix®	+	+		+		
Fluarix tetra®	+	+		+	+	
Immugrip®	+	+		+		
Influvac®	+	+		+		
Vaxigrip®	+	+		+		
Optaflu®	+		+	+		

N.B. Les souches utilisées peuvent être des souches analogues de celles recommandées

Tableau VII : Les vaccins actuellement disponibles en France
(<http://www.univadis.fr/Vidal>)

Nom commercial	Fabricant	Composition	Remboursement
Agrippal®	Novartis vaccins	HA NA	65%
Fluarix®	Glaxo-Smith-Kline	Virus fragmenté	65%
Fluarix tetra®	Glaxo-Smith-Kline	Virus fragmenté	Non
Immugrip®	Pierre Fabre	Virus fragmenté	65%
Influvac®	Mylan Médical	HA NA	65%
Vaxigrip®	Sanofi-Pasteur	Virus fragmenté	65%
Optaflu®	Novartis	HA NA	Non

Les vaccins à virus inactivés, destinés aux adultes, sont composés de virus fragmentés ou des protéines HA et NA purifiées. Ils sont administrés en injection unique IM, à l'automne et doivent être renouvelés tous les ans. Le vaccin Tétanos-Grippe (Tetagrip®) combiné et celui à virus vivant atténué (Fluenz®) ne sont plus commercialisés en France.

3.2.7. Traitements

Les traitements par amantadine (ou rimantadine), inhibiteurs de la protéine M2, préviennent l'acidification de la particule virale au sein de l'endosome et la libération des ARN viraux. L'amantadine (Mantadix®) est seule autorisée en France, pour le traitement de la grippe. La résistance à ces deux molécules est maintenant répandue et les souches résistantes conservent leur virulence. Aussi, les seuls traitements recommandés actuellement sont-ils les antineuraminidases.

Ce sont des molécules analogues de structure de l'acide sialique, inhibiteurs compétitifs de la neuraminidase. Ils bloquent son site actif ce qui prévient la libération du virion adhérent à la surface de la cellule infectée et limite son essaimage aux cellules voisines. Deux produits sont actuellement disponibles, le zanamivir et l'oseltamivir actifs sur les souches humaines d'IAV et l'IBV.

Leur efficacité dans les infections par les souches aviaires n'est pas documentée mais ils sont prescrits dans cette indication avec semble-t-il des résultats satisfaisants. Les traitements curatifs doivent être débutés dans les 48 heures qui suivent le début des symptômes. Ils permettent une réduction de la durée de la maladie de 1,5 à 2,5 jours et une diminution de la fréquence des complications. Ces deux produits peuvent être utilisés en prophylaxie chez les sujets à risque, non vaccinés ou si le vaccin se révèle inefficace du fait de l'émergence d'une nouvelle souche. La prophylaxie quotidienne doit être poursuivie pendant la durée de l'épidémie.

- Zanamivir (Relenza[®] Diskhaler, Laboratoires Glaxo Smith Kline)

Son efficacité sur les souches aviaires est mal documentée. Il s'administre par voie aérienne à l'aide d'un « Diskhaler ». Le principe actif (5 mg) se présente dans un disque « foil » qui s'insère dans l'appareil et permet l'inhalation. Lors de son administration, des bronchospasmes sévères ont été observés et le zanamivir n'est pas recommandé pour le traitement d'individus avec des atteintes des voies respiratoires (asthme, pneumonies chroniques obstructives). Du fait de l'émergence de résistances à l'oseltamivir, le zanamivir est actuellement prescrit comme première ligne pour le traitement et la prophylaxie.

- Oseltamivir (Tamiflu[®], Laboratoires Roche)

L'oseltamivir est une pro-drogue, qui s'administre par voie orale. Le principe actif est libéré dans le foie et gagne la circulation générale. Il est administré, en traitement ou en prophylaxie, sous forme de capsules (75, 45, et 30 mg) ou de suspension buvable (6mg/mL et 12 mg/mL). Du fait de l'émergence de résistances, une association avec la ribavirine a été proposée.

- Peramivir (Rapivab[®], BioCryst Pharmaceuticals)

Cet antineuraminidase est commercialisé aux USA, en Corée du Sud et au Japon. Il est administré à dose unique (600 mg IV en perfusion de 15-30 minutes) uniquement chez l'adulte. Il n'est pas disponible en France.

4. Grippe aviaire

La grippe aviaire est une infection des oiseaux par un IAV spécifique de l'avifaune. Il est vraisemblable que tous les Influenzavirus connus dérivent de souches aviaires et que celles-ci se sont adaptées à différents hôtes chez lesquels le virus circule comme l'Homme, le cheval, le chien, ce passage étant plus ou moins ancien. Par contre les souches aviaires actuelles, circulent entre les oiseaux, sauvages ou domestiques, et peuvent accidentellement infecter des mammifères. Le plus souvent l'infection au sein de ces espèces est transitoire et le virus en cause, qui se transmet difficilement, disparaît rapidement.

Chez les oiseaux, les souches d'IAV sont classées en souches faiblement pathogènes (IAVFP), responsables de symptômes modérés et en souches hautement pathogènes (IAVHP) associées à une mortalité élevée en particulier dans les élevages.

4.1. Maladie des oiseaux

Si les oiseaux sont le réservoir de l'ensemble des IAV susceptibles d'infecter les mammifères (Figure 5), les symptômes et les spectres d'hôtes varient d'un sous-type à l'autre. Par contre les sous-types qui infectent spécifiquement certaines espèces (homme, cheval) circulent librement au sein des individus (http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/highly_pathogenic_avian_influenza-citations.pdf).

4.1.1. Spectres d'hôte

La plus grande partie des IAV aviaires est entretenue au sein de l'avifaune sauvage, dont les infections sont souvent asymptomatiques. Les espèces aquatiques sont les principaux réservoirs : ansériformes (canards, oies, cygnes...) ou oiseaux marins (goélands, mouettes, sternes). Cependant le pouvoir pathogène d'une souche peut varier d'une espèce à l'autre. L'infection par un IAVFP se traduit par une circulation restreinte et la souche peut disparaître spontanément. A l'inverse, elle peut aussi évoluer vers une souche d'IAVHP, phénomène qui concerne surtout les sous-types H5 ou H7. Cependant, le pouvoir pathogène des souches est très variable d'une espèce à l'autre et un IAV hautement pathogène pour le poulet peut être inoffensif pour le canard.

L'infection des mammifères est fréquente et due à des sous-types variés (exemples : H4, H5N2, H5N6, H6N6, H7, H10N5 and H11N2) et avec des conséquences très variables. Des infections ont été décrites chez le porc, le vison, le chien et le chat. Les mammifères sauvages peuvent aussi être atteints (ratons laveurs, mouffettes, souris sauvages).

La plupart des souches ne sont pas pathogènes pour l'homme ou, si elles le sont, ne provoquent que des atteintes modérées à l'exception d'un décès, le seul connu avant 1997, après une infection par un IAV(H7N7) (Fouchier, Schneeberger *et al.* 2004). Ces virus aviaires ne se transmettent que difficilement, voire pas du tout, entre individus et ne provoquent jamais d'épidémie (Tableau VIII). Il en est de même, pour le moment, pour les souches d'IAV aviaires responsables d'atteintes respiratoires sérieuses voire mortelles qui ont émergé depuis 1997.

Tableau VIII : Différents sous-types d'IAV aviaires responsables d'infections humaines (Wang, Luo *et al.* 2014)

Sous-type	Premier isolement	Hôtes
H1N1	1918, Homme	Oiseau, Homme, chameau, chien, chat, guépard, furet, tamanoir, vison, phoque, porc
H1N2	1976, guillemot	Oiseau, Homme, porc
H2N2	1957, Homme	Oiseau, Homme
H3N2	1969, dinde	Oiseau, Homme, chien, félins, furet, vison, porc
H5N1	1959, poulet	Oiseau, Homme, chien, chat, guépard, civette, équidés, furet, léopard, vison, pika, raton laveur, fouine, porc, tigre
H7N2	1978, canard	Oiseau, Homme, porc
H7N3	1963, dinde	Oiseau, Homme
H7N7	1902, poulet	Oiseau, Homme, équidés, phoque
H7N9	1988, dinde	Oiseau, Homme
H9N2	1966, dinde	Oiseau, Homme, chien, équidés, porc
H10N7	1949, poulet	Oiseau, Homme

4.1.2. Epidémiologie

Les IAV peuvent rester infectieux pendant longtemps dans l'environnement contaminé par les fientes, surtout quand la température est basse (jusqu'à 3 mois à 4°C et jusqu'à 6 jours à 15-35°C). L'infection des espèces domestiques (chiens, chats, animaux de basses-cours) ne paraît pas jouer un rôle important dans l'épidémiologie de ces virus.

Chez les oiseaux les 16 sous-types de HA et les 9 sous-types de NA sont présents. L'accumulation de mutations, et la possibilité de recombinaisons entre génomes permettent une adaptation à de nouvelles espèces animales ainsi que des modifications du pouvoir pathogène. Les IAVFP sont des hôtes habituels des ansériformes (oiseaux aquatiques comme les canards les oies et les cygnes) et des oiseaux du bord de mer (mouettes, sternes...). Les virus peuvent persister longtemps au sein de ces populations dont l'infection est le plus souvent asymptomatique.

Si les sous-types d'IAV en cause dans les épisodes de grippe aviaire sont variés, certains sont plus préoccupants que d'autre du fait d'endémies, d'une haute pathogénicité pour les oiseaux d'élevage et de risque pour la santé humaine, sans qu'il y ait forcément de relation entre les pouvoirs pathogènes chez l'animal et chez l'Homme.

Les principales souches d'IAV actuellement prises en compte :

- IAV(H5N1) « lignage asiatique », hautement pathogène pour la volaille il est responsable d'un panzootie associée à des infections humaines. Il est présent surtout en Asie du Sud-Est et en Egypte. Une autre souche d'IAV(H5N1), de faible pathogénicité, circule également. Elle n'est pas associée à des cas humains et a été décrite récemment en France.
- IAVFP(H7N9) circule depuis 2013 en Chine. Si cette souche est peu pathogène pour la volaille, elle provoque chez l'Homme des pneumonies graves accompagnées de décès. Elle n'a, pour le moment, pas été signalée dans un autre pays en dehors de cas importés.
- IAV(H5N6), apparu en 2014, a été l'objet de 32 déclarations d'épizooties en Chine, de 23 au Viêt-Nam, et 3 isolats ont été obtenus chez des oiseaux sauvages à Hong Kong (<http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/2016/>). Il dérive de la souche d'IAV(H5N1). Présent actuellement en Asie du Sud-Est (Yang, Mok 2015) il a été associé à 10 cas humains dont 9 sévères (<http://www.promed.mail.org>).
- Régulièrement l'apparition de souches d'IAV de sous-types variés est rapportée dans les élevages à travers le monde comme, par exemple, IAV(H5N2) et IAV(H5N9) en 2015, en France. Ces infections se traduisent souvent par des abattages systématiques de tous les animaux de l'élevage touché avec un retentissement social et économique important.

L'essaimage des souches d'IAV aviaires est lié (<http://www.oie.int/doc/ged/D13947.PDF>) :

- Au commerce international (légal et illégal)
- A l'existence de marchés d'animaux vivants
- Aux conditions d'élevage
- A une présence de virus chez les oiseaux sauvages. Mais le rôle de ces oiseaux, en particulier les oiseaux migrateurs, bien que probable, n'est pas clairement défini. Ceux-ci peuvent véhiculer des souches sur de grandes distances et les échanger avec des souches locales sur leurs lieux de migrations.

Au sein d'un élevage, les virus sont transmis par voie aérienne par les aérosols (sécrétion pulmonaires, fèces), par contact direct avec ces sécrétions mais aussi indirect par l'eau, les aliments contaminés, les vêtements, les chaussures et l'équipement des éleveurs non seulement au sein d'un élevage mais aussi d'un élevage à l'autre.

La contamination des ansériformes survient vraisemblablement, du fait de leur mode d'alimentation, par ingestion de nourriture flottant à la surface de l'eau contaminée par les fientes des oiseaux infectés. Par contre les oiseaux qui se nourrissent en plongeant sont moins susceptibles de se contaminer. Les IAVHP sont présents dans les œufs qui peuvent être une source d'infection (surtout en cas de bris, car un œuf infecté a peu de chance de donner naissance à un poussin, l'embryon étant tué par le virus). Un oiseau infecté peut être une source de virus pendant plusieurs semaines.

Les IAVHP peuvent survivre longtemps dans l'environnement contaminé par les fientes, surtout quand la température est basse (jusqu'à 3 mois à + 4°C). A 37°C la survie du virus peut aller jusqu'à 6 jours.

4.1.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et pouvoir pathogène

A la différence de l'homme, l'IAV envahit l'organisme des oiseaux et il est présent dans pratiquement tous les organes (pancréas, système nerveux, poumons, foie, cœur). Il est excrété abondamment tant par voie aérienne que par les fientes. L'infection des endothéliums vasculaires se traduit par des œdèmes, des hémorragies et des nécroses tissulaires.

Le séquençage des génomes des isolats d'IAV permet de mettre en relation des mutations associées à la virulence, au pouvoir pathogène ainsi qu'au spectre d'hôte des souches d'IAV, ceci à la suite d'études épidémiologiques ou de travaux expérimentaux chez l'animal. Beaucoup de résultats ont été obtenus sur les IAV(H5N1) du fait de l'ancienneté de l'endémie. Aussi des inférences ont été faites lorsque des mutations décrites pour celui-ci ont été mises en évidence chez un autre sous-type, (H7N9) par exemple.

- HA : Les souches hautement pathogènes possèdent un site de clivage présentant une séquence de plusieurs acides aminés basiques (-RRKKR-), reconnue par de très nombreuses protéases ubiquitaires au sein de l'organisme hôte. Cette séquence, par exemple, est présente chez toutes les souches d'IAV(H5N1). Elle est absente des souches faiblement pathogènes et l'IAV(H7N9) ne possède qu'une arginine au site de clivage. Seul un nombre limité de protéases peut assurer le clivage du précurseur de HA ce qui limite le taux d'hydrolyse, donc celui de la maturation de la protéine et ainsi diminue le pouvoir pathogène.

Chez IAV(H7N9) trois substitutions augmentent l'affinité de HA pour le récepteur humain (liaison osidique acide sialique-galactose α 2-6), elles concernent le site de liaison : T160A (numérotation de H3), qui se traduit par une absence de glycosylation en 158, ainsi que Q226L et A138S.

- NA : chez IAV(H7N9) la présence d'une délétion de 5 acides aminés (résidus 69R73) correspond à une adaptation de la souche aux oiseaux terrestres. La substitution R292K présente chez certaines souches correspond, chez l'IAV(H3N2), à une résistance aux antineuraminidases. Par contre toutes les souches ont la substitution S31N qui confère la résistance à l'amantadine (Husain 2014).
- PB2 : la présence d'une lysine en position 267 est liée au pouvoir pathogène chez l'homme alors qu'un acide glutamique est associé à un pouvoir pathogène modéré. La mutation G267L semble être acquise au cours de l'infection humaine. De même la substitution E627K contribue à la virulence de la souche chez les mammifères. Il en est de même de la substitution D701N. Une autre substitution L89V est également présente.
- PB1-F2 : exprimée par une modification du cadre de lecture de PB1 c'est un inducteur d'apoptose. Son expression n'est pas observée chez toutes les souches. Sa suppression diminue le pouvoir pathogène du virus. La substitution S66N dans la protéine est associée à un pouvoir pathogène accru. (Neumann, Chen *et al.* 2010).
- PA : trois substitutions (V100A, K356R, S409N) pourraient également contribuer à la virulence de la souche IAV(H7N9).
- PA-X : l'absence de production est associée à une augmentation du pouvoir pathogène avec un accroissement des activités de la polymérase et de PB chez la souris (Gao, Sun *et al.*, 2015). Son expression chez les oiseaux est associée à une diminution de la virulence (Hu, Mo *et al.* 2015).
- NS1 : deux mutations sont associées à un pouvoir pathogène accru : délétion de 15 nucléotides en position 263-277, substitution d'acide aminé en 149 dans la protéine et la substitution P42S.
- M1 : les substitutions N30D et T215A sont associées à la virulence d'IAV(H5N1) chez la souris.

De nombreuses autres substitutions ont été identifiées mais leur rôle dans le pouvoir pathogène et le spectre d'hôtes, s'il elles en ont un, n'est pas connu.

4.1.3. Symptomatologie

4.3.1.1. Formes modérées (IAVFP)

Chez les oiseaux d'élevage

- Plumage ébouriffé, crête tombante
- Diminution de la production d'œufs
- Eternuements, toux, écoulement nasal et oculaire, œdème des sinus suborbitaires
- Léthargie, consommation diminuée d'eau et aliments
- Diarrhées
- Une mortalité inhabituelle peut être observée.

Les canards et les oies sont le plus souvent asymptomatiques.

Chez les oiseaux sauvages les symptômes, quand ils sont présents, sont peu différents mais le plus souvent ils ne présentent aucun signe clinique. Cette absence chez les ansériformes sauvages favorise certainement la dissémination du virus.

4.3.1.2. Formes sévères (IAVHP)

Les infections provoquées par les IAVHP présentent des tableaux cliniques variés au sein d'une même espèce mais également d'une espèce à l'autre. Ces symptômes sont beaucoup plus importants que ceux avec les souches FP et la mortalité est en général élevée.

Les poulets et les dindes sont particulièrement sensibles et présentent :

- Anorexie, léthargie
- Chute brutale de la production d'œuf, la coquille peut être molle voire absente
- Cyanose
- Toux, éternuements
- Diarrhées
- Caroncules et crête œdématiées et congestionnées
- Hémorragies des pattes
- Œdèmes cutanés et sous-oculaire
- Symptômes neurologiques

Les décès peuvent survenir en l'absence de tout signe précurseur. Très rapidement l'atteinte gagne l'ensemble de l'élevage et après quelques jours la mortalité peut atteindre 100%.

A l'autopsie des hémorragies de plusieurs organes peuvent être observées traduisant une atteinte multiviscérale. (<http://www.oie.int/doc/ged/D13947.PDF>)

Les ansériformes domestiques sont souvent résistants à l'infection ou présentent des signes modérés. La sensibilité des oiseaux sauvages est très variable de l'absence de symptômes à des décès rapides en fonction de l'espèce atteinte et de la souche de virus.

4.1.4. Diagnostic différentiel

Maladie de Newcastle, peste aviaire

4.1.5. Diagnostic

Les tests diagnostiques utilisés doivent être validés pour l'espèce d'oiseau considérée car des tests utiles pour les poules et les dindes peuvent ne pas être adaptés à d'autres espèces.

4.1.5.1 Les prélèvements

Ils consistent en écouvillonnages oro-pharyngés, trachéaux ou cloacaux. Des prélèvements d'organes après décès peuvent également être utilisés.

4.1.5.2. Diagnostic direct

Les Influenzavirus aviaires peuvent être isolés sur œuf embryonné et après croissance le sous-type est déterminé avec des antisérums spécifiques (inhibition de l'hémagglutination ou de l'activité neuraminidase).

La RT-PCR en temps réel est utilisée pour la recherche directe du virus à partir des prélèvements. Elle permet aussi la détermination de la séquence des gènes correspondant à HA et NA pour déterminer le sous-type.

La recherche d'antigène par ELISA est possible, y compris en test rapide mais peut manquer de sensibilité et de spécificité.

4.1.5.3. Diagnostic indirect

La sérologie est intéressante pour la surveillance d'un élevage et montrer une absence d'infection. Elle est peu utile pour le diagnostic. Les tests qui différencient les animaux infectés des animaux vaccinés (DIVA tests) sont pratiqués pour la surveillance dans le cadre des programmes de vaccination. (<http://www.oie.int/doc/ged/D13947.PDF>)

4.1.6. Prévention

4.1.6.1. Déclaration d'un épisode de grippe aviaire

Une réponse rapide devant une épidémie est indispensable pour éviter toute propagation de la maladie. Une infection doit être notifiée au niveau national mais aussi international pour les IAVHP (H5N1, H7N9...), pour les nations membres, après de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE « World Organization for Animal Health » ; anciennement Office International des Epizooties dont l'acronyme a été conservé).

4.1.6.2. Prévention

Pour prévenir l'entrée d'un virus pathogène dans un élevage il faut assurer une biosécurité et une hygiène rigoureuse. Les principales règles pour lutter contre la survenue et la propagation d'une infection sont peu différentes d'un pays à l'autre.

- Prévention des contacts avec les oiseaux domestiques ou sauvages
- Eliminer tout ce qui peut servir de vecteur passif pour le virus (matériel, vêtements, eau, aliments), contrôle des insectes et des rongeurs, désinfection du matériel contaminé, nettoyage des surfaces...
- Ne pas ramener un animal qui est sorti de l'enclos (pour le marché par exemple)
- Eloigner le personnel présentant des symptômes grippaux (pour éviter une recombinaison en cas d'infection croisée)
- Vacciner les volailles : la vaccination ne peut ni empêcher l'infection ni prévenir l'excrétion de virus, d'où la nécessité d'un programme de surveillance associé ; aussi en cas d'épizootie, n'est-elle pas recommandée, même si un vaccin est disponible
- Abattre les animaux de l'élevage en cas d'apparition d'un cas de grippe aviaire
- Isoler les animaux susceptibles de s'infecter (porcs par exemple)

4.1.6.3. Morbidité et mortalité

Les volailles d'élevage dans les pays développés sont rarement atteintes de grippe aviaire à IAVHP. Cependant, dans les basses-cours, des IAVFP sont régulièrement décrits. Il n'en est pas de même dans les pays en développement et la prévalence de la maladie diffère beaucoup d'un pays à l'autre. La sensibilité des oiseaux sauvages est variable. L'infection est souvent asymptomatique mais la mortalité peut être importante (cygnes en Europe, corbeaux au Pakistan).

4.1.7. Traitement

Il n'existe pas de traitement de la grippe aviaire pour les animaux. D'où l'abattage systématique de tous les oiseaux d'un élevage touché.

4.2. Infection humaine

Les sous-types aviaries susceptibles d'infecter l'homme et de donner des symptômes sont peu nombreux (Wang, Luo *et al.* 2014) et jusqu'à l'émergence de l'IAV(H5N1) les conséquences pour la santé humaine étaient considérées comme limitées.

4.2.1. Physiopathologie

Le petit nombre de cas humains déclarés par rapport au nombre de personnes exposées aux IAV aviaries permet de penser qu'il existe une susceptibilité individuelle à l'infection mais celle-ci est, pour le moment, peu étudiée. L'infection par IAVHP(H5N1) déclenche une production exagérée de cytokines pro-inflammatoires qui contribuent au pouvoir pathogène (Figure 6). L'infection des macrophages est à l'origine de cette production. L'induction de l'apoptose de ces derniers contribue également au pouvoir pathogène. La production d'espèces réactives de l'oxygène induit des lésions tissulaires.

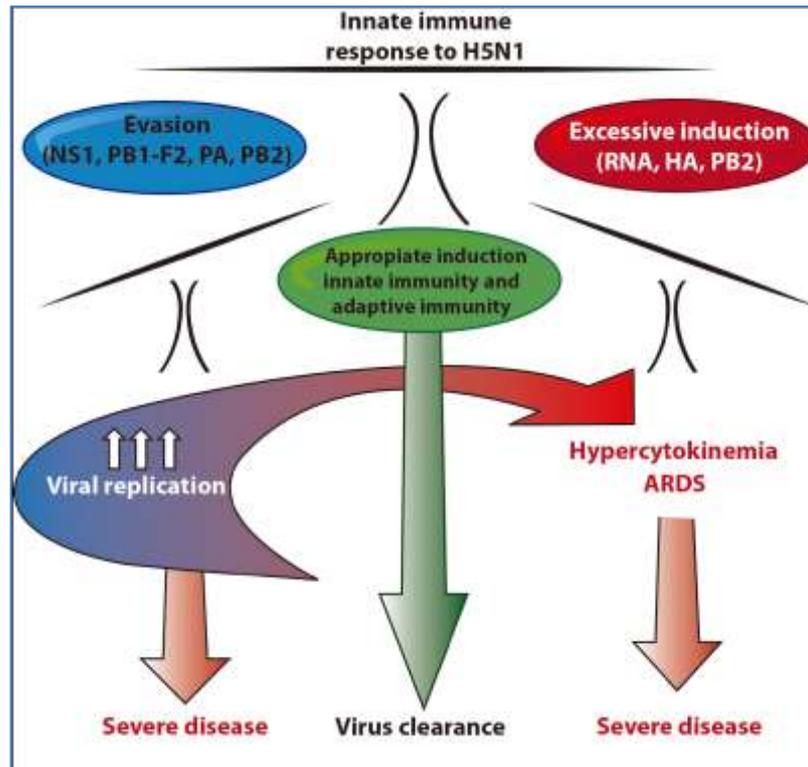


Figure 6 : Proposition de mécanisme de survenue d'une atteinte grave de grippe aviaire

Chez l'homme, l'induction d'une hypercytokinémie par IAV(H5N1) est le résultat d'une réponse immunitaire innée mal adaptée. Le virus dérégule cette réponse soit en induisant une production importante de cytokine soit en inhibant la réponse antivirale. Cet échappement à l'immunité innée a pour conséquence d'augmenter la réplication virale qui contribue à une détection (par les cellules dendritiques par exemple) de PAMPs (« pathogen associated molecular patterns » ou motifs moléculaires associé à un agent pathogène) augmentée déclenchant une production de cytokines en particulier pro-inflammatoires (IFN- α , IL-6...). La combinaison de ces événements peut expliquer comment l'activité antagoniste du virus vis-à-vis de l'immunité innée est responsable d'une hypercytokinémie chez l'homme (Ramos, Fernandez-Sesma 2012).

La séquence du site de coupure de HA, qui différencie les souches aviaires hautement et faiblement pathogènes de par le nombre d'acide aminés basiques présents, ne paraît pas jouer pour l'homme puisque les IAVHP(H5N1) et les IAVFP(H7N9) sont également pathogènes pour lui. Plusieurs substitutions dans la HA d'IAV(H5N1) sont associées à une plus grande affinité pour le résidu diosidique acide sialique-galactose α 2-6 (Zhang, Hat *et al.* 2013). Les protéines virales qui interviennent dans la modulation du pouvoir pathogène sont : NS1 qui possède de multiples fonctions et qui inhibe la réponse immunitaire (IFN- α) ; PB1-F2 exprimée par la quasi-totalité de souches (H5N1) ; la polymérase virale. (Ramos, Fernandez-Sesma. 2012).

4.2.2. Symptomatologie

4.2.2.1. Symptômes généraux

L'incubation peut prendre de 1 jour à 2 semaines mais elle est en moyenne de 3 à 5 jours.

Les infections sont d'intensité très variable allant de l'infection asymptomatique à la pneumonie et la détresse respiratoire. Elles sont limitées aux voies aériennes et à l'œil. Les souches H7N7 et H10N7 ne provoquent en général que des infections respiratoires bénignes et des conjonctivites. Les infections graves ne sont observées qu'exceptionnellement et souvent chez des personnes âgées ou avec des pathologies sous-jacentes. Les sous-types en cause sont variés (H5N6, H6N1, H7N2, H10N8). La plupart des infections ne sont pas signalées et ne sont découvertes qu'à l'occasion d'enquêtes sérologiques chez les professionnels qui élèvent des oiseaux. (http://www.cfsph.iastate.edu/HPAI/hpai_resources.htm)

4.2.2.2. Caractéristiques cliniques des souches responsables de nombreux cas humains

IAV(H5N1), « lignage asiatique » panzootique

Les infections sont en général sévères. Elles débutent par un syndrome grippal avec une fièvre élevée. Cependant des saignements muqueux peuvent être présents ainsi que des signes digestifs avec diarrhées, vomissements et douleurs abdominales. Les signes d'infection respiratoire basse se développent avec des sécrétions parfois hémoptoïques. L'état général se dégrade rapidement et la survenue de complications sévères (défaillance cardiaque, atteinte rénale, encéphalite et défaillance multi-organes) aboutit souvent au décès. Des formes modérées sont observées surtout chez l'enfant.

IAV(H5N6)

Responsable d'un petit nombre de cas humains ceux-ci sont tous modérés avec des formes mineure de diagnostic fortuit.

IAV(H9N2)

Il infecte surtout le nourrisson et le jeune enfant. Les signes sont ceux de la grippe saisonnière avec une fièvre, des atteintes des voies respiratoires hautes pouvant être associés à des troubles digestifs (vomissements, douleurs abdominales) et une déshydratation modérée. La guérison sans séquelles est la règle. Des formes graves ont été observées chez deux adultes présentant des facteurs de risque (âge, transplantation médullaire). Très présent en Chine, il existe un vaccin contre ce virus (Sun, Liu 2015).

IAVFP(H7N9) Zoonotique (Chine, 2013-2016)

Les cas humains sont en général sévères avec fièvre, toux, mais aussi dyspnée et hémoptysie. Des diarrhées peuvent être observées. L'évolution se fait vers une pneumonie, nécessitant une hospitalisation parfois longue, compliquée fréquemment de détresse respiratoire aiguë et de défaillance multi-organes avec un taux élevé de mortalité (Tan, Jacob *et al.* 2015). Quelques cas bénins ont été observés chez des enfants.

4.2.3. Diagnostic différentiel

Il se pose dans les formes graves. Il faut faire la différence avec une grippe saisonnière ou une pneumonie d'origine bactérienne ou virale.

4.2.4. Diagnostic

4.2.5.1. Diagnostic biologique

Prélèvements

Une infection par un IAV aviaire peut être diagnostiquée à partir de prélèvements des voies aériennes : frottis nasopharyngés, lavage broncho-alvéolaire, aspiration trachéale. Ceux-ci doivent être pratiqués le plus rapidement possible et plusieurs prélèvements différents doivent être effectués simultanément pour rendre plus sensible la détection du virus. Ils sont acheminés en respectant les règles de sécurité pour leur transport.

Pour le diagnostic direct, un laboratoire de niveau de sécurité L3, correctement équipé, est seule habilité pour la manipulation des échantillons et le diagnostic d'IAV (H5N1). Si un IAV(H7N9) est suspecté, il faut adresser le prélèvement à un centre de référence (en France le laboratoire Anses de Ploufragan-Plouzané, Côtes d'Armor, qui contribue au réseau FLU LAB NET, regroupant 37 laboratoires de référence sur l'Influenza aviaire au niveau mondial). (<https://www.anses.fr/fr/lexique/grippe-aviaire>).

La technique de choix pour ces deux virus est la qRT-PCR. L'isolement viral peut être pratiqué, il permet les études phylogénétiques et épidémiologiques. La sérologie peut apporter un diagnostic rétrospectif (microneutralisation).

Les tests rapides utilisés pour la grippe humaine ne reconnaissent pas l'IAV(H5N1). Un tel test pour la recherche d'antigène a été développé aux USA pour sa recherche à partir de prélèvements nasopharyngés (Arbor Vita Advantage™ A/H5N1 Flu Test).

Examens complémentaires

La numération formule sanguine montre souvent une leucopénie avec lymphopénie et souvent une thrombocytopénie modérée. Dans les formes sévères, les résultats des tests de coagulation permettront de diagnostiquer une coagulation intravasculaire disséminée. Les tests hépatiques peuvent être perturbés avec une élévation des transaminases ainsi que des tests rénaux témoins d'une évolution vers une défaillance multi-organes.

Critères de diagnostic

Selon les recommandations du CDC une infection à IAV (H5N1) doit être suspectée sur :

- Un syndrome infectieux sévère voire fatal
- Une température supérieure à 38°C dans les 24 heures précédentes
- Une radiographie pulmonaire qui confirme la pneumonie ou un syndrome de détresse aiguë respiratoire.
- Exposition à des facteurs de risque :
 - Exposition possiblement contaminante dans les 7 jours précédents : séjour en pays d'endémie avec un contact avec des animaux.
 - Contact avec une personne malade
 - Travail de laboratoire avec un IAV aviaire vivant.

4.2.5. Prévention

(<http://www.oie.int/doc/ged/D13947.PDF> ; <http://emedicine.medscape.com/article/219557>)

4.2.5.1. Vaccination

Seule la souche d'IAV(H5N1) « lignage asiatique » a été utilisée pour la préparation de vaccins destinés à l'homme. Ces vaccins ne sont pas commercialisés.

L'OMS a défini les souches recommandées pour la préparation d'un vaccin. Actuellement trois sont disponibles :

- Sanofi Pasteur : Préparé avec la souche A/Vietnam/1203/2004/(H5N1) il a été acheté par la FDA (Food and Drug Administration, USA)
- GlaxoSmithKline : « Prepandrix[®] » approuvé par l'Union Européenne, il est préparé avec la souche A/Indonesia/05/2005 (H5N1). Il est composé d'un virus éclaté avec un adjuvant ASO3 (contenant du squalène).
- ID Biomedical corporation : approuvé par la FDA mais non commercialisé, il est réservé aux adultes. Il est préparé avec la souche A/Indonesia/05/2005 (H5N1) et contient un adjuvant (ASO3). Il est conservé par les autorités sanitaires.

4.2.5.2. Protection du personnel employé dans les élevages

Les employés des élevages de volaille doivent être vaccinés contre la grippe saisonnière afin de prévenir une infection par un virus humain et la formation de recombinants en cas de surinfection par un virus aviaire et pour la même raison, il en est de même dans les élevages de porcs.

4.2.5.3. Prévention chez le voyageur

Eviter les régions où les virus aviaires pathogènes pour l'homme sont présents. Aucune interdiction de voyage dans ces régions n'est édictée car le risque humain reste faible. Sur place il faut éviter tout contact avec les animaux vivants, en particulier la volaille, et les oiseaux morts à moins de porter masque, gants et lunettes protectrices. La prise d'antineuraminidases à titre prophylactique n'est pas recommandée.

4.2.6. Traitement

Le traitement est avant tout symptomatique avec une prise en charge en soins intensifs. En cas de pneumonie par surinfection, les antibiotiques adaptés à la bactérie responsable sont administrés. Les antineuraminidases sont actives sur les virus aviaires et doivent être administrées précocement. Ils réduisent la mortalité. Cependant des souches résistantes circulent en particulier des IAV(H7N9) et une résistance peut apparaître chez le patient au cours du traitement. (<http://www.oie.int/doc/ged/D13947.PDF>)

Les IAVHP et leurs conséquences économiques

5. Epidémiologie des IAV aviaires

5.1. Généralités

Du fait des conséquences économiques et des menaces pour l'Homme, l'intérêt pour les virus aviaires s'est développé avec des collaborations entre les pays, souvent sous l'égide de l'OMS ou de l'OIE. Elles se traduisent par des échanges et une diffusion d'informations au niveau mondial : recommandations internationales pour la prévention et la prise en charge des infections par des IAV aviaires, déclarations des épisodes dans les élevages auprès de l'OIE, suivi épidémiologiques des souches d'IAV, rapports auprès de l'OMS et description clinique des infections humaines. Une fois validées, toutes ces informations sont disponibles en temps réel.

Les progrès de la biologie moléculaire permettent maintenant de séquencer rapidement n'importe quel acide nucléique (ADN ou ARN). Le séquençage des génomes des IAV isolés fournit de multiples renseignements :

- Classification des sous types en « clades »
- Etude de la circulation des souches d'IAV tant au niveau local qu'international
- Mise en relation de mutations avec le pouvoir pathogène ou le spectre d'hôte
- Enquêtes épidémiologiques et détermination de l'origine d'une contamination
- Caractérisation des recombinants avec détermination de l'origine des différents brins d'ARN constituant le génome
- Mise au point de techniques de diagnostic moléculaires.

5.2. IAVHP(H5N1) « lignage asiatique »

5.2.1. Historique

IAV(H5N1) est responsable de la première épizootie associée à plusieurs cas humains survenue à Hong Kong en 1997. Depuis, il est devenue panzootique (Nzamba, 2009).

Son premier isolement a été obtenu dans la province de Guangdong en 1996 avec une mortalité de 40% dans les élevages d'oies. Aussi cette région est-elle considérée comme à l'origine de la panzootie. L'épizootie de Hong Kong, en 1997, a été associée à 18 infections humaines, dont 6 mortelles, et a entraîné l'abattage de 1,5M de poulets (Chan 2002). Ce virus est resté présent à Hong Kong et a été isolé à partir d'un oiseau aquatique sauvage en 1999. Un virus proche a également circulé dans le sud-est de la Chine chez des canards apparemment sains. Depuis, ce sous-type s'est maintenu en Chine où il a été déclaré enzootique en 2008.

Les mesures prises par le gouvernement n'ont pas suffi à empêcher ce virus de se répandre et seule la vaccination des volailles a été maintenue.

Tableau IX : Zones touchées par la grippe aviaire

(<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-aviaire>)

Pays où est présent		Départements Français où est présent	
	IAV(H5N1)	IAV(H7N9)	Au moins un IAV H5
Asie	Bangladesh Birmanie Bhoutan Cambodge Chine Corée du Nord Inde Indonésie Iran Israël Territoires Palestiniens Turquie Vietnam	Chine	Dordogne Gers Haute-Garonne Landes Lot Pyrénées Atlantiques Hautes-Pyrénées Haute-Vienne
Europe	Bulgarie Russie		
Afrique	Burkina Faso Cote d'Ivoire Egypte Ghana Niger Nigeria		
Amérique	Canada		

Cependant un variant de la souche d'IAV (H5N1) est réapparu à Hong Kong en 2003 avec deux cas humains et, de là, a disséminé dans toute l'Asie du Sud-Ouest et de l'Est (Wan 2012) : Seize provinces du sud de la Chine ainsi que le Laos, la Malaisie et la Thaïlande ont été touchés. L'extension s'est faite ensuite à 60 pays et en 2009, la souche était enzootique dans toute l'Asie du Sud-Est. (Neumann, Chen *et al.* 2010). Le virus a évolué et il est devenu pathogène pour de nombreuses espèces sauvages. Il a gagné l'Afrique et s'est installé au Nigéria et en Egypte. Ce dernier pays a vu le plus grand nombre de décès humains. Au début de l'année 2016 l'IAV (H5N1) était présent dans 22 pays (Tableau IX).

En fonction de la séquence du segment d'ARN correspondant à HA, les IAV(H5N1) ont été divisés en 10 clades. Le clade 0, qui est le groupe principal correspond aux premiers isolats à Hong Kong et en Chine. Le clade 2.1 correspond aux isolats indonésiens aviaires et humains et le clade 2.2 aux isolats de Mongolie ainsi que d'Europe, du Moyen-Orient et d'Afrique. Le clade 2.3 est présent en Asie du Sud-Est (2003-2006), le clade 2.4 dans les provinces Yunnan et Guangxi en Chine (2002-2005) et le clade 2.5 en Corée, Japon et Chine (2003-2006) (Neumann, Chen *et al.* 2010 ; Guan, Smith 2013).

L'extension mondiale des IAVHP(H5N1) est rattachée à des oiseaux migrateurs infectés, apparemment sains, qui effectuent des trajets parfois très longs. Les canards sauvages ont certainement un rôle important dans la transmission du virus pathogène. Cependant, la survenue de cas en dehors des voies migratoires est liée au commerce international de volailles.

5.2.2. Spectre d'hôtes

5.2.2.1. Oiseaux

Si l'IAV (H5N1) est surtout pathogène pour les gallinacés, qu'ils soient domestiques (poulets, dindes, pintades) ou sauvages (faisans, cailles, perdrix...). Il est présent chez les ansériformes domestiques (canards et oies) mais aussi sauvages, en particulier les canards. D'autres espèces sont sensibles : oiseaux marins (goélands, sternes), passereaux (hirondelles) et oiseaux de proie (faucons, busards) (Kaplan 2013).

5.2.2.2. Mammifères

Très sensibles aux infections à Influenzavirus, ils présentent des atteintes des voies aériennes. Cependant les infections à IAV (H5N1) sont peu symptomatiques et la prévalence du virus chez eux est faible. Après infection au contact des poulets, la circulation du virus chez les porcs est limitée. Les carnivores sont sensibles (tigres, léopard, lion...) et développent des atteintes létales. Ils s'infectent par la consommation de viandes contaminées. Des infections ont été décrites chez des chats et des chiens domestiques ainsi que chez des ânes et des renards (Kaplan 2013).

5.2.2.3. Homme

Le bilan des infections humaines depuis la première épizootie (1997) était, au 15 décembre 2015, de 844 cas dont 449 décès (53,2%). L'Egypte est le pays le plus touché avec 346 cas déclarés dont 136 pour la seule année 2015 (Annexe 1). La survenue de cas humains est liée à l'exposition aux oiseaux infectés, surtout chez les employés des élevages ainsi qu'en habitat rural où les poulets sont, dans des basses-cours, en contact direct avec les habitants. Ce sont surtout les jeunes adultes et les adolescents qui sont concernés. Ceci peut être dû au fait que les personnes plus âgées ont été en contact antérieurement avec des virus aviaires de sous-type H5 de faible pouvoir pathogène. Les employés des élevages de poulets à Hong Kong avaient une prévalence d'anticorps contre IAV(H5N1) d'environ 10% (Bridges, Lim *et al.* 2002). Par contre, chez le personnel de santé qui avait pris en charge des patients hospitalisés, la prévalence d'anticorps était plus faible (4%) (Bridges, Katz *et al.* 2000).

La présence d'anticorps chez les sujets vivant au contact d'un patient chez lequel a été diagnostiqué une grippe aviaire à IAV(H5N1) n'est pas associée à des symptômes ou sinon ceux-ci sont modérés. Par contre aucun anticorps n'a été décelé après contact sur le lieu de travail avec un collègue qui avait été hospitalisé (Katz, Lim *et al.* 1999). Une transmission interhumaine possible d'IAV(H5N1) hors du milieu familial a été rapportée (Ungchusak, Auewarakul *et al.* 2005).

5.2.3. Epidémie d'IAV(H5N1) en Egypte

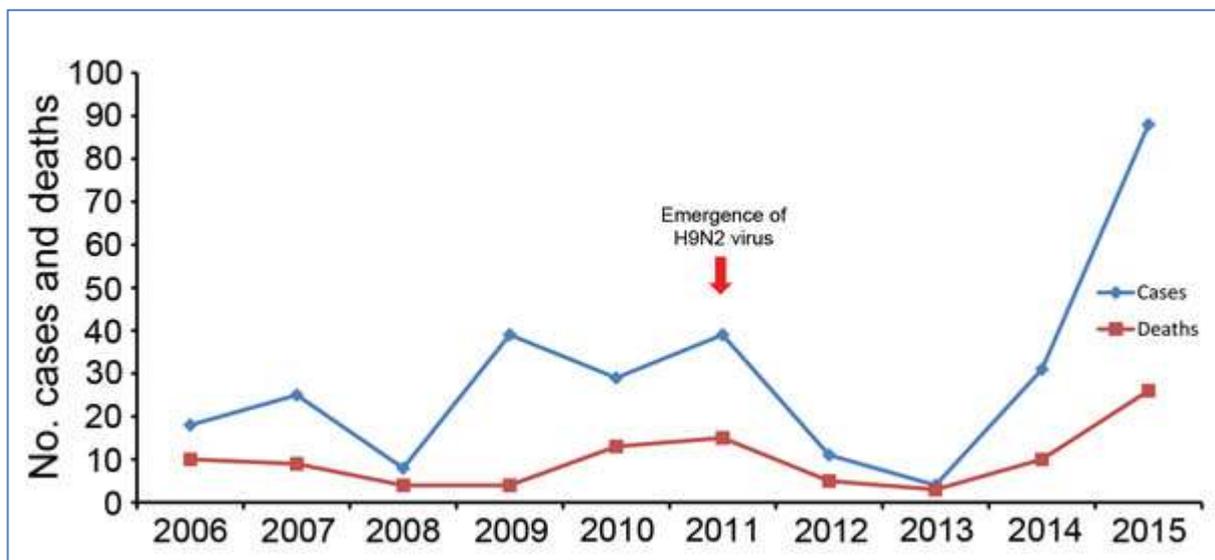


Figure 7 : Nombre de cas humains à IAV(H5N1) et de décès en Egypte Du début de l'enzootie à IAV(H5NA) à février 2015) (Kayali, Kandeil *et al.* 2016).

L'Egypte a été contaminée dès 2006 et l'IAV(H5N1) y est enzootique depuis. Deux sous-clades du virus ont circulé (2.2.1 et 2.2.1.1). Les infections humaines sont dues majoritairement au sous-clade 2.2.1 avec un taux de mortalité de 34%. Des cas humains ont été observés pendant toute cette période avec une recrudescence pendant la saison froide (novembre à mars) (Kayali, Kandeil *et al.* 2016).

A la fin de l'année 2014 et au début de 2015, le nombre de cas rapportés a montré une brusque accélération (Figure 7) (Refaey, Azziz-Baumgartner *et al.* 2015). Pratiquement tous les cas survenu en 2014-2015 (163 sur 165) l'ont été chez des personnes en contact avec la volaille domestique (seul un patient a déclaré utiliser les protections dans le cadre de son travail). La mortalité était de 31% et a touché préférentiellement les individus âgés. Selon l'OMS, cette augmentation est liée à une plus grande prévalence d'infections chez les poulets, à l'absence de mise en œuvre effective des mesures préventives et à la multiplication des petits élevages familiaux en l'absence de tout contrôle (<http://www.emro.who.int/egy/egypt-news/upsurge-h5n1-human-poultry-cases-may-2015.html>).

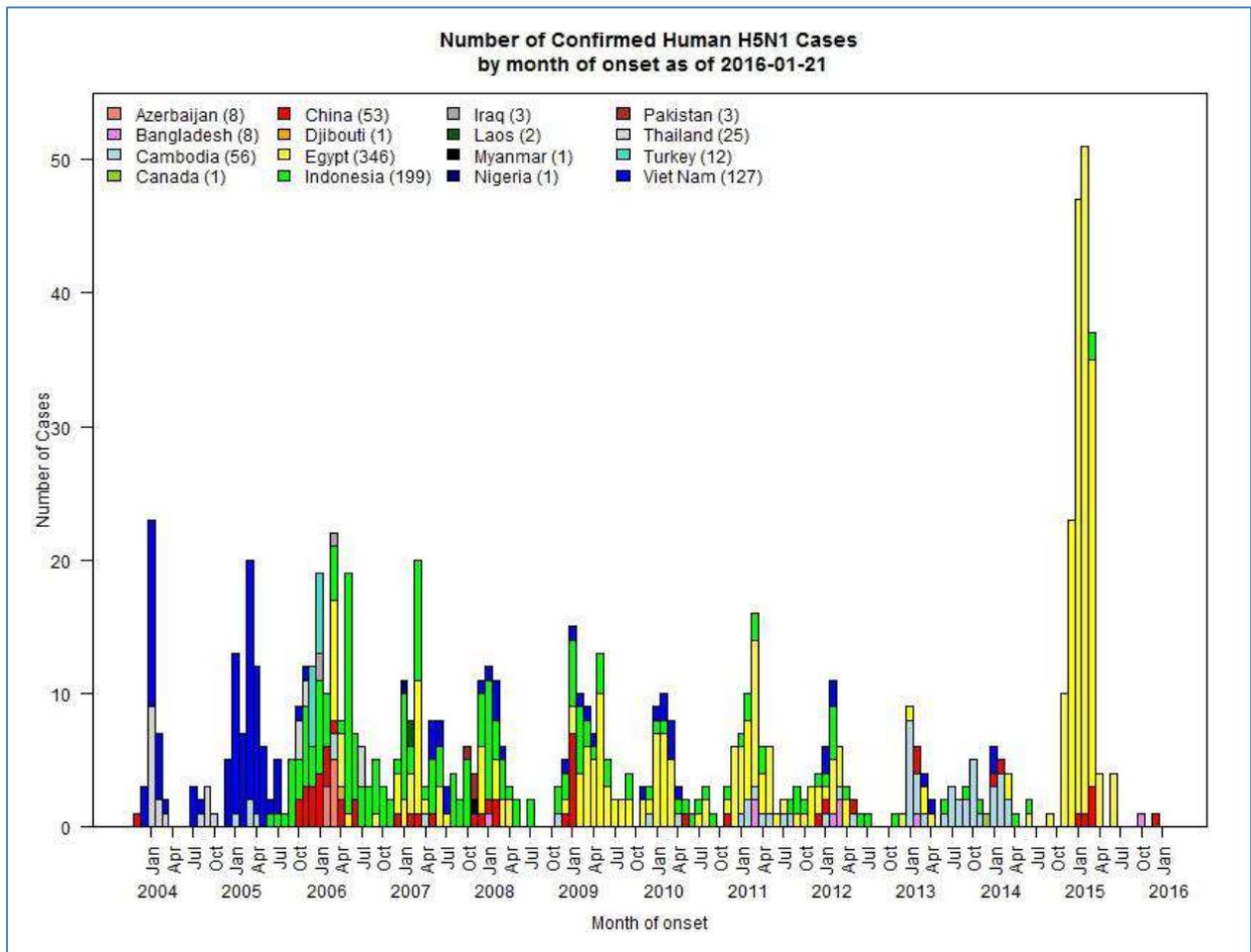


Figure 8 : Nombre de cas d'infections humaines à IAV(H5N1) déclarés par pays (l'Egypte est en jaune).

WHO : Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 20 January 2016
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_20_Jan_2016.pdf?ua=1

En effet, le poulet élevé en basse-cour est la source principale de protéines de la population pour des raisons économiques ; les autres aliments (poissons, viande de boucherie) sont plus chers et hors de portée des ménages modestes. A la suite de l'introduction d'IAV(H5N1) dans le pays, des mesures de limitation des élevages de volailles avaient été mises en place. Ceci s'est traduit par un changement d'habitude alimentaire associé à une baisse significative du poids chez les enfants (Kavle, El-Zanaty *et al.* 2015). On peut ainsi comprendre que, dès que cela a été possible, l'élevage domestique s'est de nouveau développé contribuant à un « retour en force » du IAV (H5N1). De juillet à décembre 2015, aucune infections ni humaine (Figure 8) ni animale n'ont été déclarées. Cependant 4 cas humains ont fait leur apparition en février 2016 (<http://www.promedmail.org/>) peut-être du fait d'un relâchement des contrôles.

La situation en Egypte reste difficile du fait de l'enzootie qui persiste depuis 2006, de l'existence d'un réservoir au sein de la faune sauvage (aigrettes, corbeaux, hérons), de l'importance de la contamination des élevages, de la persistance de marchés d'animaux vivants et, surtout, du grand nombre d'animaux de basses-cours. Tout ceci favorise la circulation du virus, qui, de ce fait, voit sa variabilité génomique augmenter et avec elle une variabilité antigénique et un risque de sélection de mutants à pouvoir pathogène accru et adaptés à l'infection des mammifères. Ainsi, l'évolution de la souche à l'origine de l'enzootie en 2008 s'est traduite par une accumulation de mutations amenant l'émergence de souches contre lesquelles le vaccin est devenu inefficace. Les mécanismes de contrôle (système pour tracer les infections, inspections vétérinaires, nettoyage, désinfection, traitement des déchets) sont inexistantes ou inefficaces. Cette évolution, dans les conditions actuelles, pourrait se faire vers une plus grande infectivité et une transmission entre oiseaux plus efficace favorisant encore l'endémicité (Abdelwhad, Abdel-Moneim 2015). L'évolution de l'infection à IAV(H5N1), l'existence conjointe de plusieurs IAV humains (H1N1), aviaires (H9N2) et équin (H3N8) favorise la survenue de recombinaisons.

L'analyse génomique des IAV(H5N1) enzootiques en Egypte a montré que la souche de départ appartenait au « cluster » (2.2.1.2) au sein duquel des souches appartenant à un cluster distinct (2.2.1N) sont apparues et rapidement devenues prédominantes. Elles auraient émergé courant 2014 et représentent la grande majorité des souches isolées au cours de l'épisode épidémique de fin 2014 début 2015. Le « cluster » 2.2.1N est caractérisé par de multiples mutations fixes portant sur les gènes PB2, PB1-F2, HA, NA et M1. Il reste cependant à démontrer que ces souches ont acquis un pouvoir infectieux plus grand chez les oiseaux ainsi que chez les humains. En 2010, un autre clade (2.2.1.1.) était également apparu mais il a été peu responsable d'infections humaines (Arafa, Naguib *et al.* 2015).

5.3. Epidémie de grippe aviaire à IAV(H7N9) en Chine

5.3.1. Historique

Le premier cas humain infecté par l'IAV(H7N9) s'est déclaré à Shanghai le 19 février 2013 et a été déclaré officiellement à l'OMS par la « Commission de la Santé et de la Planification Familiale Chinoise » le 31 Mars 2013 avec deux autres cas, un dans la même ville et un dans la Province adjacente d'Anhui (Figure 9). Le premier diagnostic hors de ce pays a été fait à Taïwan le 24 avril 2013 chez un homme qui avait travaillé à Sezhou dans la province de Jiangsu, également adjacente à Shanghai.

Une première vague de cas a été notifiée de fin février à mai 2013 puis ont suivi un cas en juillet et un autre en Août. Début octobre, 136 cas humains de grippe aviaire à IAV(H7N9) avaient été déclarés. Après un intervalle libre, une deuxième vague s'est déclenchée à partir du 8 octobre 2013. Depuis, l'épidémie n'a cessé de s'étendre, bien que les régions de l'est du pays aient été les plus touchées. Fin mars 2016, 776 cas avaient été listés dont 252 décès (31,0 %) (<https://flutrackers.com/forum/forum/china-h7n9-outbreak-tracking/>) (N.B. ; les chiffres peuvent varier selon les sources mais seulement de quelques cas, par manque d'informations, il est possible que le nombre de décès soit sous-estimé). Seuls 20 cas ont été diagnostiqués hors de Chine : 13 à Hong Kong (Leung, To *et al.* 2015), 4 à Taïwan, 2 en Malaisie et 1 au Canada. Tous étaient importés. Le nombre d'infections asymptomatiques ou bénignes et n'ayant pas entraîné d'hospitalisation est peut-être élevé mais n'est pas connu.



Figure 9 : L'épidémie d'IAV(H7N9) en Chine

Les numéros 1-15 correspondent à l'ordre de déclaration des cas humains dans les différentes provinces de février 2013 (Shanghai) à février 2016 (Hubei).

[carte de Chine : (<http://www.sacu.org/provmap.html>)]

Le séquençage des génomes a permis de déterminer l'origine de cette souche qui est un recombinant entre au moins 4 différents IAV (Husain 2014) :

- L'ARN codant HA provient d'un IAV(H7N3) infectant les canards et présent dans la province de Zhejiang
- L'ARN codant NA est issu d'un IAV(H7N9) isolé en 2011 chez des oiseaux sauvages en Corée
- Les 6 autres segments d'ARN ont pour origine deux IAV(H9N2) différents infectant un des oiseaux sauvages, isolé en 2012 à Beijing (PB2, PB1 et PA) l'autre des poulets (NP, M, NS). Cette souche est de faible pathogénicité mais elle est endémique en Chine et un vaccin est disponible (Sun, Liu 2015).

5.3.2. Epidémiologie

Une exposition à la volaille infectée par IAV(H7N9) est à la source de l'infection humaine dans la quasi-totalité des cas (Watanabe, Watanabe 2014). La contamination est d'autant plus facile qu'en Chine, l'élevage de poulets reste majoritairement traditionnel et les volailles sont exposées vivantes dans les marchés. La souche étant de faible pathogénicité elle n'entraîne pas d'alerte quand elle infecte un élevage, ce qui favorise la contamination humaine. Comme pour les autres Influenzavirus, les pics de cas humains sont observés pendant la saison froide entre octobre et avril. Malgré les mesures préventives préconisées par les autorités sanitaires chinoises, les cas restent nombreux et l'infection s'est étendue à de nombreuses régions. Les cas sont regroupés sur la côte Est où l'épidémie a gagné 14 provinces, toutes adjacentes. Des contaminations de voisinages peuvent expliquer cette extension. Par contre, la survenue de cas dans l'Ouest du pays, à distance des précédents foyers est surprenante (Figure 9).

En Chine du Sud, de très nombreux sous-types d'IAV ont été isolés (combinaisons de 10 sous-types d'HA et de 9 de NA). Leur circulation est facilitée par les conditions particulières de l'élevage en Chine. Il existe en parallèle 3 sources possibles de virus, les fermes, les basses-cours et les animaux sauvages (Figure 10). Tous sont susceptibles d'être présents dans les marchés (marchés dits « humides » qui regroupent les marchés d'animaux vivants pour la volaille et les abattoirs pour les porcs). Si les fermes et les basses-cours sont les lieux les plus propices à une contamination humaine, les marchés sont un lieu de « rencontre ». La présence simultanée d'animaux d'espèces variées et d'origines différentes, susceptibles d'être infecté par des souches d'IAV de sous-types différents mais également au sein d'un même sous-type, favorise les coïnfections, donc les recombinaisons (Guan, Smith 2013). Ainsi les marchés sont les lieux propices pour l'émergence de virus « nouveaux » (Wan 2012).

La fermeture d'un marché à Guangzhou suivi d'une désinfection a fortement réduit la circulation du IAV(H7N9) mais le virus est rapidement réapparu dès sa réouverture (Yuan , Lau 2014).

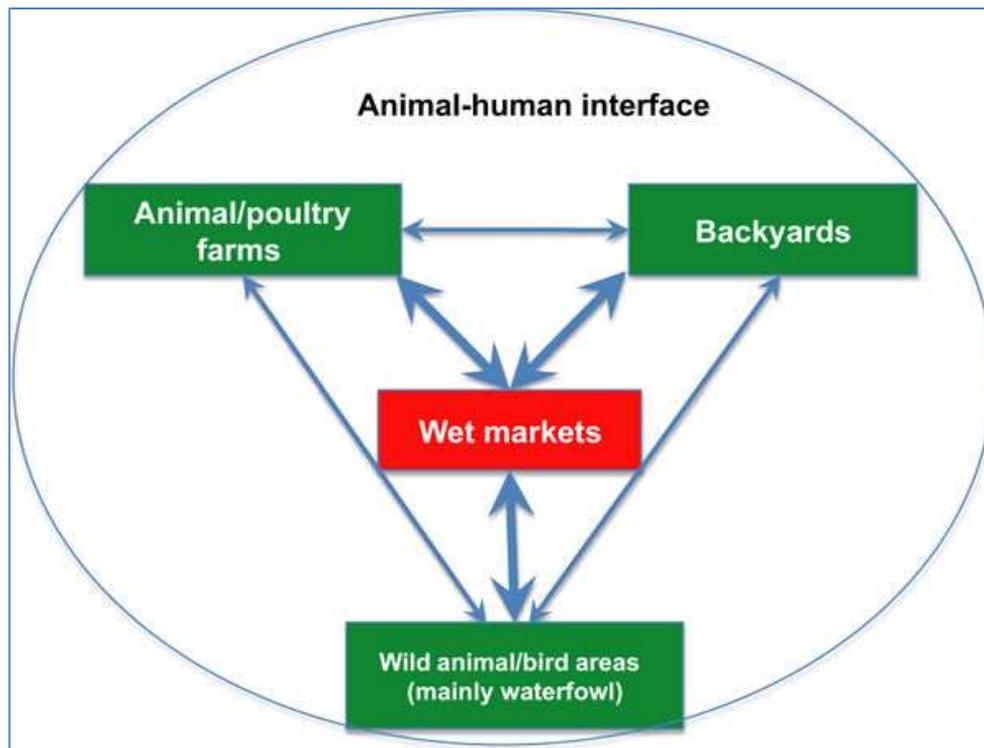


Figure 10 : Modèle d'écosystème pour la grippe aviaire en Chine.

Les principales volailles dans les fermes, les marchés et les basses-cours sont les poulets, les canards, les oies et les cailles. Les animaux présents dans les élevages et au marché sont principalement des porcs. (Wan 2012)

5.3.3. Spectre d'hôte

5.3.3.1. Infection animale

Une contamination par voie aérienne a été montrée chez le furet, mais les conditions de laboratoire sont éloignées des conditions naturelles. Le porc est sensible à l'infection par l'IAV(H7N9) mais il ne développe pas de symptômes, en dehors d'une élévation de la température, bien que des lésions pulmonaires puissent être mises en évidence. Une transmission par voie aérienne a été observée, chez cet animal, avec un virus porteur du codon de HA modifié Q226L.

5.3.3.2. Infection humaine

L'IAV(H7N9) est responsable d'infections humaines graves et environ 1/3 des infections qui requièrent une hospitalisation sont mortelles. Mais ces infections sont observées surtout chez des personnes âgées (la moyenne d'âge des patients est de 61 ans) ou débilitées (Watanabe, Watanabe 2014). Les infections asymptomatiques existent mais on n'en connaît pas l'importance. Une seule a été découverte fortuitement chez un enfant (<https://flutrackers.com/forum/forum/china-h7n9-outbreak-tracking/>).

Cependant trois épisodes de transmission interhumaine ont été rapportés. Le premier est une transmission du virus du père hospitalisé à sa fille qui ne vivait pas avec lui et qui venait le visiter. Tous les deux sont décédés. Les gènes des virus isolés de ces deux personnes présentaient de fortes homologues de séquence. Mais une source de contamination commune ne peut être complètement écartée (Qi, Qian *et al.* 2013). Le deuxième cas est une transmission simultanée d'IAV(H7N9) et d'IAV(H1N1) dans un service d'hématologie entre deux patients hospitalisés dans des lits voisins. Le premier, âgé de 54 ans atteint de leucémie lymphoïde chronique, avait été admis pour pneumonie et est décédé dans les suites. Le cas contact, âgé de 71 ans, diabétique, présentant une maladie de Vaquez, est décédé de détresse respiratoire aiguë. Il n'avait eu aucun contact avec des oiseaux. La preuve de la transmission entre ces deux patients a été obtenue par le séquençage des gènes de HA et NA montrant une homologie de 99,5 et 100 % respectivement (Chen, Liu *et al.* 2016). Le troisième épisode de transmission d'IAV(H7N9) seul, était entre un patient hospitalisé et deux médecins qui l'avaient pris en charge. Les analogies de séquences sont en faveur d'une transmission en milieu hospitalier en l'absence de toute source d'infection commune connue (Farooqui, Liu *et al.*, 2016). Par contre, à Hong Kong, aucun des 88 sujets contacts des 10 patients hospitalisés n'a été infecté (Leung, To *et al.* 2015). Une enquête sérologique a montré que 6,3% des employés des élevages de volaille avaient des anticorps dirigés contre l'IAV(H7N9) alors que ceux-ci étaient absents de la population générale (Yang, Chen 2014). Une deuxième enquête a montré qu'entre 2013 et 2014, les employés de marchés de volaille vivantes (provenant toutes d'élevages contrôlés) développaient des anticorps contre l'IAV(H5N1) et l'IAV(H7N9) (respectivement 6 et 1 sur 10 testés) et avaient fait vraisemblablement des infections asymptomatiques. Cinq sur 10 avaient développé des anticorps contre l'IAV(H9N2) (To *et al.* 2015).

Malgré une affinité augmentée pour les résidus diosidiques acides sialique-galactose en liaison $\alpha 2-6$, qui permet l'infection des cellules des voies aériennes aussi bien supérieures qu'inférieures, l'IAV(H7N9) a conservé une préférence pour la liaison $\alpha 2-3$ ce qui peut expliquer la transmission interhumaine limitée (Husain 2014). Une plus grande adaptation de l'IAV(H7N9) à l'Homme, du fait de mutations ou d'une recombinaison, peut faire craindre la survenue d'une épidémie strictement humaine.

Par exemple, une substitution G228S dans HA se traduit par une modification conformationnelle du site de liaison au récepteur qui correspond à une plus grande affinité pour la structure $\alpha 2-6$. Elle n'a pas, pour le moment, été observée.

5.4. Epidémie de grippe aviaire en France (2015-2016) : exemple de moyens de lutte

Cette épizootie, due à 3 sous-types d'IAVHP différents (H5N1, H5N2 et H5N9) est étai encore présente dans le Sud-Ouest en mars 2016. C'est la première en France depuis un dernier épisode en 2006. Les espèces infectées sont les canards, les oies et les pintades. Si les canards et les oies ne montrent que des signes cliniques sévères, les pintades, elles, présentent un taux élevé de mortalité. Cette épizootie fournit l'occasion d'étudier les moyens de lutte mis en place au niveau national et départemental. Elle a des conséquences dramatiques pour les éleveurs, dont les élevages ont été infectés, mais aussi pour tous les producteurs français du fait d'un embargo sur les produits avicoles de la part de l'étranger.

5.4.1. Historique

- 19 novembre 2015 : identification d'un IAV(H5N1) à Biras (24)
- 20 novembre : présence de deux sous-types d'IAVHP (H5N1) et (H5N9) dans un atelier d'engraissement de 12 000 têtes et un atelier de gavage de 2 000 têtes à Saint Paul-La-Roche (24)
- 30 novembre : foyer d'IAVHP(H5N2), à Domme (24)
- 7 décembre : déclaration de 3 nouveaux sites contaminés, un en Dordogne et deux dans les Landes
- 9 décembre : trois foyers supplémentaire découverts en Dordogne et un à Les Billanges (87)
- 10 décembre : un nouveau foyer dans les Landes et un dans le Gers.

L'infection a continué à se propager et a gagné les Pyrénées-Atlantiques ainsi que les Hautes-Pyrénées, le Lot et la Haute Garonne. Sur les 8 départements touchés, quatre (Landes, Pyrénées-Atlantiques, Dordogne et Gers) regroupent 91 % des foyers déclarés. Au 8 janvier, 71 foyers d'influenza aviaire avaient été déclarés répartis dans 8 départements du Sud-Ouest de la France. Les derniers cas déclarés l'ont été le 17 décembre [IAV(H5N9)] le 4 janvier [IAV(H5N1)] et le 8 janvier [IAV(H5N2)]. Mais, après trois semaines sans autre évènement, les 3 virus concernés sont réapparus :

- IAV(H5N2) le 28 janvier à Hinx (40)
- IAV(H5N9) le 3 février à Mazerolle (64) et le 3 mars à Arsagues (40)
- IAV(H5N1) le 12 février à Creysse (46) et le 16 février simultanément à Beauregard et Bessac et à Saint-Paul Laroche (24)

Au 8 mars 2016, 74 foyers d'influenza aviaries hautement pathogènes pour les volailles avaient été détectés dans 8 départements situés dans le Sud-Ouest de la France (Annexe 2, Tableaux A2-I, A2-II, A2-III). En même temps, du fait de la surveillance, quelques cas d'IAVFP ont été détectés (H5N3), (H5N2) et (H5 ; N non déterminé) (<http://www.platforme-esa.fr/node/35902>). Les palmipèdes étaient principalement concernés (<http://www.platforme-esa.fr/node/36314>).

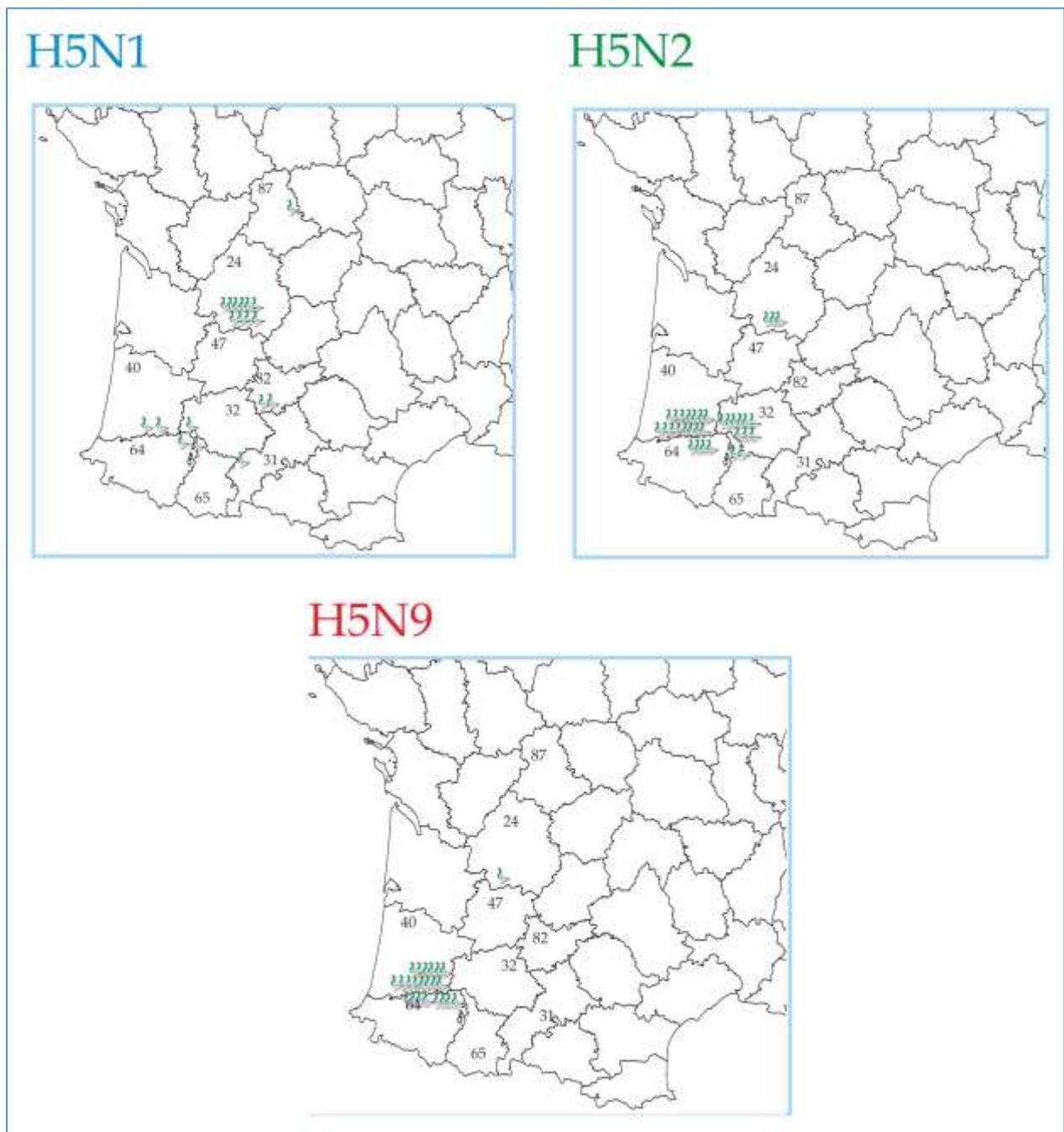


Figure 11 : Localisation des foyers d'épizootie à IAVHP Sud-Ouest de la France (A. Le Faou, non publié)

Des trois souches d'IAVHP, c'est le sous-type (H5N2) qui a été le plus fréquent, suivi du sous-type (H5N1) (Figure 11 ; Annexe 2). Deux sous-types ont été présents simultanément (Figure 12). Les foyers du sous-type (H5N2) sont concentrés géographiquement alors que le sous-type (H5N1) a une répartition plus dispersée même si la plupart des cas est survenue en Dordogne.

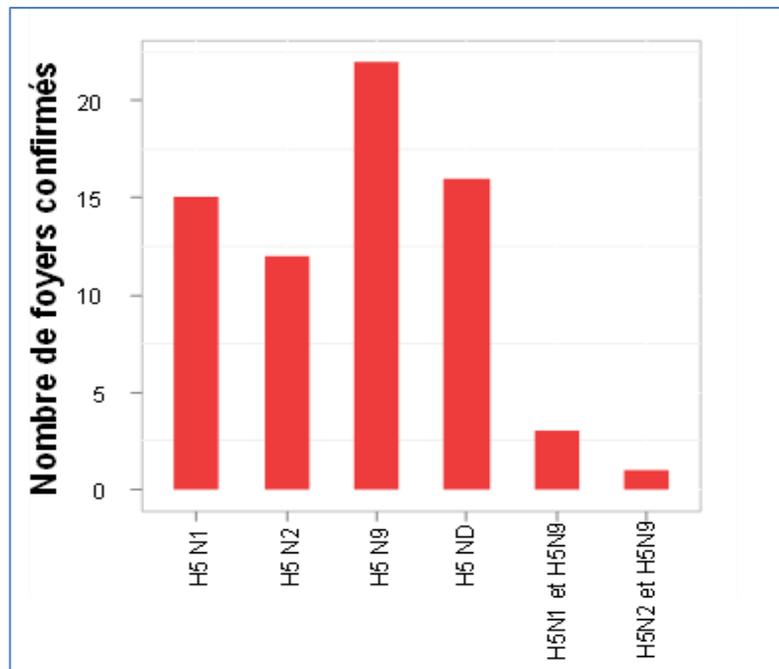


Figure 12 : Répartition des sous-types d'IAVHP Identifiés dans les foyers d'infection au 7 janvier 2016 (<http://www.plateforme-esa.fr/node/35902>)

5.4.2. Conséquences économiques

Ainsi, dès que le premier cas de contamination par un Influenza aviaire a été déclaré à Biras (24), huit pays ont fermé leurs portes à l'importation de produits avicoles français : quatre asiatiques (Chine, Corée du Sud, Japon, Thaïlande) et quatre en Afrique du Nord (Egypte, Maroc, Algérie, Tunisie). On peut noter que certains de ces pays sont confrontés régulièrement à des épidémies de grippe aviaire et deux d'entre eux ont à déplorer des infections humaines graves (Chine, Egypte). Le ministère de l'agriculture a immédiatement annoncé discuter avec chaque pays afin de limiter les interdictions d'exportation à certaines catégories de produits provenant des seules zones affectées.

La filière avicole française est un acteur important pour les exportations et, par an :

- l'exportation de viande de volaille fraîche en dehors de l'Union Européenne (UE) représente 353 millions d'euros ;
- la vente hors UE, d'œufs à couver et de matériel génétique permet de générer 120 millions d'euros de bénéfices ;
- 4934 tonnes de foie gras sont exportées pour un total de 107 millions d'euros (600 tonnes pour le Japon, premier marché d'exportation de foie gras de la France, qui a restreint ses importations dès le 25 novembre).

Pour l'heure, les mesures immédiatement prises sont limitées à l'indemnisation des élevages touchés (plus de 300 000 volailles auront déjà été abattues début mars 2016) et aux mesures de lutte afin de contenir l'épidémie et d'en arrêter l'évolution.

Comme point de comparaison, aux Etats-Unis, où la grippe aviaire est apparue en 2014 et a sévi jusqu'en juin 2015, 48 millions de dindes ont été abattues dans les 211 exploitations affectées. Le ministère de l'agriculture américain en a chiffré le coût à 950 millions de dollars (867 millions d'euros). Une autre conséquence économique directe de cet épisode a concerné les consommateurs qui ont subi une hausse du prix des œufs et de la dinde et qui ont pu, éventuellement, réduire leurs achats de fin d'année par crainte (irraisonnée) de contamination.

(http://abonnes.lemonde.fr/economie/article/2015/12/11/grippe-aviaire-les-foyers-se-multiplient-dans-le-sud-ouest_4829553_3234.html?xtmc=grippe_aviaire&xter=11).

5.4.3. Communication gouvernementale

Tout a été fait pour limiter au maximum la médiatisation de l'épizootie du Sud-Ouest (<http://landes.cci.fr/revue-de-presse/revue-presse-du-11-decembre-2015>). Pour éviter toute psychose au sein de la population, la communication a été limitée au maximum et des consignes ont été données aux aviculteurs leur demandant de ne pas parler aux journalistes. De plus, comme la période des fêtes de fin d'année est l'occasion d'une consommation de foie gras et d'autres produits aviaires, le Ministère de l'Agriculture a précisé que l'influenza aviaire n'est pas transmissible à l'homme par consommation de viande, d'œufs, de foie gras et plus généralement de tout produit alimentaire. Il a également indiqué que l'IAV(H5N1) en cause n'appartenait pas au « lignage asiatique » et qu'il ne présentait pas de danger pour l'Homme. Avant que la souche d'IAV(H5N1) ait été pleinement caractérisée, une alerte avait été lancée par l'intermédiaire des Agences Régionales de Santé (ARS) pour attirer l'attention des médecins sur la possibilité de survenue d'infections humaines graves (Annexe 3).

5.4.4. Mesures administratives

Face à la menace de propagation, les autorités ont immédiatement réagi et ont mis en place les mesures de lutte conformes aux recommandations européennes concernant les IAVHP.

En cas de suspicion de grippe aviaire,

- mise sous surveillance de l'exploitation,
- réalisation de prélèvements pour analyse,
- réalisation d'une enquête épidémiologique.

En cas de confirmation, l'autorité compétente établit :

- a) une « **zone de protection** » d'un rayon minimal de trois kilomètres autour de l'exploitation ;
- b) une « **zone de surveillance** » d'un rayon minimal de dix kilomètres autour de l'établissement, y compris la zone de protection.

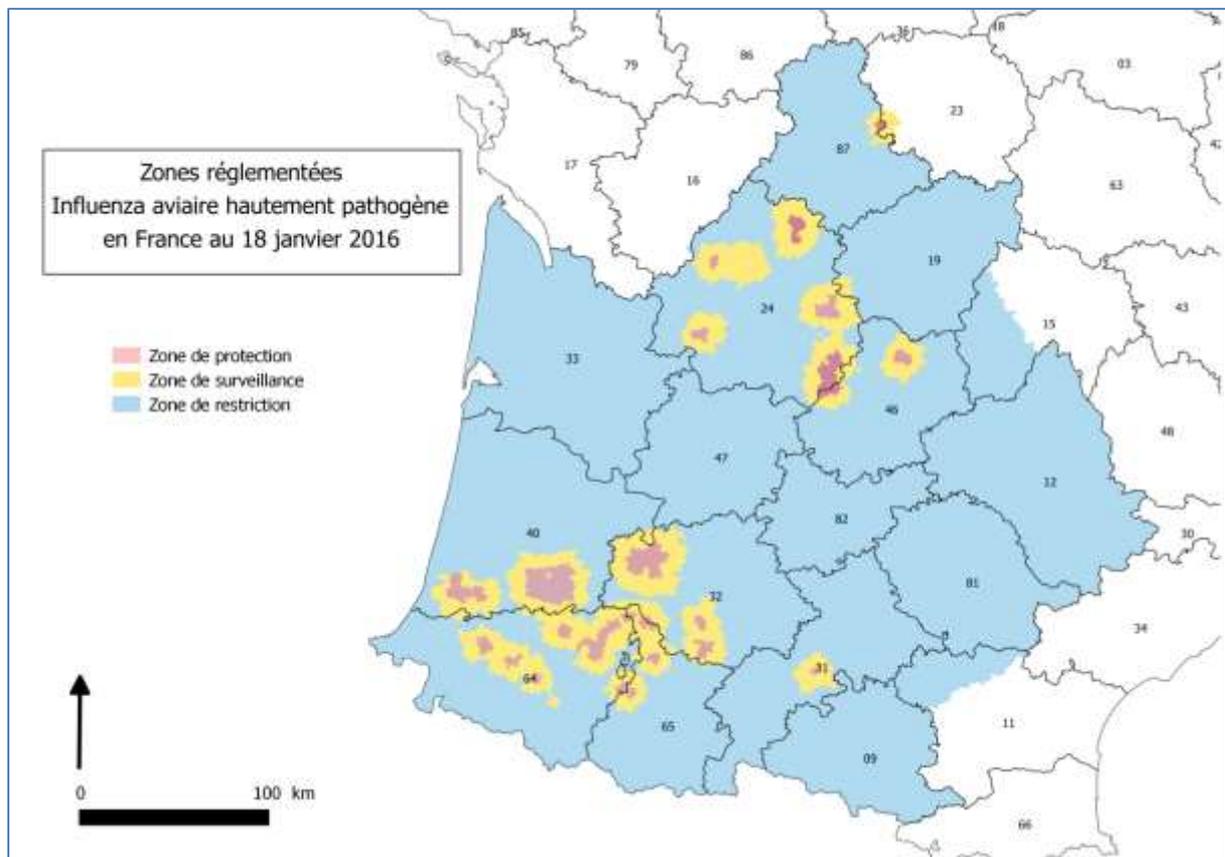


Figure 13 : Les zones de protection, de surveillance et de restriction

Zones définies par arrêté du Ministère de l'Agriculture (<http://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-la-situation-actuelle-en-france>). (N.B. : Une zone de surveillance s'étend dans la Creuse (23) mais le département n'a pas été soumis à une zone de restriction).

Ce zonage (Figure 13) suit la directive européenne 2005/94 CE du 20 décembre 2005 <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32005L0094>.

Pour circonscrire l'infection et appliquer des mesures de prévention, de surveillance et de lutte adaptées à la situation, le gouvernement français y a adjoind un troisième type de zone appelé « **zone de restriction** » définies par l'arrêté du 09 février 2016 (l'établissement de zone additionnelle par les états est autorisée, s'il le jugent nécessaire, par la directive 2005/94 CE) (https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000032000306).

Cette zone de restriction comprend :

- 15 départements : Ariège (09), Aveyron (12), Corrèze (19), Dordogne (24), Gers (32), Haute-Garonne (31), Gironde (33), Landes (40), Lot (46), Lot-et-Garonne (47), Pyrénées-Atlantiques (64), Hautes-Pyrénées (65), Tarn (81), Tarn et Garonne (82), Haute-Vienne (87)
- des communes de l'Aude (11), du Cantal (15) et une commune de la Charente.

5.4.3.1. Mesures à appliquer dans les zones de restriction

Pour toutes les exploitations situées dans la zone de restriction il faut :

- Etablir un recensement des volailles dans les exploitations considérées comme commerciales
- Signaler les signes cliniques évocateurs / mortalité / baisse de productions
- Avoir un accès réglementé
- Assurer la désinfection et le nettoyage des véhicules et équipements impliqués dans l'exploitation après utilisation
- Assainir le lisier, les fientes sèches et le fumier avant déversement
- Prévenir tout contact avec les oiseaux sauvages
- Ne pas faire sortir d'animaux, quels qu'ils soient, et d'œufs de l'exploitation.

De plus :

- Sauf dérogations préfectorales, les rassemblements d'oiseaux et les lâchers de gibiers sont interdits
- Tout type d'installation en lien avec les exploitations (abattoirs...) sont tenus de mettre en place des règles logistiques et d'appliquer des mesures de biosécurité pour éviter toute propagation de contamination

5.4.3.2. Mesures à appliquer dans les zones de surveillance

Elles incluent les mesures de la zone de restriction auxquelles s'ajoutent

- Les mouvements de tous types de volailles et d'œufs sont interdits y compris vers les abattoirs, les centres d'emballage, et les établissements fabriquant des ovoproduits ...
- Les mesures d'hygiène doivent être respectées par toute personne entrant dans cette zone
- Les oiseaux captifs et les mammifères domestiques ne doivent pas pénétrer dans les exploitations.

5.4.3.3. Mesures concernant les exploitations dans les zones de protection

En plus des obligations précédentes

- Confinement des volailles et des autres oiseaux captifs de l'exploitation dans un lieu clos
- Les cadavres d'oiseaux doivent être éliminés aussi rapidement que possible
- Les véhicules et équipements utilisés doivent subir des procédures de nettoyage et de désinfection afin d'assurer l'élimination du virus
- Un registre listant toutes les personnes qui ont visité une exploitation doit être tenu par le propriétaire
- Toutes les exploitations, commerciales ou non, doivent assurer un dépeuplement des animaux, suivi d'un vide sanitaire, d'une durée minimale de 21 jours, après lequel un repeuplement sera possible selon une réglementation sanitaire stricte ; ce repeuplement ne pourra pas avoir lieu avant le 16 mai 2016
- La sortie des exploitations de la zone de restriction ne sera effective qu'après l'obtention de résultats négatifs quant à la présence et à la circulation du virus, lors d'un programme de dépistage prévu à partir du 2 mai 2016.

5.4.3.4. Mesures additionnelles

- L'arrêté du 8 février 2016 relatif aux « mesures de biosécurité applicables dans les exploitations de volailles et d'autres oiseaux captifs dans le cadre de la prévention contre l'influenza aviaire » décrit précisément les mesures d'hygiène à prendre, les installations à mettre en place et le mode de fonctionnement des exploitations commerciales ou non ainsi que des parcs zoologiques. (protection contre les oiseaux sauvages, prise en charge des cadavres et déchets animaux...). Les exploitants ont au maximum deux ans pour se mettre en conformité avec le contenu de cet arrêté. Les exploitations non commerciales bénéficient de dérogations partielles.
- (https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000032000273)

Le préfet du département, pour chaque survenue de foyer de grippe aviaire, prend un arrêté qui précise les mesures à prendre, en conformité avec les arrêtés ci-dessus, éventuellement les complète et les adapte en fonction de la situation locale. Il règlemente également les activités de chasse dans les zones concernées (<http://www.landes.gouv.fr/le-recueil-des-actes-administratifs-raa-r301.html>).

6. Discussion

L'influenza aviaire est un fléau mondial. L'élevage de volaille est une source de protéines de faible coût. La multiplication des élevages industriels, les multiples basses-cours pour les poulets, dans les pays tant industriels qu'en voie de développement offrent des cibles pour l'infection par les IAV. De plus, les élevages plus « spécialisés » ou à plus forte valeur ajoutée comme ceux de canards et d'oies, pour l'engraissement, les pintades ou les dindes offrent également des concentrations d'oiseaux sensibles à l'infection. La survenue de cas humains graves provoqués par des souches d'IAV considérées comme spécifiquement aviaire a attiré l'attention sur ces infections. L'OMS et l'OIE ont élaboré des systèmes de suivi et assurent une information sur les outils de diagnostic de la grippe aviaire et les moyens pour s'en protéger, aidé en cela par des organismes, gouvernementaux ou non (CDC aux USA, Ministère de l'Agriculture en France, University of Iowa...).

Les deux épizooties à IAV(H5N1) et IAV(H7N9) responsables d'infections humaines sévères avec environ 40% de décès, qui ont toutes deux émergé en Chine, sont différentes sur le plan épidémiologique, même si les sources de contamination et d'essaimage au niveau local sont vraisemblablement les mêmes. L'IAV(H5N1) « lignage asiatique » est hautement pathogène pour les poulets, alors qu'IAV(H7N9) ne l'est que faiblement. Pourtant leur pathogénicité pour l'Homme est voisine. IAV(H5N1) est responsable d'une panzootie qui a concerné pratiquement tous les continents alors qu'IAV(H7N9) est resté cantonné à la Chine où il a gagné à partir du foyer initial, 14 régions où des cas humains ont été déclarés (le virus est présent dans des régions supplémentaires). Il est possible que le spectre d'hôte de ces deux virus diffère et que l'IAV(H5N1) infecte plus volontiers les oiseaux sauvages et de ce fait ait été transporté par des oiseaux migrateurs. Comme l'IAV(H7N9) est faiblement pathogène, sa présence dans un élevage n'est pas détectée tout de suite, ce qui favorise sa dissémination et la survenue d'infections humaines avant que des mesures de protection soient prises. C'est sans doute une des raisons pour laquelle de nombreux cas d'influenza aviaire sont observés dans la population chinoise alors que l'IAV(H5N1), bien que présent dans le même environnement n'est responsable actuellement que d'un petit nombre de cas (Annexe 1) car les mesures de prévention sont rapidement prises.

Une fois l'influenza aviaire implantée dans un pays, le devenir de la souche en cause est lié à l'efficacité des moyens de lutte mis en place. Leurs règles, à quelques détails près, suivent les recommandations fournies par les organismes internationaux (OMS, OIE). Cependant le respect des mesures préconisées est très variable d'un pays à l'autre pour des raisons de moyens financiers et humains mais également culturelles.

En Chine, l'existence de marchés d'animaux vivants est un facteur important d'essaimage et une source de contamination. La fermeture du marché pour désinfection ne permet pas l'éradication de la souche d'IAV et celle-ci réapparaît rapidement après ouverture. Il est donc important de supprimer ces marchés mais c'est une mesure difficile à prendre. Les élevages dans les basses-cours, qui se développent souvent pour des raisons économiques, sont également des sources de contamination si un minimum de mesures d'hygiène n'est pas imposé. Bien qu'il ne soit pas possible dans ces situations d'atteindre le niveau de sécurité des élevages industriels, des mesures simples, permettant en particulier de prévenir les contacts avec l'avifaune sauvage peuvent être mises en place (https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000032000273) mais il faut disposer des moyens d'en vérifier l'application.

Il est difficile d'éradiquer une souche d'IAV, mais Hong Kong a montré que cela était possible à condition d'être strict sur l'application des règles de sécurité, parmi les plus sévères qu'il soit. En particulier l'obligation d'assurer une surveillance constante, non seulement des élevages mais aussi de l'avifaune sauvage, et de n'accepter la présence d'animaux vivants dans les marchés qu'à la condition qu'ils proviennent d'élevages contrôlés et qu'ils aient été vaccinés contre l'IAV(H5N1) (Lam 2008 ; To, Hung *et al.* 2015). Malgré la proximité d'épidémies dans les régions chinoises voisines, aucune infection dans les élevages n'a été déclarée depuis 2003, mais la surveillance des oiseaux sauvages montre que ces souches circulent dans le territoire, comme l'IAV(H5N6)

(<http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/2016>), mais ne s'y implantent pas. Cependant cette persistance de circulation montre que la survenue d'une épizootie reste possible (To, Hung *et al.* 2015). En Egypte, au contraire, un probable relâchement de la surveillance s'est traduit par une reprise de l'épizootie accompagnée d'une flambée de cas humains (Kayali, Kandeil *et al.* 2016).

La survenue d'une épizootie de grippe aviaire entraîne la prise de mesures de lutte qui ont un retentissement économique important, qui doit être pris en compte par les autorités. La survenue d'une infection dans un élevage pour un producteur est une catastrophe financière, non seulement du fait de la perte de tous ses oiseaux, mais aussi des frais engendrés par la désinfection des locaux et la reconstitution du cheptel qui n'est possible qu'après une période de sécurité de plusieurs semaines. Les élevages indemnes sont soumis à des règles strictes de fonctionnement et se voient confrontés à une baisse des ventes non seulement dans le pays, par réaction irrationnelle de la population, mais aussi du fait d'embargos décrétés par les pays importateurs. De plus, persiste aussi la crainte de voir ces élevages contaminés et tous les animaux abattus. Tout ceci se traduit par une perte de revenu non seulement pour les éleveurs mais aussi pour les

entreprises de transformation des produits aviaires.

Enfin, elles touchent également le pays entier par arrêt d'exportation de volailles ou de produits d'origine aviaire. En France, les règles édictées vont obliger les entreprises qui ne l'ont pas déjà fait, à installer des structures et à assurer un mode de fonctionnement qui fourniront des conditions d'hygiène optimale, pour leur permettre de continuer l'activité. Ceci va entraîner des frais que seules les structure importantes pourront supporter et risque de provoquer la fermeture des petites exploitations

(https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000032000273).

La multiplication des épisodes de grippe aviaire de par le monde est certainement la conséquence de la généralisation des élevages industriels. Mais il est probable que la médiatisation de l'influenza aviaire et la sensibilisation du milieu professionnel favorisent la déclaration des épisodes infectieux. Les échanges internationaux contribuent non seulement à l'essaimage des souches mais aussi aux recombinaisons entre souches d'origine différentes. La responsabilité des oiseaux migrateurs est certaine même si elle est difficile à étudier. La lutte contre des infections ne peut donc être que planétaire et coordonnée par les organismes internationaux. Non seulement l'OIE mais aussi, du fait des atteintes humaines, l'OMS. Une prise de conscience a été favorisée par la survenue d'infections humaines mortelles qui étaient inconnues avant 1997 à une exception près (Fouchier, Schneeberger *et al.* 2004). L'échange d'informations épidémiologiques et scientifiques permet une meilleure connaissance de la physiopathologie des infections et de l'écologie des IAV.

Si aucun pays n'est à l'abri d'une épizootie de grippe aviaire, il est possible, par une intervention rapide, d'en limiter très rapidement les conséquences. Il est difficile de prévenir la survenue d'une infection à IAV, qui peut concerner tous les pays qui ont des élevages de volaille. Ainsi en même temps que l'épizootie dans le Sud-Ouest de la France, des infections à IAVHP ont été déclarées en Allemagne (H5N8), au Cambodge (H5N1), en Chine (H5N2), en République de Corée (H5N8), aux Etats-Unis (H5N8), Taiwan (H5N2), Viêt-Nam (H5N6) (<http://www.promedmail.org/>). De plus, malgré les moyens mis en œuvre, une reprise de l'épizootie peut survenir à tout moment comme ce fut le cas en France à Hartix, fin janvier 2016, ou en Egypte en février 2016.

La concentration d'animaux dans un espace restreint ou clos favorise la circulation du virus donc sa réplication et ainsi la survenue de mutation entraînant une augmentation du pouvoir pathogène et la formation d'aérosols à forte concentration virale source de contamination non seulement pour les animaux mais aussi pour les employés. Ces derniers sont généralement sensibilisés et se protègent quand ils s'occupent des animaux. Par contre le contact avec les oiseaux dans le milieu

familial ou dans les marchés est plus difficile à prévenir.

Fort heureusement, les infections humaines contractées auprès des oiseaux, malgré leur gravité, restent en nombre (relativement) limité quand on le ramène au nombre de personnes exposées, et toutes les souches d'IAV aviaire n'ont pas la même implication en pathologie humaine. L'étude du génome viral, est devenue facile et rapide du fait des progrès techniques. En cas d'épisode infectieux dans un élevage, la caractérisation rapide de la souche d'IAV en cause par séquençage de son génome et sa comparaison avec les séquences déjà disponibles, se révèle indispensable pour déterminer rapidement son sous-type et, au sein de celui-ci, de définir à quelle autre souche d'IAV il se rattache ou, si c'est un recombinant, la provenance des différents segments d'ARN. Par comparaison avec les résultats antérieurs, il est possible de savoir si la souche responsable de l'épisode infectieux est susceptible d'être pathogène pour l'homme ou l'animal comme ce fut le cas en France où, rapidement, il a été possible d'affirmer que la souche d'IAV(H5N1), bien que hautement pathogène, n'appartenait pas au « lignage asiatique » et était donc peu susceptible d'infecter l'homme.

En cas de survenue d'influenza aviaire, une limitation de la communication et une information pertinente par les autorités administratives permettent d'éviter une panique dans la population en précisant bien que les volailles abattues, vidées, préparées, cuisinées et leurs sous-produits (foie gras par exemple) ne sont aucunement susceptibles d'être à la source d'une contamination. Dans les pays en développement, les populations ne peuvent pas toujours assumer le coût de l'achat de poulet d'élevage et élèvent des volailles en liberté au contact de la famille. Les oiseaux sont donc exposés à une contamination extérieure (en particulier par les oiseaux sauvages) et deviennent des sources de contamination pour l'Homme en cas de survenue de grippe aviaire. Les finances de ces pays ne permettent pas d'instaurer un contrôle sanitaire strict, les souches deviennent endémiques (Egypte) et la survenue de cas humains est directement liée à la qualité des moyens de lutte.

La survenue de cas humain d'influenza aviaire est préoccupante car une adaptation d'un IAV aviaire à l'espèce humaine se traduirait par une pandémie qui pourrait être responsable d'infections sévères avec 30 à 40% de décès. Un tel scénario « catastrophe » est envisageable devant la multiplication des souches responsables de cas humains et la persistance de foyers d'endémie. En effet, des recombinaisons donnent naissance à des souches « nouvelles » tout aussi pathogènes pour l'homme comme la souche émergente d'IAV(H5N6) qui dérive de l'IAV(H5N1) « lignage asiatique ». Cependant, un tel phénomène n'est heureusement pas fréquent. Le passage à l'Homme reste pour le moment une possibilité théorique puisque l'IAV(H5N1) circule depuis 2003, a colonisé des pays forts différents et évolue constamment

(Sonnberg, Webby, Webster 2013).

Aussi une apparition de substitutions, en particulier dans HA, susceptibles de favoriser une transmission chez les mammifères et l'homme, est possible (Neumann, Chen *et al.* 2010). La surveillance continue et le renforcement des moyens de lutte permet de limiter le risque de survenue d'un tel évènement, mais ne pourra sans doute pas l'empêcher, si on se réfère à la dernière pandémie à IAV(H1N1).

La transmission d'un virus aviaire à l'Homme reste donc pour le moment un évènement peu fréquent, peut-être lié à une susceptibilité individuelle comme par exemple, un déficit de l'immunité non spécifique ou d'autres facteurs tels que mucus, récepteurs... (Fukuyama, Kawaoka 2011 ; Arcanjo, Mazzocco *et al.* 2014). La transmission entre mammifères d'un virus aviaire est bien documentée (Thangavel, Bouvier 2014) mais dans les conditions du laboratoire qui sont éloignées de celle de l'environnement naturel. Aucune description convaincante de transmission interhumaine de l'IAV(H5N1) n'a été rapportée dans la mesure où une source commune d'infection était possible (Ungchusak, Auewarakul *et al.* 2005). Par contre l'IAV(H7N9) a donné lieu probablement à de telles transmissions mais dans des conditions particulières, en milieu hospitalier (Farooqui, Liu *et al.* 2016 ; Qi, Qian *et al.* 2013). Dans ces deux observations aucune source de contamination commune n'a été mise en évidence. Quoiqu'il en soit, la transmission interhumaine d'un virus aviaire est considérée comme difficile au sein de la population.

Dans une même famille, exposée à une source commune, souvent une seule infection est observée, parfois un petit nombre. En général les autres membres de la famille n'ont pas d'anticorps contre la souche en cause. Une parenté génétique pourrait être un facteur favorisant la survenue de tels cas groupés (Horby, Sudoyo *et al.* 2010). Les infections asymptomatiques ou bénignes sont connues en particulier grâce à des enquêtes sérologiques mais on ne sait pas quelle est la proportion d'individus résistant à l'infection.

Conclusion : est-il possible d'éradiquer la grippe aviaire ?

L'influenza aviaire est un problème mondial, qui ne connaît pas de frontière. La survenue de cas humains, les pertes occasionnées dans les élevages ont contribué à une prise en charge sérieuse et coordonnée. L'accumulation des connaissances amène à mieux comprendre l'épidémiologie de ces infections. Cependant les mutations et les recombinaisons au sein du génome viral sont imprévisibles et de « nouvelles » souches apparaissent régulièrement sans que l'on puisse prédire ni leur apparition, ni leur pouvoir pathogène. Les oiseaux, aussi bien sauvages que domestiques, qui sont des incubateurs pour tous les sous-types viraux, pourraient ainsi être à l'origine d'une souche adaptée à l'Homme qui se traduirait par une pandémie dont les conséquences sont imprévisibles.

La lutte contre les IAV aviaires est bien organisée et les échanges d'information et les recommandations élaborées par les organismes internationaux fournissent aux pays tous les éléments pour lutter contre une épidémie d'IAV hautement pathogènes dans les élevages. Ceci nécessite une volonté politique mais aussi des moyens, tant humains que matériels, qui ne sont pas à la portée de tous les pays, en particulier ceux en voie de développement. Ces épizooties sont fréquentes, et, si elles n'ont pas toutes un pouvoir pathogène pour l'Homme, elles ont des conséquences importantes tant sur le plan alimentaire qu'économique.

La multiplication des épisodes de grippe aviaire montre qu'aucun pays n'est à l'abri. De plus, il est difficile d'éradiquer une souche car on observe qu'après une période d'accalmie plus ou moins longue, l'épizootie peut réapparaître due aux mêmes souches. S'il est apparemment facile de contrôler les infections et d'en limiter l'extension, on peut penser qu'il persiste des réservoirs qui pour le moment ne sont pas identifiés. Le rôle de l'avifaune sauvage est certain mais reste mal connu. La connaissance de la circulation des Influenzavirus au sein de ces populations pourrait permettre de mieux lutter contre ces infections. En attendant, la menace reste présente et si les mesures d'hygiène très stricte amèneront à limiter le nombre d'épisodes d'épizootie, c'est au prix d'une implication forte des différents acteurs impliqués dans le fonctionnement des élevages et leur surveillance.

Bibliographie

- Abdelwhab EM, Abdel-Moneim AS. *Epidemiology, ecology and gene pool of influenza A virus in Egypt: Will Egypt be the epicentre of the next influenza pandemic?* Virulence 2015;6:1-14
- Arafa AS, Naguib MM, et al. *Emergence of a novel cluster of influenza A(H5N1)virus clade 2.2.1.2 with putative human health impact in Egypt*, Euro Surveill 2015;20:1-7
- Arcanjo AC, Mazzocco G et al. *Role of the host genetic variability in the influenza A virus susceptibility*. Acta Biochim Pol 2014;61:403-419
- Belser JA, Bridges CB et al. *Past, Present, and Possible Future Human Infection with Influenza Virus A Subtype H7*. Emerg Infect Dis. 2015;15:859-865
- Bodewes R, Morick D et al. *Recurring influenza B virus infections in seals*. Emerg Infect Dis. 2013;19:511-512
- Bouvier NM. *Animal models for influenza virus transmission studies: a historical perspective*. Curr Opin Virol 2015;13:101R108
- Bridges CB, Katz JM *Risk of Influenza A (H5N1) Infection among Health Care Workers Exposed to Patients with Influenza A (H5N1), Hong Kong*. J Infect Dis 2000;181:344R348
- Bridges CB, Lim W. *Risk of Influenza A (H5N1) Infection among Poultry Workers, Hong Kong, 1997–1998* . J Infect Dis 2002;185:1005R1010
- Chan PKS. *Outbreak of Avian Influenza A(H5N1) Virus Infection in Hong Kong in 1997*. Clin Infect Dis 2002;34(Suppl 2):S58R64
- Chen H, Liu S, Liu J. *Nosocomial co-transmission of avian influenza A(H7N9) and A(H1N1)pdm09 viruses between 2 patients with hematologic disorders* . Emerg Infect Dis. 2016; 2016;22:598-607
- De Graaf M, Fouchier RA. *Role of receptor binding specificity in influenza A virus transmission and pathogenesis*. EMBO J. 2014;33:823-841
- Farooqui K, Liu W et al. *Probable Hospital Cluster of H7N9 Influenza Infection*. N. Engl J Med 2016;374:596-599
- Fouchier RAM, Schneeberger PM et al. *Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome*. Proc Nat Acad Sci 2004;101:1356-1361
- Fukuyama S, Kawaoka Y. *The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors*. Curr Opin Immunol. 2011;23:481R486
- Gao H, Sun Y et al. *The contribution of PA-X to the virulence of pandemic 2009 H1N1 and highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses*. Sci Rep; 5:8262
- Guan Y, Smith GJD. *The emergence and diversification of panzootic H5N1 influenza viruses*. Virus Res 2013;178:35R43

- Horby P, Sudoyo H *et al.* *What is the evidence of a role for host genetics in susceptibility to influenza A/H5N1?* Epidemiol. Infect. 2010;138:1550-1558.
- Hu J, Mo Y, Wang X *et al.* *PA-X Decreases the Pathogenicity of Highly Pathogenic H5N1 Influenza A Virus in Avian Species by Inhibiting Virus Replication and Host Response.* J Virol. 2015;89:1-17
- Husain M. *Avian influenza A (H7N9) virus infection in humans: epidemiology, evolution, and pathogenesis.* Infect Genetics Evol 2014;28:304-312
- Kaplan Bryan S, Webby Richard J. *The avian and mammalian host range of highly pathogenic avian H5N1 influenza.* Virus Res 2013;178: 3-11.
- Katz JM, Lim W *et al.* *Antibody Response in Individuals Infected with Avian Influenza A (H5N1) Viruses and Detection of Anti-H5 Antibody among Household and Social Contacts.* J Infect Dis 1999;180:1-8
- Kavle JA, El-Zanaty F *et al.* *The rise in stunting in relation to avian influenza and food consumption patterns in Lower Egypt in comparison to Upper Egypt: results from 2005 and 2008 Demographic and Health Surveys.* BMC Public Health 2015;15:1-18
- Kayali G, El-Shesheny R *et al.* ; *Continuing Threat of Influenza (H5N1) Virus Circulation in Egypt.* Emerg Infect Dis 2011; 17:2306-2308..
- Le Faou A. *Virus et infections des voies aériennes et de l'œil.* In Précis de Virologie humaine. Doin Ed., Paris 2012;pp261-272
- Lam PY. *Avian Influenza and Pandemic Influenza Preparedness in Hong Kong.* Ann Acad Med Singapore 2008;37:1-8
- Leclercq I, Manuguerra JC. *Grippe.* EMC- Maladies infectieuses. 2013;10:1-19
- Leung YH, To MK *et al.* *Epidemiology of human influenza A(H7N9) infection in Hong Kong.* J Microbiol Immunol Infect 2015;pii: S1684-1182(15)00772-0 [Epub ahead of print]
- Liu J, Xiao H, Wu Y *et al.* *H7N9: a low pathogenic avian influenza A virus infecting humans.* Curr Opin Virol 2014;5:91-97
- Mehle A. *Unusual Influenza A Viruses in Bats.* Viruses 2014;6:3438-3449
- Neumann G, Chen H, *et al.* ; *H5N1 influenza viruses: outbreaks and biological properties.* Cell Res. 2010;20: 51-61
- Nzamba T. *L'influenza aviaire A virus A(H5N1) chez les oiseaux domestiques et sauvages.* Thèse Pharmacie, Nancy, 2009
- Qi X, Qian Y-H, *et al.* *Probable person to person transmission of novel avian influenza A (H7N9) virus in Eastern China, 2013: epidemiological investigation.* Brit Med J 2013;347:1-8

- Ramos I, Fernandez-Sesma A. Innate Immunity to H5N1 Influenza Viruses in Humans. Viruses 2012;4:3363-3388 :
- Refaey R, Azziz-Baumgartner E, *et al.* Increased Number of Human Cases of Influenza Virus A(H5N1) Infection, Egypt, Emerg Infect Dis 2015;21:2171-2173
- Sonnberg S, Webby R, Webster R. Natural history of highly pathogenic avian influenza H5N1. Virus Res 2013;178: 63-77
- Sun Y, Liu J H9N2 influenza virus in China: a cause of concern. Protein Cell 2015;6:18-25.
- Szewczyk B, Bieńkowska-Szewczyk K, Król E. Introduction to molecular biology of influenza A viruses. Acta Biochim Pol. 2014;61:397-401
- Tan K-X, Jacob SA, *et al.* An overview of the characteristics of the novel avian influenza A H7N9 virus in humans. Frontiers Microbiol 2015;6:1-11
- Taubenberger JK, Hultin JV *et al.* Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context. Antivir Ther 2007;12:581-591
- Thangavel RR, Bouvier NM. Animal models for influenza virus pathogenesis, transmission, and immunology. J Immunol Methods 2014;10: 60-79
- To KK, Hung I, *et al.* Ongoing transmission of avian influenza A viruses in Hong Kong despite very comprehensive poultry control measures : A prospective seroepidemiology study. J Infect 2016;72:207-213
- Tran TH, Nguyen TL, *et al.* Avian Influenza A (H5N1) in 10 Patients in Vietnam. N Engl J Med 2014;350:1179-1188
- Ungchusak K, Auewarakul P, *et al.* Probable Person-to-Person Transmission of Avian Influenza A (H5N1). N Engl j med 2005;352:333-340
- Wan XF. Lessons from Emergence of A/Goose/Guangdong/1996-Like H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses and Recent Influenza Surveillance Efforts in Southern China. Zoonoses Public Health. 2012;59: 32-42
- Wang C, Luo J, *et al.* Novel human H7N9 influenza virus in China. Integr Zool 2014;9:372-375
- Watanabe T, Watanabe S. *et al.* Pandemic potential of avian influenza A (H7N9) viruses. Trends Microbiol. 2014;22:623-31
- Yang Z-F, Mok CKP *et al.* Human Infection with a Novel Avian Influenza A(H5N6) Virus. N Engl j med 2015;373:487-489
- Yang, Chen *et al.* Avian-Origin Influenza A(H7N9) Infection in Influenza A(H7N9)-Affected Areas of China: A Serological Study. J Infect Dis 2014;209:265-269
- Yuan J, Lau EHY *et al.* Effect of Live Poultry Market Closure on Avian Influenza A(H7N9) Virus Activity in Guangzhou, China, 2014. Emerg Infect Dis 2015;21:1784-1793

Zhang H, Hale BG *et al.* *Viral and Host Factors Required for Avian H5N1 Influenza A Virus Replication in Mammalian Cells.* Viruses 2013;5:1431-1446;

Webographie

http://abonnes.lemonde.fr/economie/article/2015/12/11/grippe-aviaire-les-foyers-se-multiplient-dans-le-sud-ouest_4829553_3234.html?xtmc=grippe_aviaire&xtcr=11

Grippe aviaire : les foyers se multiplient dans le Sud-Ouest
Laurence Girard, Le Monde, 12 décembre 2015

<http://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-la-situation-actuelle-en-france>

Influenza aviaire : la situation actuelle en France
Ministère de l'Agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, France

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32005L0094>

Directive 2005/94/CE du Conseil du 20 décembre 2005 concernant des mesures communautaires de lutte contre l'influenza aviaire et abrogeant la directive 92/40/CEE
EUR-lex : Access to European Union law.

<http://emedicine.medscape.com/article/219557>

« Influenza » Derlet RW and Stuart Bronze M, 2015
Medscape, Infectious Diseases ; e-medicine

<https://flutrackers.com/forum/forum/china-h7n9-outbreak-tracking/>

FluTrakers.com : Tracking infectious diseases since 2006

<http://landes.cci.fr/revue-de-presse/revue-presse-du-11-decembre-2015>

Revue de Presse, 11 décembre 2015 (Sud-Ouest, Le Monde, Les Echos)
Chambre de Commerce et d'industrie des Landes ; Mont-de-Marsan

<https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=presentation>

Présentation du Réseau Sentinelle de la grippe
Université Pierre et Marie Curie et INSERM

<https://www.anses.fr/fr/lexique/grippe-aviaire>

Décembre 2015
Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,
Maison-Alfort

<http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>

Guideline for molecular diagnosis, Octobre 2015
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Atlanta, Ga,

http://www.cfsph.iastate.edu/HPAI/hpai_resources.htm

Technical Factsheet « Avian Influenza « Fowl Plague, Grippe Aviaire ». Novembre 2015, 37 pages
Iowa State University, College of Veterinary Medicine, The Center for Food Safety and Public Health and the Institute for International Collaboration in Animals Biologics, Ames, Iowa

<http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>

Current taxonomy release, Montréal, juillet 2014
International Committee on Taxonomy of Viruses

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-aviaire>

Liste des pays touchés par la grippe aviaire (H5N1 et H7N9 hors France et H5 en France)

Mise à jour le 13 janvier 2016

Institut National de Veille Sanitaire (INVS), Saint-Maurice

https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000032000306

Arrêté du 09 février 2016

https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000032000273

Arrêté du 08 février 2016

Legifrance : « le service public de la diffusion du droit ».

<http://www.oie.int/doc/ged/D13947.PDF>

« Avian influenza, general disease information »

<http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/2016/>

« Update on highly pathogenic avian influenza in animals (type h5 and h7), 2016 »

OIE, World Organization for Animal Health, Paris

<http://www.landes.gouv.fr/le-recueil-des-actes-administratifs-raa-r301.html>

Recueil des actes administratifs.

Préfecture des Landes, Mont-de-Marsan

<http://www.plateforme-esa.fr/node/35902>

Suspensions et foyers d'Influenza aviaire H5 en France ; point de situation 2016-1 au 07/01/2016

<http://www.plateforme-esa.fr/node/36314>

Résultats de la surveillance de l'influenza aviaire H5 en France, Point de situation 2016-5 au 16/02/2016

Plateforme ESA (Epidémiosurveillance Santé Animale), centre de ressources

<http://www.promedmail.org>

Mots clefs : Avian Influenza

ProMed et International Society for Infectious Diseases

Système de rapport reposant sur Internet dédié à une dissémination rapide d'informations sur la survenue de maladies infectieuses sous la forme de messages journaliers

<http://www.univadis.fr/vidal>

VIDAL La base de données en ligne des prescripteurs libéraux .2015

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/fr/

Grippe aviaire « aide-mémoire » mars 2014

http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_20_Jan_2016.pdf?ua=1

Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 20 January 2016

<http://www.emro.who.int/egy/egypt-news/upsurge-h5n1-human-poultry-cases-may-2015.html>

Egypt : upsurge in H5N1 human and poultry cases but no change in transmission pattern of infection (mai 2015)

Organisation mondiale de la Santé (OMS) ; World Health Organization (WHO), Genève

ANNEXES

Annexe 1

Tableau X : Nombres cumulés de cas humains confirmés de grippe aviaire à IAV(H5N1)
 OMS ; 2003-2015 (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2016_01_20_tableH5N1.pdf?ua=1)

Pays	Nombre de cas (nombre de décès)							Total
	2003-2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Azerbaïdjan	8 (5)	0	0	0	0	0	0	8
Bangladesh	1	0	2	3	1 (1)	0	0	8
Cambodge	9 (7)	1 (1)	8 (8)	3 (3)	26 (14)	9 (4)	0	56 (37)
Canada	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
Chine	38 (25)	2 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (2)	2	5 (1)	53 (31)
Djibouti	1	0	0	0	0	0	0	1
Egypte	90 (27)	29 (13)	39 (15)	11 (5)	4 (3)	37 (14)	136 (39)	346 (116)
Indonésie	162 (134)	9 (7)	12 (10)	9 (9)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	199 (167)
Iraq	3 (2)	0	0	0	0	0	0	3 (2)
Laos	2 (2)	0	0	0	0	0	0	2 (2)
Myanmar	1	0	0	0	0	0	0	1 (1)
Nigeria	1 (1)	0	0	0	0	0	0	1 (1)
Pakistan	3 (1)	0	0	0	0	0	0	3 (1)
Thaïlande	25 (17)	0	0	0	0	0	0	25 (17)
Turquie	12 (4)	0	0	0	0	0	0	12 (4)
Viet Nam	112 (37)	7 (2)	0	4 (2)	2 (1)	2 (2)	0	127 (64)
Total	468 (282)	48 (24)	62 (34)	32 (20)	39 (25)	52 (22)	143 (42)	846 (449)

Mise à jour, Janvier 2016

Annexe 2

Foyers d'influenzaviaire dans le Sud-Ouest de la France en 2015/2016 (<http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/2016/>)

N.B. : Les oiseaux sont majoritairement des canards élevés pour l'engraissement

Tous les oiseaux ont été détruits.

Tableau XI : IAVHP(H5N1)

Département	Localisation	Type d'unité épidémiologique	Durée de l'épisode		Animaux	
			Date de début	Date de fin	sensibles	cas (%)
Dordogne	Saint-Paul la Roche	Exploitation	10/11/2015	01/12/2015	14000	7(0,01)
Dordogne	Biras	Basse-cour	14/11/2015	20/11/2015	32	22 (69,0)
Dordogne	Montignac	Exploitation	27/11/2015	08/12/2105	30	9 (30,0)
Dordogne	Nantheuil	Exploitation	03/12/2105	08/12/2015	1000	
Haute-Vienne	Les Billanges	Exploitation	03/12/2015	10/12/2015	250	3 (1,2)
Dordogne	Saint Armand de Coly	Exploitation	10/12/2015	18/12/2015	1000	
Landes	Eyres Moncube	Exploitation	11/12/2015	14/12/2015	910	
Dordogne	Lardin Saint Lazare	Exploitation	12/12/2015	21/12/2015	480	
Pyrénées Atlantiques	Crouseilles	Exploitation	12/12/2015	21/12/2015	1810	
Dordogne	Bosset	Exploitation	13/12/2015	16/12/2105	1070	
Landes	Serres Gaston	Exploitation	14/12/2105	04/01/2016	10840	
Hautes-Pyrénées	Bazillac	Exploitation	18/12/2105	23/12/2015	5600	3 (0,1)
Gers	Montaut	Exploitation	20/12/2105	23/12/2105	415	35 (8,4)
Dordogne	Celles	Exploitation	20/12/2015	06/01/2016	200	6 (3,0)
Lot	Miers	Exploitation	24/12/2015	06/01/2016	1250	39 (3,1)
Haute-Garonne	Laffitte Vigordane	Exploitation	04/01/2016	14/01/2016	17000	480 (2,0)
Lot	Creysse	Exploitation	12/02/2°16	18/02/2016	7650	
Dordogne	Beauregard et Bassac	Exploitation	16/02/2016		6000	
Dordogne	Saint-Paul Laroche	Exploitation	16/02/2016		2000	
Totaux					71537	604 (0,9)

Tableau XII : IAVHP (H5N2)

Département	Localisation	Type d'unité épidémiologique	Durée de l'épisode		Animaux	
			Date de début	Date de fin	sensibles	Cas (%)
Dordogne	Domme	Exploitation	27/11/2015	02/12/2015	1338	1(0,1)
Dordogne	Cenac / Saint Julien	Exploitation	01/12/2015	07/12/2015	5000	
Gers	Sauboires	Exploitation	05/12/2015	15/12/2015	8300	250 (3)
Landes	Momuy	Exploitation	09/12/2015	22/12/2015	6000	
Gers	Eauze	Exploitation	09/12/2015	09/12/2015	1000	
Landes	Saint Cricq	Exploitation	09/12/2015	18/12/2015	357	
Gers	Panjas	Exploitation	10/12/2015	18/12/2015	1500	
Landes	Serreslouis	Exploitation	10/12/2015	18/12/2015	845	
Pyrénées-Atlantiques	Uzan	Exploitation	10/12/2015	21/12/2015	8748	
Dordogne	Campagnac-lès-Quercy	Exploitation	10/12/2015	17/12/2015	1000	
Landes	Hauriet	Exploitation	10/12/2015	14/12/2015	100	
Gers	Cazaubon	Exploitation	11/12/2015	17/12/2015	980	
Gers	Ayzieu	Exploitation	11/12/2015	16/12/2015		
Landes	Hauriet	Exploitation	11/12/2015	22/12/2015	890	
Gers	Mirande	Exploitation	11/12/2015	14/12/2015	5206	350 (6,7)
Landes	Cazalis	Exploitation	11/12/2015		6000	
Gers	Caupenne D'armagnac	Exploitation	11/12/2015	18/12/2015	1400	
Landes	Saint Cricq Chalosse	Exploitation	12/12/2015	29/12/2015	12000	
Hautes-Pyrénées	Labatut Rivière	Exploitation	12/12/2015	18/12/2015	888	11(1,2)
Landes	Mugron	Exploitation	12/12/2015		3600	
Gers	Averon Bergelle	Exploitation	12/12/2015	18/12/2015	700	
Landes	Doazit	Exploitation	13/12/2015	14/12/2015	1700	
Landes	Saint Sever	Exploitation	14/12/2015	21/12/2015	1060	
Landes	Aubagan	Exploitation	14/12/2015	18/12/2015	770	

Landes	Eyres Moncube	Exploitation	14/12/2015	18/12/2015	2104	
Hautes-Pyrénées	Ossun	Exploitation	15/12/2015	21/12/2015	725	52 (7,2)
Gers	Saint Michel	Exploitation	15/12/2015	04/01/2016	32000	
Pyrénées-Atlantiques	Charre	Exploitation	15/12/2015	30/12/2015	3100	
Landes	Cagnotte	Exploitation	17/12/2015	23/12/2015	960	160 (16,7)
Landes	Toulourette	Exploitation	24/12/2015	05/01/2016	5450	2500 (45,9)
Pyrénées-Atlantiques	Gabat	Exploitation	02/01/2016	07/01/2016	18750	4000
Pyrénées-Atlantiques	Orin	Exploitation	08/01/2016	14/01/2016	1280	15 (1,2)
Landes	Hartix	Exploitation	28/01/2016		2200	
Totaux					139151	7339 (5,3)

Tableau XIII : IAVHP(H5N9)

Département	Localisation	Type d'unité épidémiologique	Durée de l'épisode		Animaux	
			Date de début	Date de fin	sensibles	cas (%)
Landes	Josse	Exploitation	18/11/2015	08/12/2015	500	
Dordogne	Bosset	Exploitation	28/11/2015	01/12/2015	630	54 (8,6)
Landes	Horsarrieu	Exploitation	02/12/2015	10/12/2015	21060	400 (1,9)
Landes	Doazit	Exploitation	02/12/2015	08/12/2015	24500	700 (2,9)
Pyrénées-Atlantiques	Arroses	Exploitation	07/12/2015	14/12/2015	500	25 (5,0)
Landes	Monsegur	Exploitation	09/12/2015	18/12/2015	2300	
Landes	Saint-Etienne-d'Orthe	Exploitation	09/12/2015	18/12/2015	1944	
Landes	Bergouey	Exploitation	09/12/2015	21/12/2015	500	
Landes	Caujacq	Exploitation	10/12/2015	18/12/2015	543	
Landes	Montsoue	Exploitation	11/12/2015	16/12/2015	720	
Landes	Eyres Moncube	Exploitation	11/12/2015		6150	
Pyrénées-Atlantiques	Maucor	Exploitation	13/12/2015	19/12/2015	736	
Landes	Montaut	Exploitation	14/12/2015	22/12/2015	970	
Landes	Montaut	Exploitation	14/12/2015	18/12/2015	600	
Pyrénées-Atlantiques	Saint Jammes	Exploitation	14/12/2015	19/12/2015	900	94 (10,4)
Landes	Momuy	Exploitation	14/12/2015	22/12/2015	6000	
Pyrénées-Atlantiques	Vialer	Exploitation	14/12/2015	20/12/2015	632	
Pyrénées-Atlantiques	Escoubes	Exploitation	17/12/2015	19/12/2015	500	133 (26,6)
Pyrénées-Atlantiques	Cosleda-Lube-Boast	Exploitation	17/12/2015	19/12/2015	500	98 (19,6)
Pyrénées-Atlantiques	Navailles-Angos	Exploitation	17/12/2015	19/12/2015	500	110 (22,0)
Pyrénées-Atlantiques	Mazerolles	Exploitation	03/02/2016	09/03/2016	4400	80 (1,8)
Landes	Arsagues	Exploitation	04/03/2016		14370	
Totaux					90415	1694 (2,1)

Annexe 3

Dispositions dans le cadre de l'épizootie de grippe aviaire

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Meurthe Et Moselle
4 Janvier 2016

À l'attention des médecins de Meurthe et Moselle

Information de l'ARS de Lorraine

Cher(e)s collègues,

Dans le cadre de l'épizootie de grippe aviaire en cours dans les élevages de volailles du Sud-ouest (29 foyers recensés au 21/12/15) et de l'éventuelle transmission à l'Homme du nouveau virus H5 identifié, nous vous rappelons que les dispositions à mettre en œuvre sont celles des risques infectieux émergents :

1) Selon la définition de cas possible actualisée :

Toute personne qui présente des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë basse grave (nécessitant une hospitalisation) sans autre étiologie identifiée pouvant expliquer la pathologie et qui, au cours des 10 jours avant le début de ses symptômes :

- a voyagé ou séjourné dans les zones exposées hors France (liste actualisée sur le site de l'InVS à partir du lien de la définition de cas ci-jointe)
- ou a été en contact rapproché et non protégé avec des volailles (élevage, abattoir, gavage...), plus particulièrement plumes, déjections, résidus des animaux lors des processus de nettoyage et désinfection, dans les départements français où le virus H5 hautement pathogène a été détecté (Dordogne, Landes, Pyrénées Atlantiques, Gers, Haute-Vienne).

doit être signalée au SAMU-Centre 15 et ne surtout pas être adressée aux urgences.

2) CAT au cabinet médical :

Le médecin qui voit un patient suspect d'infection à virus grippal variant doit mettre en place un masque chirurgical au patient et assurer sa propre protection (masque, lunettes, SHA et gants durant son examen clinique). Il doit si possible isoler le patient et appeler le Centre 15 qui organisera le classement en « cas possible » en lien avec l'ARS et l'InVS et le transfert du patient. Dans la zone Est, les établissements de prise en charge identifiés sont les CHU de Nancy et Strasbourg.

Bien cordialement.

Dr Sophie Alsibaï, Médecin Inspecteur de Santé Publique
ARS de Lorraine ; Cellule de Veille, d'Alerte et de Gestion Sanitaire

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 18/04/16

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Jérôme DUCOUSSO</p> <p><u>Sujet</u> : LE VIRUS DE LA GRIPPE AVIAIRE, QUELS RISQUES POUR L'HOMME ?</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Bertrand RIHN, Professeur Directeur : M. Alain LE FAOU, Professeur Juges : M. Jean-Claude BLOCK, Pharmacien M. Raphael DUVAL, Professeur Mme Elisabeth CRANSAC, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 14/03/16</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>M. Bertrand RIHN M. Alain LE FAOU</p> <p><i>(Signatures)</i></p> <p>Professeur B. RIHN <i>G. A. LE FAOU</i></p> <p>Université de Lorraine</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 14.03.2016</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 24 MARS 2016</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 9107</p>

TITRE

LE VIRUS DE LA GRIPPE AVIAIRE, QUELS RISQUES POUR L'HOMME ?

Thèse soutenue le 18.04.16

Par Jérôme DUCOUSSO

RESUME :

Les infections des élevages de volaille par les virus de la grippe aviaire sont un fléau mondial. L'existence de virus aviaires pathogènes pour l'homme est connue depuis longtemps mais la survenue d'une épizootie à Hong Kong en 1997, accompagnée d'infections humaines mortelles a entraîné une prise de conscience et la mise en place de mesures pour le dépistage de ces infections, la caractérisation des souches en cause et la protection de la population au niveau mondial.

Actuellement au moins trois souches d'Influenza A virus (H5N1), (H5N6), (H7N9) sont responsables de nombreux cas humains sévères. Si les deux premières sont panzootiques, la troisième reste cantonnée à la Chine. La lutte contre ces infections est difficile car elle nécessite des moyens financiers parfois hors de portée des pays touchés.

Les conséquences économiques de ces épizooties sont importantes par les pertes de revenus des éleveurs, les arrêts de commercialisation d'animaux et de leurs sous-produits, la mévente dans le pays, les arrêts d'exportation. La fréquence de survenue des épisodes de grippe aviaires partout dans le monde, quel que soit le niveau de développement du pays montre qu'il est difficile de prévenir leur apparition, et que même l'application de mesures de lutte n'empêche pas le retour de ces infections, parfois plusieurs mois après un premier épisode apparemment résolu.

La variabilité du génome des Influenzavirus peut faire craindre la survenue de mutations qui entraînerait une adaptation à l'homme et la survenue d'une pandémie par une souche pathogène contre laquelle la population n'aurait aucune défense.

MOTS CLES : GRIPPE AVIAIRE, ORTHOMYXOVIRIDAE, ZOONOSE, EPIDEMIOLOGIE, PREVENTION

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Monsieur Alain Le FAOU, Professeur des Universités	Laboratoire CITHEFOR	Expérimentale	<input type="checkbox"/>
		Bibliographique	X
		Thème	2

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle