

Table des matières :

<u>Introduction :</u>	7
<u>I- LES ORTHOMYXOVIRUS ET LA GRIPPE</u>	11
<u>A- Propriétés des Orthomyxovirus</u>	11
<u>1- Classification :</u>	11
<u>2- Propriétés des virions :</u>	13
<u>a- Généralités :</u>	13
<u>b-Protéines virales :</u>	14
<u>3- Cycle viral</u>	16
<u>a- Adsorption et entrée du virus dans la cellule hôte:</u>	16
<u>b- Fusion et élimination de l'enveloppe :</u>	17
<u>c- Transcription et réplication :</u>	17
<u>d- Traduction :</u>	18
<u>4- Variations antigéniques :</u>	20
<u>a- La dérive antigénique :</u>	20
<u>b- Le saut antigénique :</u>	20
<u>B- La grippe due aux virus grippaux de type A</u>	21
<u>1- Epidémiologie de la grippe :</u>	21
<u>a- Répartition géographique :</u>	21
<u>b- Réservoirs :</u>	21
<u>c- Espèces sensibles et symptômes principaux:</u>	22
<u>1) L'homme :</u>	22
<u>2) Les oiseaux domestiques :</u>	23
<u>3) Les porcs :</u>	23
<u>4) Les chevaux :</u>	24
<u>5) Les mammifères marins :</u>	25
<u>6) Les visons :</u>	25
<u>d- Modes de transmission :</u>	26
<u>1) Transmission directe :</u>	26
<u>2) Transmission indirecte :</u>	26

<u>e- Transmissions interspécifiques :</u>	27
1) <u>Transmission aux porcs :</u>	27
2) <u>Transmission aux chevaux :</u>	29
3) <u>Transmission aux phoques, aux baleines et aux visons :</u>	29
4) <u>Transmission aux oiseaux domestiques :</u>	30
5) <u>Transmission à l'homme (en excluant les épisodes de 1997 et 1999 à Hong Kong) :</u>	30
<u>2- Pathogénie :</u>	33
<u>a- Rôle de l'hémagglutinine :</u>	33
1) <u>Généralités :</u>	33
2) <u>Structure de l'hémagglutinine :</u>	33
<u>b- Rôle de la neuraminidase :</u>	35
<u>c- Spécificité d'hôte :</u>	36
1) <u>Rôle de l'hémagglutinine :</u>	36
2) <u>Rôle de la neuraminidase :</u>	36
3) <u>Autres protéines :</u>	37
<u>d- Signes cliniques de la maladie :</u>	37
1) <u>Chez les oiseaux :</u>	37
2) <u>Chez l'homme :</u>	40
* <u>La grippe en l'absence de complication :</u>	40
* <u>Complications pulmonaires de la grippe:</u>	42
* <u>Manifestations extra pulmonaires de la grippe:</u>	44
* <u>Diagnostic différentiel de la grippe :</u>	46
<u>C- Cas particuliers des pandémies chez l'homme.</u>	46
<u>1- Les différentes pandémies du siècle dernier :</u>	46
<u>a- Pandémie de « grippe espagnole » en 1918-1919 :</u>	46
<u>b- Pandémie de « grippe asiatique » en 1957-1958:</u>	47
<u>c- Pandémie de « grippe de Hong Kong » en 1968:</u>	48
<u>d- Pandémie de « grippe russe » en 1977.</u>	48
<u>2- Emergence d'une souche pandémique :</u>	49
<u>a- Emergence à la suite d'un réassortiment génétique.</u>	49
<u>b- Transfert direct depuis une autre espèce animale</u>	50
<u>c- Réémergence de souches pandémiques</u>	51
<u>3- Théorie d'un épicode de la grippe en Chine.</u>	51
<u>4-Rythme d'apparition des souches pandémiques.</u>	52

II- EPISODES DE GRIPPE A HONG KONG EN 1997 ET 1999..... 55

<u>A- Episode de 1997</u>	<u>55</u>
1- Emergence du virus H5N1 à Hong Kong.....	55
2- <u>Premier cas humain</u>	55
3- <u>Deuxième vague de cas de grippe humaine.....</u>	55
4- <u>Caractéristiques de l'agent viral.</u>	57
<u>a- Typage du virus :.....</u>	57
<u>b- Origine du virus responsable des cas humains de grippe :.....</u>	58
<u>c- Transmission du virus :.....</u>	58
5- <u>Décisions prises à Hong Kong après l'émergence de H5N1 et résultats :.....</u>	59
6- <u>Surveillance et autres mesures prises</u>	59
<u>B- Episode de grippe en 1999.</u>	<u>60</u>
1- <u>Cas humains.</u>	60
2- <u>Caractéristiques du virus H9N2 isolé en 1999.</u>	61
<u>C- Réémergences du sous-type H5N1.....</u>	<u>62</u>
1- <u>Incident de mai 2001 :</u>	62
2- <u>Incident en 2002.</u>	63
3- <u>Incident en 2003.</u>	63

<u>III- LEÇONS APPRISES DES EPISODES DE GRIPPE A HONG KONG.</u>	67
<u>A- Transmission de souches aviaires à l'homme :</u>	67
1- <u>Transmission directe de virus aviaires à l'homme</u>	67
2- <u>Un virus aviaire agent de la future pandémie ?</u>	67
<u>a- Une épidémiologie des pandémies différente depuis 1997</u>	67
<u>b- La prochaine pandémie</u>	68
1) <u>Rôle de porcs</u>	68
2) <u>Transmission directe depuis un oiseau</u>	70
<u>B- Des traditions à faire évoluer</u>	71
1- <u>Les coutumes chinoises concernant les volailles</u>	71
2- <u>Ce qui a changé depuis 1997</u>	72
3- <u>Il reste encore à faire</u>	72
<u>C- Une surveillance accrue pour prévenir la prochaine pandémie</u>	72
1- <u>Pourquoi cette surveillance ?</u>	72
2- <u>Rôles de l'OMS et plan pour la future pandémie de grippe</u>	73
<u>D- Ca n'arrive pas qu'en Chine</u>	75
1- <u>Foyers de grippe aviaire aux Pays Bas et contaminations humaines</u>	75
2- <u>Décisions prises aux Pays Bas et recommandations de l'OMS</u>	76
<u>Conclusion</u>	77

Table des illustrations :

<u>Figure 1</u> : Virus grippaux (microscope électronique).	13
<u>Figure 2</u> : Structure schématisée d'un virus grippal.	16
<u>Figure 3</u> : Schéma récapitulatif du cycle d'un virus grippal de type A.....	19
<u>Figure 4</u> : Réservoir des virus grippaux de type A et transmissions inter spécifiques.	32
<u>Figure 5</u> : Adaptation chez le porc	68
<u>Figure 6</u> : Réassortiment chez le porc	69
<u>Figure 7</u> : Adaptation chez l'homme	70
<u>Figure 8</u> : Réassortiment chez l'homme	71

Introduction :

La grippe est une maladie virale très contagieuse, qui lors de chaque épidémie annuelle, affecte de nombreuses personnes dans le monde et cause la mort de milliers d'entre elles. A intervalles irréguliers, cette maladie prend une forme pandémique et engendre des pertes humaines dramatiques. Au cours du 20^{ème} siècle, la population humaine a connu 4 pandémies dont la plus meurtrière a été celle de 1918 dite « grippe espagnole » qui a tué près de 20 millions de personnes. D'autres pandémies ont touché la population depuis : en 1957 la « grippe asiatique », en 1968, la « grippe de Hong Kong » et en 1977 la « grippe russe ». Ces 3 épisodes pandémiques, certes bien moins meurtriers que celui de 1918, ont cependant causé la mort de milliers de personnes et ont été à l'origine de pertes économiques énormes. (ALEXANDER 2000)

Les virus grippaux n'affectent cependant pas que l'homme. Ils touchent de nombreuses espèces animales comme les oiseaux domestiques (poulets, dindes, oies...), les chevaux, les porcs, les primates ainsi que les mammifères marins. Les oiseaux sauvages, tels que les canards ou les mouettes, sont considérés comme les réservoirs des virus grippaux. En effet, ils abritent tous les sous-types viraux et ce de manière asymptomatique. Les virus sont de plus très stables génétiquement ce qui prouve une très forte adaptation de ceux-ci à leur hôte. (GORMAN 1990, WEBSTER 1998) Chez les autres espèces animales sensibles aux virus grippaux, l'infection se traduit par des signes cliniques plus ou moins marqués. Cette infection peut être quasiment asymptomatique chez certains individus comme elle peut aussi se révéler rapidement mortelle chez d'autres plus sensibles.

L'épidémiologie de cette maladie est mal connue. Les virus aviaires peuvent être transmis naturellement aux porcs, aux chevaux, aux mammifères marins et causer des signes cliniques. Cependant, lorsqu'ils sont transmis expérimentalement aux primates en général, ils se répliquent très peu. (HORIMOTO 2001) C'est ce qui a conduit les épidémiologistes à penser que les virus aviaires ne se transmettaient pas directement des oiseaux à l'homme et qu'ils avaient besoin d'un hôte intermédiaire abritant les réassortiments génétiques entre virus d'origines différentes pour donner naissance à des souches pathogènes pandémiques chez l'homme. Hors, les quelques cas de grippe humaine à Hong Kong en 1997 et 1999 causés par des virus d'origine purement aviaire ont démontré le contraire.

Le but de ce travail a été de rassembler les données bibliographiques concernant les épisodes de grippe aviaire à Hong Kong en 1997 et 1999, de montrer ainsi les liens étroits entre la maladie affectant les animaux et celle touchant l'homme, et de rappeler que la grippe est une maladie d'actualité à ne pas sous-estimer.

PREMIERE PARTIE :

LES ORTHOMYXOVIRUS ET LA GRIPPE

I- Les Orthomyxovirus et la grippe

A. Propriétés des Orthomyxovirus

1. Classification :

Les virus grippaux appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* qui comprend 3 genres : le premier genre regroupe les virus grippaux de type A et B, le second, les virus de type C et enfin le dernier genre, les virus « Thogoto-like » ou *Thogotovirus* qui comprend les virus Thogoto et Dhori. (KLENK 1995) Les virus des types A, B et C, appelés aussi *Influenzavirus* infectent l'homme alors que les animaux ne sont touchés que par des virus de type A (sauf cas exceptionnels de transmission d'autres types viraux aux animaux). Tous les virus aviaires sont de type A. Cette classification en types A, B et C s'appuie sur des différences antigéniques concernant les protéines de nucléocapside et de matrice (NP et M1). Ces antigènes sont donc communs pour tous les virus d'un même type.

Les virus de type A sont responsables des gripes humaines, équine, porcine et aviaire. Ils peuvent aussi contaminer les mammifères marins, comme les phoques, ainsi que les visons. (KLENK 1995, LAMB 1996)

Les virus de type B n'infectent que l'homme et causent des syndromes grippaux. Les signes gastro-intestinaux ainsi que musculaires sont plus fréquents dans les infections par ces virus que par ceux de type A. Ils sont à l'origine d'épidémies touchant les enfants et les adolescents bien que les adultes et les personnes âgées puissent elles aussi être atteintes par cette infection. Les épidémies causées par les virus de type B sont de moindre ampleur et de fréquence plus limitée par rapport à celles causées par les virus de type A. Les *Influenzavirus* de type B n'ont pas de réservoir animal et il n'existe qu'un seul sous-type. Ces virus n'ont pas de potentiel pandémique. (ZAMBON 2001)

Les virus de type C, que l'on ne retrouve que chez l'homme et le porc, ne provoquent que des foyers limités ou des cas sporadiques d'atteinte du tractus respiratoire supérieur, en particulier chez les enfants. Ils sont généralement à l'origine d'infections sub-cliniques chez l'adulte. (ACHA 1989, MURPHY 1999, MURPHY 1996). Aucun sous type n'est actuellement décrit.

Les virus « Thogoto-like » forment un groupe peu connu d'arbovirus ayant pour vecteur des tiques. Ils infectent le bétail et les hommes en Afrique, en Europe et en Asie. (MURPHY 1999).

La différence entre les virus au sein du type A est fondée sur l'antigénicité de 2 glycoprotéines de surface : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA), ce qui permet de former des sous-types. On connaît actuellement 15 hémagglutinines et 9 neuraminidases différentes. Chaque virus possède une combinaison de ces 2 protéines de surface et c'est cette combinaison (par exemple H1N1 ou H3N2) qui permet de nommer simplement les sous-types. Cependant, le système complet de nomenclature des sous-types viraux est fait de multiples informations : le type du virus / l'hôte d'origine (pour les espèces animales autres que l'homme) / l'origine géographique du virus isolé / le numéro de la souche et l'année d'isolement. Cette suite d'informations se termine par le sous-type du virus entre parenthèses. Par exemple, un virus de type A, de sous-type H5N1, isolé à Hong Kong en 1997 d'un enfant, d'une souche numérotée 156 est nommé ainsi : A/Hong Kong/156/97 (H5N1).

Seul un nombre limité de combinaisons de HA et de NA sont réellement pathogènes :

- ✓ Les virus H7N7 et H3N8 sont responsables de maladies respiratoires chez les chevaux.
- ✓ Les virus H1N1 et H3N2 sont fréquemment isolés chez le porc.
- ✓ Les virus H7N7 et H4N5 sont les agents de maladies respiratoires et systémiques chez les phoques.
- ✓ Le virus H10N4 cause des maladies respiratoires chez les visons.
- ✓ Les virus H1N1, H2N2, H3N2 et récemment H5N1 et H9N2, sont à l'origine de maladies respiratoires et systémiques chez l'homme. Actuellement circulent principalement les virus des sous types H1N1 et H3N2 dans la population humaine.

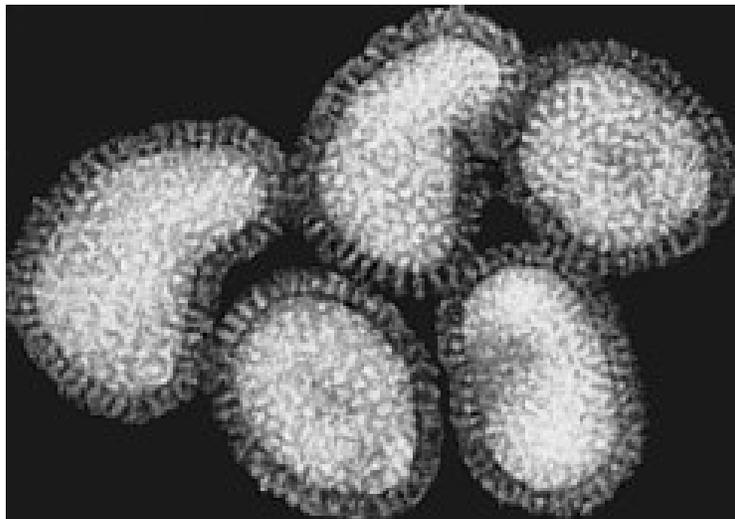
A peu près toutes les combinaisons sont retrouvées chez les oiseaux mais H5N2 et H7N1 sont particulièrement impliqués dans les pestes aviaires touchant les poulets. (MURPHY 1999)

2. Propriétés des virions :

a. Généralités :

Les particules virales d'*Orthomyxovirus* sont de forme variable, souvent sphérique mais principalement filamenteuse dans des prélèvements frais. Les particules virales des types A et B sont morphologiquement identiques. Les virus du genre C sont quant à eux distinguables des autres virus du fait de leurs glycoprotéines de surface organisées en hexagones réguliers. Le diamètre de ces particules virales va de 80 à 120nm. Ce sont des virus enveloppés sensibles à la chaleur (30 minutes à 56°C), aux acides (pH3), aux solvants lipidiques et sont très fragiles dans des conditions environnementales normales. Leur enveloppe, dérivant de la membrane de la cellule hôte, est couverte de protéines polymériques. Parmi ces protéines de surface, on trouve 2 glycoprotéines aux propriétés antigéniques importantes : l'hémagglutinine (notée HA) et la neuraminidase (notée NA) formant des spicules de 16nm de long.

Figure 1 : Virus grippaux (microscope électronique).



(<http://www.kuleuven.ac.be/regamvr/pictures/Influenza1.jpg>)

Le génome des virus de type A et B se divise en 8 segments d'ARN monocaténares, de polarité négative, codant pour 10 protéines. (SUBBARAO 2000, MURPHY 1996, MURPHY 1999) Les virus de type C possèdent 7 segments et les *Thogotovirus*, 6 segments (les virus Dhori semblent en avoir 7). Ces segments d'ARN-, enfermés dans une

nucléocapside à symétrie hélicoïdale et segmentée, sont transcrits en ARN messagers dans la cellule par une ARN polymérase ARN dépendante. Pour qu'une particule virale soit infectieuse, elle doit contenir chaque segment unique d'ARN-. Cette combinaison de segments d'ARN- se fait de manière aléatoire. Ainsi, si 2 sous-types de virus infectent la même cellule, il peut se produire ce que l'on nomme un « réassortiment génétique » conduisant à la production de nouveaux virus génétiquement et antigéniquement différents des virus de départ. Entre ces nucléocapsides et l'enveloppe virale, on trouve une matrice protéique dans laquelle s'enchâssent les protéines de surface.

b. Protéines virales :

L'hémagglutinine est une protéine trimérique de forme un peu sphérique enchâssée dans l'enveloppe du virion. Elle est l'antigène de surface majeur des virus grippaux provoquant la production d'anticorps neutralisants par le système immunitaire de l'hôte. Il s'agit du composant responsable de l'ancrage de la particule virale aux récepteurs de la cellule hôte (reconnaissant les acides sialiques de ces récepteurs) et de la fusion entre la membrane de la particule virale et celle de la vésicule d'endocytose cellulaire. Elle est aussi responsable de l'activité d'hémagglutination des hématies de différentes espèces animales utilisée pour le diagnostic lors d'infection.

La neuraminidase est une protéine tétramérique adoptant une forme de « champignon » à la surface du virion, elle aussi enchâssée dans la membrane du virus. C'est le 2^{ème} antigène majeur des virus grippaux. Ses rôles sont de libérer la particule virale du récepteur de la cellule hôte, de permettre aux virions néoformés de s'échapper de la cellule infectée et d'ainsi faciliter la dissémination des virus dans l'organisme atteint. Elle participe aussi au transport du virus dans le mucus présent dans le tractus respiratoire, permettant ainsi l'infection d'autres cellules épithéliales. Son activité détruit les récepteurs destinés à l'hémagglutinine sur la cellule hôte en éliminant les acides sialiques. Les anticorps anti-neuraminidase sont eux aussi importants pour la protection de l'hôte. Les protéines de neuraminidase sont 5 fois moins nombreuses que celles d'hémagglutinine à la surface des virions. (MURPHY 1996)

En plus de ces 2 glycoprotéines de surface, on connaît un nombre limité de protéines M2 (qui n'existent que chez les virus de type A) disposées à la surface du virion et enchâssées dans sa matrice. Ces protéines forment des tétramères qui ont une activité de pompe à protons et qui, lorsqu'elle sont activées par un pH bas dans les endosomes, acidifient elles mêmes

l'intérieur du virion et facilitent ainsi la libération des capsides dans le cytoplasme de la cellule infectée.

Les virus de type B possèdent une glycoprotéine supplémentaire notée NB, qui a la même fonction de pompe à protons que la protéine M2 des virus de type A.

Les virus de type C ne possèdent pas d'hémagglutinine ou de neuraminidase mais une autre glycoprotéine de surface notée HEF pour Hémagglutinine, Estérase et Fusion. Celle-ci possède plusieurs fonctions comme la reconnaissance des acides sialiques des récepteurs cellulaires, la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire ainsi que la destruction des récepteurs de la cellule hôte.

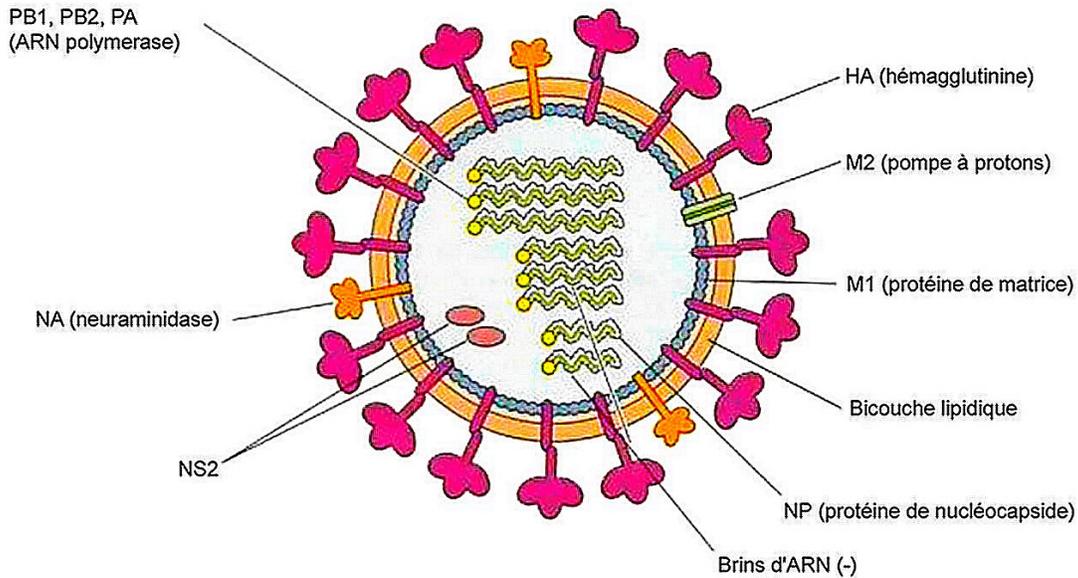
L'hémagglutinine et la neuraminidase sont soumises à une forte pression de sélection de la part des anticorps de l'hôte. Elles sont peu stables antigéniquement alors que les autres protéines constitutives du virus, moins « reconnues » par le système immunitaire hôte, sont bien plus stables.

Les 8 segments d'ARN- monocaténares des virus de type A et B sont chacun contenus dans une nucléocapside et associés à la protéine NP ainsi que les 3 sous unités de la polymérase virale notées PB1, PB2 et PA. Ces trois sous unités et la protéine NP forment un complexe ribonucléoprotéique noté RNP, qui participe à la réplication et la transcription des segments d'ARN.

On retrouve 2 protéines virales non structurales (notées NS) dans les cellules hôtes. La protéine NS1 n'a pas été détectée en tant que protéine structurale dans les virions. Il s'agit d'une phosphoprotéine qui possède plusieurs fonctions dont la régulation de l'épissage et l'export des ARN messagers néoformés dans le noyau vers le cytoplasme.

La protéine NS2, longtemps considérée comme une protéine non structurale, a été récemment ajoutée à la liste des protéines virales structurales ; elle jouerait un rôle dans l'exportation du RNP depuis le noyau de la cellule, en association avec la protéine M1 qui quant à elle, permet la liaison entre l'enveloppe virale et la nucléocapside et qui est de plus la protéine la plus abondante des particules virales (MURPHY 1996).

Figure 2 : Structure schématisée d'un virus grippal.



(<http://people.cornellcollege.edu/jcardon/courses/viruses/images/fluAstruc.jpg>)

3. Cycle viral

a. Adsorption et entrée du virus dans la cellule hôte:

Les virus grippaux se lient grâce à l'hémagglutinine aux résidus d'acide sialique contenus dans les récepteurs cellulaires et entrent dans les cellules par endocytose. Les virions se retrouvent alors enfermés dans des vésicules d'endocytose.

Les virus grippaux de type A diffèrent entre eux dans leur capacité à reconnaître le lien acide sialique-galactose présent dans les récepteurs cellulaires. Les virus grippaux humains reconnaissent préférentiellement des liens de type α -2,6, les virus équin et aviaires des liens de type α -2,3. (CONNOR 1994). Les cellules épithéliales de la trachée chez l'homme présentent principalement (mais pas exclusivement) des récepteurs comportant des liens de type α -2,6. Les cellules intestinales de canard, site majeur de répliation des virus aviaires, arborent des récepteurs ne contenant que des liens α -2,3. Les cellules trachéales chez le porc présentent, quant à elles, des récepteurs comportant à la fois des liens de type α -2,3 et

α -2,6. (COUCEIRO 1993) On comprend ainsi que la distribution de ces récepteurs sur les cellules animales joue un rôle important dans la spécificité d'hôte des virus grippaux. Un virus aviaire ne reconnaît pas les récepteurs exhibés sur les cellules trachéales humaines et réciproquement. Cependant, on voit que le porc possède les 2 types de liens et peut donc être infecté par des virus aviaires ou humains. (MURPHY 1996)

b. Fusion et élimination de l'enveloppe :

Un pH bas dans les endosomes provoque un changement dans la conformation de la protéine HA ce qui aboutit à la fusion des membranes endosomale et virale. A l'intérieur de l'endosome et grâce à la protéine virale M2, la nucléocapside se trouve soumise à un pH acide permettant le détachement de la protéine M1 du RNP. Ainsi, la fusion des membranes et la libération des complexes RNP permettent la sortie du matériel génétique viral dans le cytoplasme cellulaire. Les complexes ainsi libérés se dirigent alors vers le noyau par un mécanisme mal connu. (MURPHY 1996)

c. Transcription et réplication :

Comme pour tous les autres virus au génome constitué de brins d'ARN négatif, le génome des *Orthomyxovirus* a deux fonctions : il sert de matrice pour la production d'ARN messagers ainsi que pour celle d'ARN positifs, intermédiaires dans la réplication, qui par la suite serviront eux-mêmes de matrice à la synthèse de nouveaux brins d'ARN négatifs génomiques. (MURPHY 1999)

Les segments génomiques d'ARN des virus grippaux sont transcrits par un mécanisme unique et complexe. La synthèse des ARNm viraux dans le noyau nécessite une phase d'initiation par des amorces cellulaires dérivant de fragments d'ARN cellulaires produits par l'ARN polymérase et possédant une tête spécifique en 5'. Cette tête en 5' à laquelle s'ajoutent 10 à 13 nucléotides supplémentaires des ARNm cellulaires est ensuite clivée spécifiquement par l'endonucléase virale PB2. Ce fragment est ainsi utilisé comme amorce par l'ARN polymérase virale (PB1). La transcription du matériel génétique viral se termine par l'ajout d'une queue polyadénylée à l'extrémité 3' des ARNm viraux nouvellement synthétisés.

On ne connaît pas de rôle spécifique à la troisième nucléoprotéine PA lors de la synthèse des ARNm viraux. (LAMB 1996)

6 des 8 segments d'ARN génomiques sont ainsi transcrits en ARNm viraux de manière monocistronique et les 2 segments restants d'ARN négatifs, correspondants aux gènes des protéines M et NS, sont chacun transcrits en 2 ARNm.

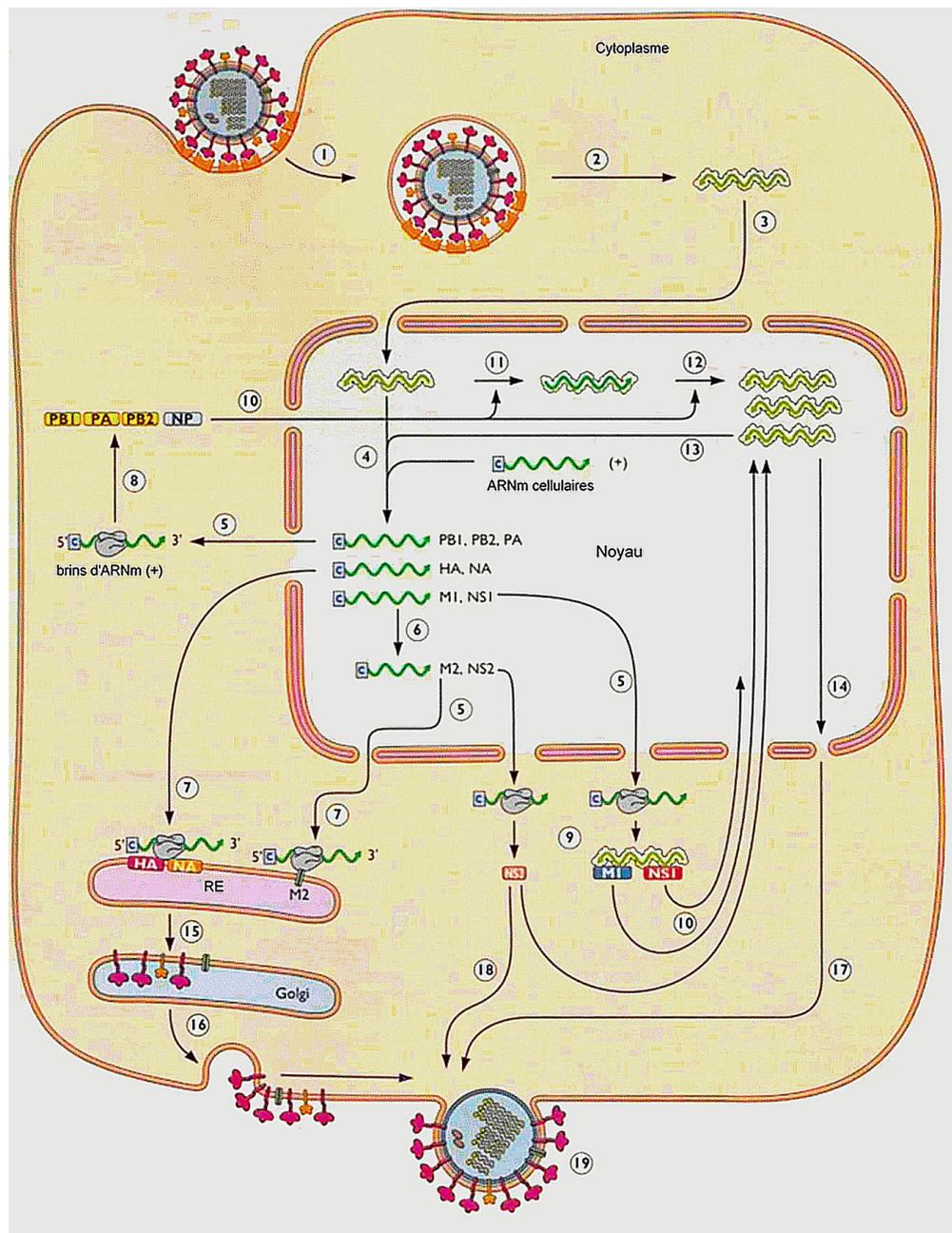
La réplication des segments d'ARN génomiques se déroule en 2 étapes : la synthèse d'un intermédiaire d'ARN positif, copie de toute la longueur des ARN négatifs, puis la copie de cet intermédiaire en ARN viraux génomiques. Il manque à ces intermédiaires positifs la tête en 5' et la queue polyadénylée en 3', ce qui les différencie des ARNm viraux de polarité négative. La synthèse de ces ARN positifs ne nécessite pas d'amorçage. Les nucléoprotéines nouvellement synthétisées (PB1, PB2, PA et NP) se lient à ces ARN, facilitant ainsi leur utilisation pour la synthèse des ARN viraux génomiques. (LAMB 1996)

d. Traduction :

La synthèse des protéines virales se produit dans le cytoplasme de la cellule en détournant au profit des virus ses capacités de traduction. Les 6 premiers segments d'ARN-génomiques transcrits sont traduits en protéines HA, NA, NP, PB1, PB2 et PA grâce chaque fois à un cadre de lecture. Les 2 derniers segments transcrits sont quant à eux traduits à l'aide de 2 cadres de lecture pour chacun donnant ainsi naissance aux protéines M1, M2 et NS1, NS2.

Les protéines de membrane (HA, NA, et M2, glycosylées lors de leur synthèse et de leur transport dans le REG et le système de Golgi) sont transportées vers la membrane plasmique. Les protéines virales possédant un « signal nucléaire » (PB1, PB2, PA, NP, M1, NS1 et NS2) sont quant à elles transportées dans le noyau. Là, elles se lient aux ARN-naissants déjà associés aux nucléoprotéines, régulant ainsi la transcription et permettant leur exportation depuis le noyau vers le cytoplasme où les virions vont être assemblés. Le complexe RNP-M1 interagit certainement avec les protéines M1 associées à la membrane cellulaire, et permet la formation d'une « bulle de membrane » qui constituera la future enveloppe virale portant les 2 glycoprotéines de surface HA et NA. Les nucléocapsides sont alors incorporées dans ces bulles. On ne connaît pas le mécanisme permettant l'incorporation d'une seule copie de chaque segment génomique dans les néoparticules. La neuraminidase facilite le détachement de la « bulle virale » de la membrane cellulaire et détruit les récepteurs présents à sa surface pour éviter une recapture des particules virales néoformées ou leur maintien à la surface de la cellule. (MURPHY 1996)

Figure 3 : Schéma récapitulatif du cycle d'un virus grippal de type A.



Légende :

1 : endocytose de la particule virale, 2 : libération du matériel génétique viral dans le cytoplasme cellulaire, 3 : transport des brins d'ARN génomiques dans le noyau de la cellule, 4 : transcription en ARNm viraux, 5 : exportation des ARNm viraux dans le cytoplasme, 6 : transcription, 7 : traduction des ARNm viraux en protéines M2, HA et NA dans le réticulum endoplasmique, 8 : traduction de l'ARNm viral donnant naissance à l'ARN polymérase, 9 : traduction d'ARNm, 10 : retour des protéines NS1 et M1 nouvellement formées dans le noyau, 11 : première phase de la réplication de l'ARN viral et production de brins de polarité positive, 12 : deuxième phase de la réplication et obtention de brins d'ARN génomiques de polarité négative, 13 : transcription de ces brins néoformés, 14 : exportation du matériel génomique nouvellement formé dans le cytoplasme, 15 : maturation des protéines HA, NA et M2 dans l'appareil de Golgi, 16 : expression de ces protéines à la surface de la cellule, 17 : assemblage des différents éléments de la particule virale, 18 : exportation des protéines M1 et NS1, 19 : détachement de la « bulle virale » de la membrane cellulaire.

(<http://cornellcollege.edu/jcardon/courses/viruses/images/fluAcycle.jpg>)

4. Variations antigéniques :

L'antigénicité des virus grippaux change en permanence. Celle-ci se modifie par 2 mécanismes principaux (HORIMOTO 2001, TOLLIS 2002) :

- par mutations ponctuelles sur les gènes principalement dues aux erreurs fréquentes commises par l'ARN polymérase ARN dépendante. Celle-ci commet une erreur toutes les 10 000 bases au cours d'un cycle de réplication. (ZAMBON 2001) Ces variations génétiques minimales sont regroupées sous le terme de « dérive antigénique ».
- par réassortiment génétique aboutissant à la naissance d'un tout nouveau virus aux propriétés antigéniques complètement différentes de celles des virus parents. Ce mécanisme est aussi appelé « saut antigénique ». (MEULEMANS 1999)

a. La dérive antigénique :

La pression de sélection exercée par les anticorps de l'hôte semble responsable de cette dérive antigénique. Cette pression est d'autant plus forte que le virus est peu adapté à son hôte. Chez les oiseaux sauvages, la dérive antigénique est faible, ce qui suggère certainement un haut degré d'adaptation de ces virus à leur hôte expliquant ainsi le caractère asymptomatique de leur infection. (WEBSTER 2002). Ce mécanisme génétique est à l'origine de l'apparition des souches épidémiques annuelles, peu différentes de celles des années précédentes, mais suffisamment pour provoquer des symptômes de grippe dans une population qui se retrouve alors partiellement immunisée. On considère qu'il faut 3 à 5 ans pour qu'une souche virale accumule suffisamment de mutations génétiques ponctuelles pour pouvoir causer des symptômes grippaux lors de réinfection d'une personne donnée (PALESE 2002).

b. Le saut antigénique :

Il peut se produire lorsque des virus « animaux » inconnus chez l'homme lui sont transmis, lors de réassortiment des gènes de 2 virus grippaux différents ayant infectés la même cellule ou encore par réémergence d'une souche virale antérieure comme cela s'est produit en 1977 en Russie avec réapparition du sous-type H1N1 qui circulait dans les années

1950 et qui avait disparu depuis. Ces brusques changements antigéniques permettent l'apparition de souches virales nouvelles, portant des glycoprotéines de surface, HA et/ou NA, totalement différentes des virus parents. Les pandémies de grippe apparaissent ainsi lorsque ces souches nouvelles émergent dans une population où la très grande majorité des individus n'a pas d'immunité. Actuellement, seuls 3 sous-types d'hémagglutinine (H1, H2 et H3) et 2 sous-types de neuraminidase (N1 et N2) ont été responsables de pandémies de grippe. (ACHA 1989)

B. La grippe due aux virus grippaux de type A

1. Epidémiologie de la grippe :

a. Répartition géographique :

La grippe est une maladie cosmopolite qui n'épargne aucune partie du monde. Grâce au développement des transports et au nombre important de voyageurs, les souches virales sont facilement et rapidement « exportées » d'un continent à l'autre. Il n'est donc pas certain qu'une nouvelle souche pandémique mette 6 mois avant de se répandre mondialement comme cela a pourtant été le cas lors des pandémies de 1957 et 1968. (NGUYEN-VAN-TAM 2003, OXFORD 2000)

b. Réservoirs :

Tous les sous-types de virus grippaux existent chez les oiseaux sauvages aquatiques et en particulier chez les canards, les oies, les oiseaux de bord de mer et les mouettes. Des études sur l'écologie de ces virus soutiennent l'hypothèse que tous les virus grippaux rencontrés chez les mammifères dérivent d'un réservoir aviaire.

Les virus grippaux se répliquent chez les oiseaux dans les cellules du tractus digestif entraînant ainsi le rejet d'une très grande quantité de virus dans le milieu extérieur et en particulier dans les étendues d'eau où ces oiseaux vivent, les virus étant particulièrement résistants dans l'eau. Ce portage digestif ne se manifeste par aucun signe clinique de grippe chez ces animaux, ce qui prouve que les virus grippaux aviaires sont très adaptés à leurs hôtes. (WEBSTER 1995) Il n'existe pas de preuves de persistance des virus chez les individus pendant de longues périodes. Cependant, l'écologie complète de la grippe chez ces hôtes

naturels n'est pas complètement connue et, du fait de l'interaction complexe entre les virus et les nombreuses espèces d'oiseaux sauvages, celle-ci risque de rester encore longtemps mal connue. (TOLLIS 2002)

Les virus aviaires sont très stables d'un point de vue génétique. Chez les oiseaux aquatiques, on ne retrouve pas de traces de changement depuis plus de 60 ans. Ce haut degré de conservation génétique montre que les virus aviaires ont atteint un optimum dans l'adaptation à leur hôte, et qu'un changement dans la séquence nucléotidique ne représente pas un avantage sélectif. Ceci prouve aussi que les sources des gènes des virus pandémiques passés existent encore inchangés chez les oiseaux aquatiques. (WEBSTER 1995 et 2002)

c. Espèces sensibles et symptômes principaux:

De très nombreuses espèces animales sont sensibles aux virus de la grippe. Les manifestations cliniques peuvent être bénignes voire même absentes ou au contraire dramatiques et causer la mort rapide des animaux infectés. Les oiseaux sauvages, comme on l'a vu précédemment, représentent le réservoir naturel de virus grippaux et ne manifestent aucun signe de maladie lors d'infection localisée principalement au niveau du tractus digestif.

1) L'homme :

Actuellement les virus grippaux de type A qui circulent dans la population humaine appartiennent aux sous-types H3N2 et H1N1. Comme on le verra plus loin, lors de la plupart des pandémies de notre siècle, un sous-type grippal nouveau est apparu et a remplacé le précédent dans la population. Cela n'a pas été le cas lorsqu'en 1977 le sous-type H1N1, responsable de la pandémie de grippe espagnole en 1918, est réapparu en Russie, puisqu'il n'a pas remplacé le sous-type H3N2 apparu en 1968 à Hong Kong. Ce mécanisme n'est pas complètement compris à l'heure actuelle.

La grippe, sous sa forme épidémique, se caractérise par une forte morbidité et une faible mortalité, hormis chez les personnes âgées, atteintes de maladies chroniques ou chez les enfants. (ACHA 1989) Sous les climats tempérés, elle se manifeste surtout en automne et en hiver et se prolonge jusqu'au printemps. Elle n'a pas de caractère saisonnier sous les tropiques.

2) Les oiseaux domestiques :

Les oiseaux domestiques comme les poulets, les dindes ou encore les canards, sont quant à eux très sensibles aux virus grippaux. On peut d'ailleurs diviser en 3 catégories les *Influenzavirus* de type A infectant les oiseaux domestiques sur la base de leur pathogénicité (classification proposée par la « US Animal Health Association » en 1994). Les virus responsables des pestes aviaires sont dits « hautement pathogènes » s'ils causent la mort de plus de 75% de 8 poulets inoculés expérimentalement. Ces virus très pathogènes appartiennent tous aux sous types H5 et H7 (bien que tous les virus de ces sous types ne soient pas hautement pathogènes). Les virus sont dits « moyennement pathogènes » s'ils tuent entre 1 et 5 des 8 poulets inoculés et les virus sont dits « non pathogènes » si aucun des poulets infectés expérimentalement ne succombe. Ces derniers virus peuvent se révéler dangereux malgré leur appellation, lors de co-infections bactériennes par exemple ou lorsque les conditions environnementales sont difficiles pour les oiseaux. Ils peuvent alors causer des atteintes sévères et être responsables de taux de mortalité non négligeables dans les élevages. (ALEXANDER 2000, STEINHAUER 1999) Les symptômes de la grippe chez ces espèces seront développés plus loin.

3) Les porcs :

La grippe est la maladie respiratoire la plus fréquente dans les élevages porcins, (ALEXANDER 2000) connue depuis 1918 lors de son apparition aux Etats-Unis, et aujourd'hui répandue partout dans le monde. Les virus des sous types H1N1, H3N2 et H1N2 sont largement répandus (sauf pour H1N2 détecté seulement au Japon, en France et en Grande Bretagne) et ce de manière endémique dans la population porcine. Ils sont parfois responsables d'épidémies meurtrières lors d'introduction de nouveaux sous-types dans des populations naïves, lors de dérive antigénique importante des virus déjà présents, ou lorsque les signes cliniques sont exacerbés par de nombreux facteurs comme des conditions d'élevage dégradées, des infections bactériennes ou virales secondaires, ou encore un climat froid. (BROWN 2000) L'infection par les virus de sous-type H3N2, transmis par l'homme ou les oiseaux, est en général inapparente.

La plupart des foyers de grippe apparaissent en automne et durent tout l'hiver. Dans une zone d'élevage donnée, les foyers se déclarent à peu près tous en même temps. Leur apparition ne correspond en général pas à des déplacements d'animaux mais plutôt à une large

distribution du virus dans les élevages de la zone géographique. Cette persistance du virus chez les porcs ainsi que la possibilité de l'existence de réservoirs ont été largement étudiées. Il n'existe pas de résultats certains permettant d'expliquer la persistance du virus mais, la détection fréquente des virus chez les porcs adultes eux-mêmes ainsi que les méthodes d'élevage peuvent faire penser que ces virus sont maintenus dans les élevages par contamination permanente des jeunes porcelets non immunisés ainsi que des nouveaux animaux introduits. (BROWN 2000)

La grippe porcine, après 1 à 3 jours d'incubation, se caractérise par une apparition brutale de signes cliniques dont les plus fréquents sont : baisse de l'appétit, toux, catarrhe oculo-nasal, dyspnée, fièvre (parfois supérieure à 42°C) et prostration chez un grand nombre d'animaux dans un élevage. La guérison est en général rapide (3 à 6 jours) sauf en cas de complications en particulier bactériennes au niveau pulmonaire. Cependant, même si les animaux se remettent de la maladie, les conséquences économiques sont importantes avec perte de poids et réduction du gain quotidien. La létalité est faible (1 à 3%) en l'absence de complications mais augmente rapidement lorsqu'elles sont présentes. (ACHA 1989, MURPHY 1999)

4) Les chevaux :

La grippe équine, maladie largement répandue chez les chevaux, les ânes et les mules dans le monde (sauf en Australie, en Nouvelle Zélande et en Islande), est due à 2 sous-types différents du type A. Le sous-type A/équin/Prague/1/56 (H7N7) ou virus équin 1 a été isolé pour la première fois en Tchécoslovaquie en 1956. Le second sous-type affectant les équidés est A/équin/Miami/1/63 (H3N8) ou virus équin 2 isolé pour la première fois aux Etats-Unis, responsable d'importantes épizooties aux Etats-Unis, au Canada, en Amérique du Sud et en Europe. Ce 2^{ème} sous-type n'a pas remplacé le précédent dans la population équine et les 2 sous-types causent régulièrement des foyers de grippe équine. (ACHA 1989).

La grippe équine, après 1 à 2 jours d'incubation, se caractérise par une forte fièvre, un catarrhe nasal aigu, de la toux (qui peut durer 3 semaines), de la dyspnée et un fort abattement. La maladie évolue durant 2 à 10 jours et se révèle très contagieuse au sein d'un groupe d'animaux, ce qui est une aide au diagnostic. La convalescence dure de une à 3 semaines en l'absence d'infection bactérienne secondaire. Les complications se caractérisent par un jetage purulent ainsi que des signes de bronchopneumonie. Les poulains sont plus

sensibles que les adultes et la grippe peut parfois causer chez eux une pneumonie virale mortelle. Chez les adultes, la mortalité est pratiquement nulle mais une fièvre prolongée peut provoquer des avortements chez les mères pleines. Cependant, lors des épisodes sévères de grippe équine en 1989-1990 dans le nord est de la Chine, certains élevages ont connu des taux de mortalité allant jusqu'à 20%. (HORIMOTO 2001, MURPHY 1999)

5) Les mammifères marins :

✱ Les phoques :

Les phoques font partie des espèces sensibles aux virus de la grippe. On a retrouvé au cours de différents épisodes de grippe chez ces mammifères les virus grippaux des sous-types H7N7, H4N5, H3N3 ou encore H3N2, virus fortement apparentés aux virus aviaires. (HINSHAW 1992) Ceci prouve que la transmission de virus aviaires aux phoques n'est pas rare. Ces virus sont agents de pneumonie chez ces animaux et provoquent des taux de mortalité élevés pouvant aller jusqu'à 20% comme lors de l'épidémie ayant touché les phoques de la côte Nord Est des Etats-Unis en 1980. (GERACI 1982)

✱ Les baleines :

Les sous-types H13N2, H13N9 et H1N3 ont été isolés de baleines et après analyse génétique, il a été montré qu'ils étaient aussi d'origine aviaire. (HINSHAW 1986, LVOV 1978)

6) Les visons :

En octobre 1984, plusieurs foyers de maladies respiratoires ont été déclarés en Suède affectant près de 100 000 visons d'élevage dans 33 fermes proches les unes des autres, situées dans la région côtière du Sud du pays. La morbidité était de 100% et la mortalité de 3%. Des virus grippaux de type A et de sous-type H10N4 ont été isolés des visons malades, et leur analyse génétique a démontré qu'ils étaient d'origine aviaire et de plus très proches de virus du même sous-type isolés de poulets et de canards sauvages en Angleterre en 1985. (KLINGBORN 1985, BERG 1990)

d. Modes de transmission :

1) Transmission directe :

✱ Transmission verticale :

L'isolement de virus grippaux dans et à la surface des œufs pondus par des oiseaux malades est possible (CAPPUCCI 1985). Cependant, la transmission de la maladie aux oisons nés de ces œufs n'a jamais été prouvée. Même si une transmission verticale de la grippe n'a jamais été démontrée, les œufs représentent un moyen de transmission des virus. (McFERRAN 1993)

✱ Transmission horizontale :

Chez l'homme, les porcs, les chevaux ainsi que les oiseaux d'élevage, la transmission des virus grippaux se fait par voie respiratoire principalement (WEBSTER 1998, ACHA 1989) grâce aux gouttelettes en suspension dans l'air qui sont inhalées et pénètrent dans les voies respiratoires supérieures

2) Transmission indirecte :

La transmission des virus grippaux entre espèces d'oiseaux sauvages aquatiques se fait selon un mode fécal-oral par l'intermédiaire de l'eau des lieux fréquentés par ces oiseaux. (WEBSTER 1998) Comme on l'a vu précédemment, les oiseaux sauvages aquatiques jouent un rôle de réservoir des virus grippaux et contaminent leurs milieux de vie grâce à leurs fientes riches en virus. La persistance des virus grippaux dans l'eau (WEBSTER 1978) peut expliquer le passage de ces virus à d'autres espèces d'oiseaux comme les oiseaux côtiers, ou aux mammifères marins tels que les phoques ou les baleines. (ZAMBON 2001)

Les oiseaux sauvages aquatiques, réservoirs des virus grippaux, sont le plus souvent des oiseaux migrateurs. La transmission via leurs matières fécales permet la propagation de la maladie à d'autres espèces sensibles comme les oiseaux domestiques, les porcs, les chevaux sur de grandes étendues. La contamination se fait principalement par l'eau de boisson. Les porcs peuvent aussi se retrouver infectés lorsqu'ils sont nourris avec des carcasses non traitées d'oiseaux morts de grippe. (WEBSTER 1998)

De nombreux supports physiques peuvent servir à la transmission indirecte des virus de la grippe (ACHA 1989). Ainsi dans les élevages, le matériel, les véhicules de transport des animaux, des déchets, les vêtements du personnel de ces élevages, les cages des animaux, entre autres, peuvent jouer ce rôle. Dans la population humaine, la grippe se transmet par voie respiratoire principalement, ainsi que par l'intermédiaire de supports contaminés par des sécrétions de personnes malades (mouchoirs, téléphones...). Cependant, ce type de transmission indirecte joue un rôle bien moins important comparé à ceux évoqués précédemment dans la propagation des virus grippaux au sein des populations mais ne doit pour autant pas être négligé.

e. **Transmissions interspécifiques :**

Expérimentalement, les virus grippaux adaptés à une espèce animale donnée ne se répliquent pas bien chez une autre espèce, mais parfois, certains virus sont capables de franchir les barrières d'espèces. (BAIGENT 2003)

1) Transmission aux porcs :

Il existe de nombreux exemples de transmission de virus « non porcins » à ces animaux.

* Transmission de virus humains :

La grippe porcine a été pour la première fois décrite aux Etats-Unis en 1918, période à laquelle sévissait la pandémie de grippe humaine. Grâce à des études sérologiques rétrospectives, il a pu être démontré que les cas de grippe décrits chez l'homme et le porc à cette période étaient dus à des virus grippaux de type A proches l'un de l'autre et ayant certainement un ancêtre commun (GORMAN 1991, REID 1999). Le séquençage génétique de l'hémagglutinine du virus humain a montré que le virus avait certainement été transmis par l'homme au porc. Ceci est étayé par le fait que la grippe n'ait été décrite chez le porc qu'après l'apparition de celle-ci chez l'homme. (BROWN 2000)

La transmission de virus grippaux humains aux porcs a été reportée fréquemment. (KIDA 1988, NEROME 1995) Depuis l'isolement d'un virus H3N2 d'origine humaine chez des porcs à Hong Kong en 1970 (KUNDIN 1970), de nombreuses études ont été menées sur

la transmission de souches grippales humaines aux porcs. Durant les années qui ont suivi 1970, de nombreux isolement de virus H3N2 chez des porcs partout dans le monde, ne présentant pas de signes de la maladie, ont été réalisés. En 1984, plusieurs foyers de grippe dus au virus H3N2, antigéniquement proche de la souche humaine du début des années 1970, se sont déclarés en Europe. On voit donc ainsi que des souches virales d'origine humaine ayant disparu depuis longtemps de la population humaine continuent à circuler dans les populations porcines.

Les virus humains H1N1 peuvent infecter les cochons. Cependant, bien que la transmission entre porcs de ce sous-type viral ait été démontrée expérimentalement, la plupart des souches humaines ne se transmettent pas bien dans les populations porcines d'élevage. (KUNDIN 1972) Des études sérologiques menées partout dans le monde ont suggéré que les souches humaines H1N1 peuvent être transmises aux porcs (ROBERTS 1987) mais ne sont pas maintenues dans l'espèce porcine sans l'être dans la population humaine.

Un virus grippal de sous-type H1N2, dérivant du virus H1N1 porcin classique et du virus H3N2 porcin d'origine humaine, a été isolé au Japon (SUGIMURA 1980) et en France. (GOURREAU 1994) Au Japon, ce virus s'est largement disséminé dans la population porcine et est souvent associé à des épizooties d'atteintes respiratoires. (OUCHI 1996)

✱ Transmission de virus aviaires :

En 1979, un virus de sous-type H1N1 d'origine aviaire a été transmis aux porcs en Europe. Depuis, celui-ci continue de circuler dans cette population. (PENSAERT 1981, SCHOLTISSEK 1983) Tous les segments génétiques de ce virus étaient d'origine aviaire, indiquant ainsi qu'un virus aviaire peut être transmis directement aux porcs. (SCHULTZ 1991)

Comme on l'a vu précédemment, les cellules épithéliales trachéales du porc exhibent des récepteurs contenant les liens de type α -2,3 et α -2,6 reconnus par les virus d'origines respectivement aviaire et humaine. Ceci explique en partie le fait que le porc soit sensible aux virus de ces 2 origines distinctes.

Les sous-types H1N1 d'origine aviaire, et H3N2 d'origine humaine co-circulent chez les porcs depuis 1979, et semblent avoir donné naissance à un virus dont HA et NA sont

d'origine humaine et les autres gènes d'origine aviaire. (CASTRUCCI 1993) Ce virus a été isolé chez deux enfants malades aux Pays Bas (CLAAS 1994), montrant ainsi qu'un réassortiment génétique entre des souches virales aviaires et humaines chez le porc peut donner naissance à des virus hybrides capables d'infecter l'homme. Les virus H3N2 circulant actuellement dans la population porcine semblent être des descendants de ce virus hybride. (HORIMOTO 2001)

✱ Transmission de virus provenant d'autres espèces animales :

En 1992, un virus d'un sous-type inhabituel, H1N7, a été isolé chez des porcs en Grande Bretagne (BROWN 1994) L'analyse génétique de ce virus a montré que 2 de ses gènes (NA et M) étaient d'origine équine alors que les autres gènes semblaient être d'origine humaine.

Plus récemment, le virus du sous-type H9N2 a été transmis aux porcs du Sud Est de l'Asie par les cailles.

2) Transmission aux chevaux :

En 1989-1990, un épisode grave d'atteinte respiratoire chez les chevaux dans le Nord Est de la Chine a causé des taux de mortalité élevés allant jusqu'à 20% dans certaines troupes de chevaux. L'agent infectieux était un virus grippal de sous-type H3N8 mais différent du virus H3N8 circulant habituellement dans la population équine. Après analyses génétiques, il a été montré que les gènes de ce virus étaient tous d'origine aviaire et n'avaient aucun lien avec les virus grippaux équins circulant dans le reste du monde. Avant cet épisode, la Chine n'avait pas connu de cas de grippe équine sur son territoire depuis une longue période. (GUO 1992)

3) Transmission aux phoques, aux baleines et aux visons :

Les virus isolés chez ces espèces au cours des différents épisodes de maladies respiratoires sévères ou de forte mortalité, après analyse génétique, se sont révélés être d'origine aviaire. La transmission de virus aviaires à ces espèces, et particulièrement, aux phoques ne semble donc pas rare. (HORIMOTO 2001)

4) Transmission aux oiseaux domestiques :

La transmission du virus H1N1 d'origine porcine aux dindes a été rapportée plusieurs fois en Amérique du Nord. Parfois, des cas d'atteintes respiratoires ressemblant à la grippe chez le porc ont été suivis de signes de la maladie chez les dindes. (MOHAN 1981, HALVORSON 1992) Des études sérologiques ont montré la présence d'anticorps anti-H1 du virus porcin chez les dindes et les porcs.

5) Transmission à l'homme (en excluant les épisodes de 1997 et 1999 à Hong Kong)

× Transmission de virus porcins :

En 1976, dans le camp militaire de Fort Dix aux Etats Unis, un virus grippal d'origine porcine de sous-type H1N1 a été isolé chez des soldats malades et dans les poumons d'un soldat mort. (HODDER 1977) Ce virus était identique à celui qui circulait chez les porcs aux Etats-Unis à ce moment là. Il ne s'est pas répandu hors du camp militaire, mais les autorités Américaines ont quand même lancé une campagne de vaccination de grande ampleur (45 millions de personnes vaccinées). Cette campagne a du être stoppée du fait d'une augmentation de l'incidence du syndrome de Guillain-Barré chez les personnes vaccinées. (DOWDLE 1997) L'incident de Fort Dix ne prouve cependant pas que la grippe est une zoonose. Bien que les porcs aient vraisemblablement été la source du virus, cela n'a jamais clairement été prouvé.

Cependant, de nombreuses preuves de transmission de virus grippaux du porc à l'homme existent. Des études sérologiques montrent que des personnes en contact avec des porcs développent des anticorps contre l'hémagglutinine H1 des virus porcins. (KLUSKA 1961, SCHNURRENBERGER 1970) Plusieurs isollements de virus porcins chez des personnes atteintes de maladies respiratoires, qui dans certains cas avaient succombé à la maladie, ont été rapportés en Amérique du Nord. (EASTERDAY 1978, ROTA 1989) Tous les cas examinés alors avaient eu des contacts prolongés avec des porcs malades.

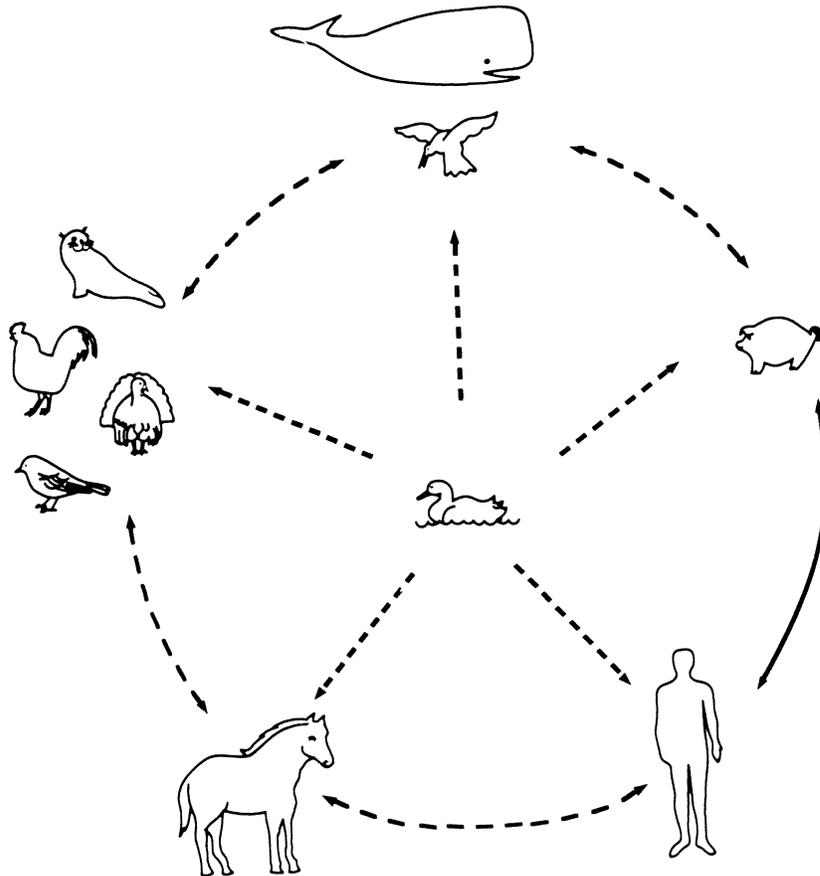
En 1993, le virus H3N2 d'origine porcine dont les gènes codant pour les protéines virales internes étaient d'origine aviaire a été isolé chez deux enfants aux Pays Bas (CLAAS 1994) ce qui a permis de mettre en évidence la possibilité de transmission de gènes de virus aviaires à l'homme après réassortiment chez le porc.

✕ Transmission de virus aviaires :

Plusieurs cas de conjonctivites ont été décrits chez l'homme ayant pour agent causal un virus grippal de sous-type H7N7 d'origine aviaire. Le premier cas a été diagnostiqué chez une technicienne de laboratoire qui s'est contaminée accidentellement alors qu'elle récoltait le liquide allantoïdien d'œufs infectés expérimentalement par ce virus responsable de pestes aviaires.(TAYLOR 1977) Le second cas est celui d'un technicien atteint d'une conjonctivite unilatérale sévère contractée après qu'un phoque infecté par le virus H7N7 lui ait éternué dessus. (WEBSTER 1981) Le dernier cas décrit est celui d'une femme présentant une conjonctivite unilatérale qui avait récemment nettoyé la cage de ses canards domestiques, canards en contact avec les canards sauvages dans l'étang proche du domicile de la patiente. (KURTZ 1996)

L'analyse des souches pandémiques de 1957 et 1968 a montré que celles-ci étaient issues d'un réassortiment génétique entre un virus grippal aviaire et la souche humaine circulant alors dans la population. (KAWAOKA 1989) Hormis les quelques cas de conjonctivites causées par le virus H7N7, on pensait que les virus purement aviaires ne représentaient pas une menace pour l'homme du fait de leur faible répliation chez l'homme (BEARE 1991), et qu'il fallait un réassortiment génétique entre souches humaines et aviaires pour obtenir des souches grippales à caractère pandémique. (SUBBARAO 2000) Les épisodes de grippe à Hong Kong en 1997 et 1999 ont bouleversé cette théorie.

Figure 4 : Réservoir des virus grippaux de type A et transmissions inter spécifiques.



(WEBSTER 1995)

Les oiseaux aquatiques sauvages semblent, selon l'hypothèse actuellement retenue, être le principal réservoir de virus grippaux transmissibles aux oiseaux et aux mammifères.

2. Pathogénie :

La pathogénicité d'une souche virale est régie par de très nombreux facteurs qui interagissent entre eux. Il s'agit d'un phénomène très complexe, encore mal connu à l'heure actuelle. Le caractère pathogène d'un virus dépend des propriétés de ses propres composants, de l'interaction de ces composants entre eux et avec ceux de la cellule hôte ainsi que de facteurs environnementaux et immunologiques. (STEINHAUER 1999)

a. Rôle de l'hémagglutinine :

1) Généralités :

Les virus aviaires sont classés en 3 catégories en fonction de leur pouvoir pathogène : les souches hautement pathogènes, les moyennement pathogènes, et les non pathogènes. La glycoprotéine HA a été reconnue, pour les virus hautement pathogènes, comme étant le composant viral principal responsable de ce caractère de pathogénicité. (STEINHAUER 1999) Celle-ci est responsable de l'attachement de la particule virale aux récepteurs cellulaires contenant des acides sialiques, et après endocytose, de la fusion des membranes cellulaires et virales. (WILEY 1987) Au cours du cycle viral, la glycoprotéine HA est synthétisée d'abord sous forme d'un précurseur noté HA0, qui est ensuite clivé en 2 sous unités (HA1 et HA2) au cours des modifications post traductionnelles par des protéases de l'hôte, sous unités qui restent liées par un pont disulfure. L'hydrolyse du précurseur HA0 est à l'origine d'un changement dans sa conformation, en plus de la création de ce pont disulfure. Cette étape de clivage du précurseur est nécessaire pour que le virus puisse être infectieux car c'est grâce à elle que le potentiel de fusion de membranes de l'hémagglutinine est révélé. (KLENK 1975, MAEDA 1980) Les propriétés de clivage de HA0 et la distribution des protéases permettant ce clivage chez l'hôte sont les facteurs principaux conditionnant le tropisme du virus ainsi que sa dissémination systémique, et qui pour les virus aviaires sont reconnus comme étant les déterminants majeurs de leur pathogénicité.

2) Structure de l'hémagglutinine et activation par les protéases

La différence entre les hémagglutinines des virus pathogènes et non pathogènes se situe dans leur structure et plus particulièrement au niveau du site de clivage entre les sous-unités HA1 et HA2 (STEINHAUER 1999), ce qui se traduit par un spectre particulier

d'enzymes capables de les cliver (REINA 2002). Les souches avirulentes ne présentent qu'une seule arginine au niveau du site de clivage, alors que les souches virulentes présentent, quant à elles, dans cette zone de nombreux acides aminés basiques. Ainsi, une souche avirulente peut devenir pathogène grâce à des mutations ponctuelles et peu nombreuses au niveau de ce site de clivage. (REINA 2002)

Il existe deux classes de protéases responsables du clivage de HA0 et de l'activation des virus grippaux. Leur distribution chez l'hôte semble être le premier déterminant du tropisme ainsi que de la pathogénicité de la souche virale.

Les protéases qui clivent les hémagglutinines des virus non pathogènes ne sont rencontrées que dans un nombre limité de cellules ou de tissus. Ainsi, ces virus ne causent que des infections limitées, comme par exemple dans le tractus respiratoire des mammifères ou le tractus digestif des oiseaux sauvages. Le clivage a lieu à l'extérieur des cellules par des protéases de type trypsine ou d'autres très nombreuses enzymes capables d'activer ces virus.

Les protéases responsables de l'activation des virus pathogènes sont quant à elles exprimées de manière ubiquiste, ce qui permet à ces souches virales d'être disséminées dans tout l'organisme hôte et de causer des atteintes plus sévères. (STEINHAUER 1999) Il s'agit d'enzymes calcium dépendantes qui agissent en milieu acide dont les plus étudiées sont les endoprotéases de type subtilisine comme les furines. Ces enzymes sont situées dans l'appareil de Golgi et le clivage de HA se fait ainsi à l'intérieur de la cellule. (SIEDAH 1997, STIENEKE-GROBER 1992)

Le tropisme cellulaire des virus grippaux n'est donc pas seulement fonction des récepteurs présents à la surface des cellules hôtes, mais aussi des enzymes capables de cliver l'hémagglutinine et de révéler la pathogénicité du virus. (GARTEN 1999)

La nature précise des protéases présentes chez les mammifères responsables du clivage de l'hémagglutinine des virus grippaux au cours des infections naturelles n'est pas connue à l'heure actuelle. Les protéases extracellulaires des cellules du tractus respiratoire pourraient jouer un rôle dans cette activation. De même, des protéines inflammatoires produites en plus grande quantité par l'hôte lors d'infections virales ou bactériennes du tractus respiratoire pourraient servir d'activateurs potentiels de nombreuses souches virales. (SCHEIBLAUER 1992, ZAMBON 2001)

Dans certains cas de grippe, l'activation des virus peut se faire grâce à l'intervention des protéases produites par des bactéries en cas de co-infection. Il existe de nombreux exemples de co-infections bactéries - virus grippaux aboutissant à une aggravation des signes cliniques de la grippe. Ceci représente un grave problème médical car ces co-infections sont responsables de la grande majorité des décès parmi les personnes atteintes de grippe. Les co-infections bactériennes sont d'ailleurs diagnostiquées dans environ 75% des cas de pneumonies sévères dues à la grippe chez l'homme. (SWEET 1980) *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* sont les bactéries les plus fréquemment isolées, (SCHWARTZMANN 1971, GERBER 1978) *S. aureus* étant responsable des signes les plus graves très souvent mortels.

b. Rôle de la neuraminidase :

La neuraminidase est une des glycoprotéines majeures de surface des virus grippaux et possède plusieurs fonctions. Elle élimine les résidus d'acides sialiques des récepteurs cellulaires de l'hémagglutinine, permettant ainsi la libération de la particule virale et sa dissémination dans l'organisme atteint.

Elle participe elle aussi au phénomène complexe de pathogenèse des virus grippaux. Un mécanisme nouveau d'acquisition de la virulence pour les souches grippales humaines a été décrit récemment. La neuraminidase s'unit au plasminogène, précurseur de la plasmine, et le séquestre augmentant ainsi la concentration locale en protéase. Du fait du caractère ubiquiste du plasminogène, les souches ayant cette propriété peuvent utiliser la plasmine présente dans n'importe quel tissu, protéase capable de cliver n'importe quelle hémagglutinine sans avoir besoin d'un site particulier de clivage. (GOTO 1998)

c. Spécificité d'hôte :

On ne connaît pas actuellement avec exactitude tous les facteurs responsables de cette spécificité d'hôte. Les glycoprotéines de surface HA et NA, ainsi que les autres protéines virales participent à cette restriction mais elles ne sont certainement pas les seules.

1) Rôle de l'hémagglutinine :

Il s'agit du principal facteur de restriction d'hôte des souches grippales principalement du fait de son rôle de reconnaissance des récepteurs cellulaires. Comme on l'a vu précédemment, les récepteurs cellulaires varient en fonction de l'espèce animale. Les souches humaines reconnaissent les récepteurs de type α -2,6 qui sont majoritaires à la surface des cellules de l'épithélium respiratoire chez l'homme. Les souches aviaires et équinees reconnaissent des récepteurs de type α 2-3 présents majoritairement sur les cellules épithéliales respiratoires chez les chevaux et sur les cellules épithéliales intestinales chez les oiseaux. Les cellules de l'épithélium respiratoire des porcs exhibent les 2 types de récepteurs ce qui explique que cette espèce soit sensible aux souches humaines et aviaires de la grippe. (ITO 1998, COUCEIRO 1993)

2) Rôle de la neuraminidase :

Cette glycoprotéine de surface joue elle aussi un rôle dans la restriction d'hôte. (HINSHAW 1983) Ainsi, une souche réassortante dont tous les gènes sont d'origine aviaire mais qui possède un gène humain pour la neuraminidase ne se réplique pas chez les oiseaux. La spécificité de substrat de cette glycoprotéine de surface semble donc contribuer à une réplication virale efficace. Cependant, la neuraminidase d'une souche aviaire, bien que très spécifique de l'hydrolyse du lien de type α -2,3 du récepteur cellulaire, peut acquérir la spécificité pour les liens de type α -2,6 après évolution chez l'homme. Cette nouvelle spécificité de NA correspond à celle de HA du virus humain, ce qui souligne bien l'importance des 2 glycoprotéines de surface pour la réplication des virus chez leurs hôtes. (BAUM 1991)

3) Autres protéines :

Les gènes codant pour les protéines internes du virus semblent eux aussi participer à la spécificité d'hôte. Les connaissances sont encore à l'heure actuelle limitées dans ce domaine, même si l'on sait que la nucléoprotéine NP, les protéines PB2 et PB1 participent à ce phénomène. (ZAMBON 2001)

d. Signes cliniques de la maladie :

1) Chez les oiseaux :

Les signes cliniques observés varient en fonction de l'espèce, de l'âge des animaux, de la présence d'autres microorganismes et de facteurs environnementaux. Les différents virus aviaires, qu'ils soient faiblement ou hautement pathogènes, peuvent causer des affections inapparentes ou être responsables de la mort de tous les animaux atteints.

✱ Les virus aviaires hautement pathogènes

- Chez les poulets et les dindes :

Aucun des signes cliniques répertoriés chez ces oiseaux n'est pathognomonique. De nombreux symptômes ainsi que des lésions *post mortem* peuvent être confondus avec ceux rencontrés lors de pasteurellose aviaire ou de maladie de Newcastle. En général, on observe plus de signes cliniques chez les oiseaux qui vivent plus longtemps. Ainsi, chez les oiseaux qui survivent plus de 48h, on peut voir les signes suivants : chute de ponte, signes respiratoires, épiphora, sinusite, oedème de la tête, de la face et du cou, cyanose des parties non emplumées, principalement des crêtes et des caroncules et diarrhée. Cependant, la grippe se caractérise souvent par un pic soudain de mortalité.

Certains virus très pathogènes peuvent ne causer qu'un pic de mortalité. La différence dans la sévérité des signes cliniques semble liée à la souche virale ainsi qu'à l'âge des individus atteints. Des oiseaux plus âgés ont plus de chance de survivre plus de 48h. (ALLAN 1982)

Certains virus affectent plus durement les dindes que les poulets et réciproquement. (NARAYAN 1969)

- Chez les canards :

Les canards sont réfractaires à la plupart des virus les plus pathogènes chez les poulets et les dindes. Ainsi, en 1984 en Irlande, le virus H5N8, hautement pathogène chez les poulets et les dindes, a été isolé chez des canards sains d'élevages situés à proximité de 3 élevages de dindes où on avait enregistré une forte mortalité due justement à ce même sous-type viral. (MURPHY 1986)

- Chez d'autres espèces d'oiseaux :

Il n'existe qu'un exemple de grippe chez des oiseaux sauvages dû à un virus aviaire hautement pathogène chez les poulets et les dindes. De très nombreuses sternes de l'espèce *Sterna hirundo* sont mortes en Afrique du Sud en 1961. Le virus isolé du sous-type H5N3 s'est révélé être hautement pathogène chez les poulets et les sternes contaminées expérimentalement. (BECKER 1967)

* Les virus grippaux faiblement pathogènes

- Chez les volailles domestiques :

La plupart des virus isolés chez les oiseaux sont classés parmi les virus faiblement pathogènes après analyse en laboratoire. Cependant, ils peuvent être responsables d'une grande variété de signes cliniques en particulier chez les oiseaux domestiques. Chez les poulets et les dindes, les formes les plus atténuées de maladie sont caractérisées par des atteintes respiratoires modérées ou des problèmes minimes de ponte.

Des virus de faible virulence en laboratoire peuvent cependant causer de forts taux de mortalité en élevage, comme cela a été le cas en Alabama aux Etats-Unis en 1975 où plus de 70% des poulets des élevages sont morts avec parfois dans certains élevages plus de 30% de mortalité en une seule journée. (JOHNSON 1977)

Entre ces deux extrêmes, les infections grippales dans les élevages peuvent donner les signes suivants : chute dans la production d'œufs avec baisse de la fertilité et de l'éclosabilité, apathie, anorexie, sinusite et atteinte respiratoire modérée à sévère.

Bien que l'infection seule par les virus de la grippe puisse causer des atteintes respiratoires et des problèmes de ponte chez les oiseaux d'élevage, les signes sévères sont principalement observés lors de complications ou de synergie avec d'autres facteurs. C'est ainsi le cas lors de co-infections virales ou bactériennes (maladie de Newcastle, infection par *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma sp*), de l'utilisation de vaccins vivants, lorsque l'environnement devient défavorable (trop froid, trop chaud, trop de variations de température, mal ventilé, densités de population trop élevées...), que le système immunitaire des oiseaux est déficient. (McFERRAN 1993)

- Chez les oiseaux sauvages et les oiseaux exotiques en captivité.

Des virus grippaux ont souvent été isolés chez des oiseaux sauvages apparemment en bonne santé.

Des virus grippaux ont été isolés fréquemment chez des perroquets ou des perruches de cage morts soudainement. Lorsque les signes cliniques ont pu être observés, il s'agissait de baisse de l'état général, de plumages ébouriffés, de diarrhée verdâtre ainsi que parfois de signes nerveux. Là encore, les conditions de vie sont importantes en ce qui concerne la gravité des symptômes. Ainsi, des animaux ayant voyagé longtemps, soumis à des variations de température, d'humidité, ou à n'importe quel stress, sont plus sensibles aux virus et développent des affections plus graves. (McFERRAN 1993)

2) Chez l'homme :

Comme chez les autres espèces animales, l'infection par les virus grippaux peut se traduire chez l'homme par une grande variété de réponses cliniques allant de l'infection asymptomatique à une pneumonie virale primaire évoluant parfois rapidement vers la mort du patient. (MURPHY 1996)

* La grippe en l'absence de complication :

- Chez l'adulte :

Le syndrome grippal typique, en l'absence de complication, se caractérise par une trachéobronchite souvent associée à une atteinte des voies respiratoires hautes (nez, sinus). (WALSH 1961) L'incubation dure entre 1 et 4 à 5 jours en fonction de la dose de virus lors de la contamination et du statut immunitaire du patient.

L'apparition des signes cliniques est souvent brutale, avec des maux de tête, des frissons et une toux sèche. Ces signes sont rapidement suivis de l'apparition d'une forte fièvre, de myalgies accompagnées d'une perte d'appétit. Une sensation d'oppression peut accompagner la toux qui devient alors douloureuse. La fièvre apparaît en général en moins de 24h et peut monter jusqu'à 41°C. Le plus souvent, elle reste entre 38 et 40°C. La fièvre est un signe caractéristique de l'infection. L'auscultation et la radio du thorax sont souvent normales. Certains patients présentent parfois des atteintes conjonctivales avec chassie ou larmoiement excessif. Une obstruction nasale, un jetage et des éternuements peuvent faire partie du tableau clinique, ainsi qu'une pharyngite sèche sans atteinte des nœuds lymphatiques cervicaux. La fièvre commence à baisser en général dès le deuxième ou troisième jour de maladie, et a généralement disparu 6 jours après l'apparition des premiers signes. La durée moyenne de la grippe est de 3 jours. Dans un petit nombre de cas, on peut observer une deuxième phase dans la maladie avec une remontée de la fièvre. Lorsque la fièvre commence à baisser, les signes respiratoires comme la toux ou le jetage peuvent devenir plus intenses. La toux devient en général plus humide et peut persister pendant 1 à 2 semaines, le temps de la convalescence, alors que les autres symptômes respiratoires ont disparu. La grippe est plus fréquente et plus sévère chez les fumeurs. (KARK 1982) La grippe peut passer inaperçue chez certains individus, ou parfois se traduire simplement par une rhinite et/ou une pharyngite.

La clairance trachéobronchique est diminuée au cours de l'infection mais redevient normale en à peu près un mois. La destruction de l'appareil mucociliaire est un facteur prédisposant pour l'apparition d'infections bactériennes secondaires. (CAMNER 1973)

- Chez l'enfant :

Les manifestations cliniques de la grippe peuvent être très proches de celles observées chez l'adulte. Cependant, il existe quelques différences entre ces 2 catégories de patients.

Chez l'enfant, la fièvre est plus forte et des convulsions fébriles peuvent se produire. (GLEZEN 1980) De plus, et particulièrement chez les enfants de moins de 3 ans, les manifestations gastro-intestinales comme des vomissements et des douleurs abdominales sont plus fréquentes que chez les adultes. Chez les nouveau-nés l'infection par le virus grippal peut se traduire par une fièvre inexplicée qui peut menacer la vie de l'enfant. Enfin, les otites moyennes, les laryngo-trachéo-bronchites (aussi appelées « croup ») et les myosites sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. (MURPHY 1996)

Les *Influenzavirus* de type A et B sont responsables chez les enfants de nombreuses atteintes graves des voies respiratoires basses, comme des pneumonies, et peuvent entraîner la mort. Le croup s'observe généralement chez des enfants de moins d'un an, peut être particulièrement sévère et nécessiter une intubation.

L'infection par les virus de type A a été parfois associée épidémiologiquement à la mort subite du nouveau-né. De plus, elle augmente le risque de voir se développer des otites moyennes, ainsi que le risque de voir apparaître des maladies de l'oreille moyenne chez les enfants. (HENDERSON 1982)

× Complications pulmonaires de la grippe:

On reconnaît 3 syndromes distincts de pneumonie sévère qui peuvent se déclarer à la suite d'une infection par le virus de la grippe chez l'adulte et chez l'enfant.

- La pneumonie virale primaire :

Elle a été décrite en 1959 lors de cas mortels de grippe causés par le virus de la « grippe asiatique » H2N2 de 1957. (LOURIA 1959) La pneumonie virale primaire touche principalement mais pas seulement des personnes à risques, comme les personnes âgées ou les patients atteints de maladies cardio-pulmonaires plus sujettes aux complications des infections grippales,. Les adultes et les femmes enceintes peuvent aussi développer une pneumonie virale primaire.

La pneumonie virale primaire se développe brutalement après un syndrome grippal banal et progresse en 6 à 24h vers une pneumonie sévère. Celle-ci se caractérise par une respiration rapide, une tachycardie, une forte fièvre, des signes de cyanose chez 80% des patients, et de l'hypotension. La maladie peut rapidement progresser vers l'hypoxie et la mort en 1 à 4 jours. Les signes cliniques comme l'hémoptysis, la tachypnée ainsi que la cyanose sont de mauvais pronostic. L'auscultation respiratoire révèle souvent des crépitations bilatérales à l'inspiration. Les examens radiologiques montrent un ou plusieurs lobes de densité augmentée et un infiltrat interstitiel diffus et symétrique. Un épanchement pleural suggère plutôt une surinfection bactérienne.

L'amélioration de l'état clinique des patients commence 5 à 16 jours après le début de la pneumonie avec récupération complète en 4 mois. Néanmoins, certains patients conservent des séquelles pulmonaires de cette maladie comme un fibrose interstitielle diffuse. (WINTERBAUER 1977)

Les signes cliniques et les examens complémentaires ne sont pas spécifiques de cette pneumonie virale primaire d'origine grippale. Le diagnostic de la maladie n'est donc pas aisé.

- Pneumonie d'origine virale et bactérienne

Cette complication est environ 3 fois plus fréquente que la pneumonie virale primaire. Les bactéries les plus souvent isolées sont *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Hemophilus influenzae*.

Cliniquement, cette pneumonie est très proche de la pneumonie virale primaire sauf que dans ce cas, les symptômes de pneumonie apparaissent plus tardivement après ceux de la grippe et les examens radiologiques révèlent plus fréquemment un épanchement pleural. Il est très difficile de faire la différence entre ces 2 syndromes. Le diagnostic de pneumonie virale surinfectée se fait donc par isolement de bactéries dans les sécrétions bronchiques ou dans le liquide d'épanchement du patient. Les 2 types de pneumonies confondues provoquent la mort de 10 à 12% des patients atteints mais la co-infection par *S. aureus* peut faire monter ce chiffre à plus de 40%. (BISNO 1965, ROBERTSON 1958)

Certaines souches de *S. aureus* sécrètent des protéases capables d'activer les virus grippaux grâce au clivage de la glycoprotéine HA, et jouent ainsi un rôle synergique lors d'infections expérimentales chez la souris. (TASHIRO 1987) De telles souches bactériennes sécrétant ces protéases pourraient être rajoutées aux facteurs pathogéniques dans les pneumonies de co-infection virale et bactérienne chez l'homme.

- Infection grippale suivie d'une pneumonie bactérienne.

Dans ce syndrome, les individus touchés par la grippe voient leur état s'améliorer pendant 4 jours mais se dégrader ensuite avec apparition de frissons, d'une douleur dans la poitrine et d'une toux plus forte produisant un mucus hémorragique ou purulent. Il s'agit d'une forme moins grave de pneumonie que celles vues précédemment mais qui peut provoquer la mort de 7% des personnes atteintes. (LOURIA 1959)

× Manifestations extra pulmonaires de la grippe.

- Myosites:

Chez les enfants, les myosites touchent le plus souvent les muscles gastrocnémien et soléaire et se caractérisent donc par une douleur lors de la marche. Ces muscles sont alors gonflés et très sensibles au toucher. Cette affection est généralement bénigne et réversible en quelques jours. (MEIJLSZENKIER 1973)

Chez les adultes, on peut observer une forme diffuse de myosite avec une douleur généralisée, une sensibilité ainsi qu'une faiblesse musculaire avec augmentation des enzymes musculaires, une myoglobulinémie et myoglobulinurie. (SIMON 1970) Une insuffisance rénale aiguë peut se développer à la suite de cette myosite. (ZAMKOFF 1979) La pathogenèse de cette atteinte reste mal connue.

- Syndrome de Reye :

Il s'agit d'une maladie neurologique et métabolique qui touche les enfants et les adolescents caractérisée par une encéphalopathie non inflammatoire aiguë et une infiltration graisseuse des viscères, principalement du foie, qui aboutit à un dysfonctionnement hépatique sévère. Ce syndrome peut aussi être rencontré lors d'infections respiratoires virales, de la varicelle ou encore d'affections gastro-intestinales. (HURWITZ 1982) La prise d'aspirine à dose thérapeutique semble être un facteur de risque de développement de cette maladie. (BARRETT 1986)

Les signes nerveux centraux et hépatiques apparaissent lorsque les signes respiratoires de la grippe déclinent. L'étiologie et la pathogénie de ce syndrome sont inconnues. Le virus de la grippe a été isolé plusieurs fois des tissus affectés à de faibles titres.

Ce syndrome est responsable de la mort de 22 à 42% des enfants atteints. (HURWITZ 1982)

- Atteinte du système nerveux central :

De nombreux signes d'atteintes du système nerveux central ont été observés chez des patients infectés par des virus de type A. Les manifestations peuvent être minimales comme de l'irritabilité, de la somnolence, de l'agitation, de la confusion ou plus graves comme des psychoses, des délires et parfois même de coma. Les réflexes peuvent être altérés dans certains cas. La pathogénie de cette atteinte nerveuse reste méconnue. Des effets métaboliques non spécifiques comme l'hypoxie, causée par une infection pulmonaire sévère, participent à l'apparition de ces symptômes.

Deux syndromes distincts d'atteinte nerveuse en association avec une infection grippale ont été décrits: l'encéphalopathie grippale et l'encéphalite post-grippale.

L'encéphalopathie grippale apparaît au pic de la grippe et peut entraîner la mort du patient. L'analyse du liquide céphalorachidien ne montre aucune anomalie mais l'histologie du cerveau montre quant à elle une forte congestion de l'organe.

L'encéphalite post-grippale apparaît 2 à 3 semaines après guérison de la grippe. Elle reste cependant très rare. Le liquide céphalorachidien est inflammatoire à la différence de l'encéphalopathie. Dans la majorité des cas, l'évolution de la maladie se fait vers la guérison. Aucun virus grippal n'a jamais été isolé des patients atteints de cette encéphalite mais ces derniers possédaient des anticorps. (FLEWETT 1958)

Chez les enfants, des convulsions fébriles peuvent se produire sans anomalies au niveau du système nerveux central.

- Infection grippale pendant la grossesse

Au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre de grossesse, les risques de développer une forme mortelle de la grippe sont augmentés. Cette hausse de la mortalité est en général visible pendant les quelques années qui suivent l'introduction d'une nouvelle souche pandémique dans la population, comme cela a été le cas en 1918 et en 1957. (GREENBERG 1957, SCHOENBAUM 1979) En général, le virus grippal n'est pas isolé du fœtus. Les anomalies congénitales ainsi que les hémopathies malignes semblent être plus fréquentes lorsque la mère a été infectée par le virus grippal au cours de sa grossesse. (AUSTIN 1975, GRIFFITHS

1980) Aucune relation entre ces anomalies et les épidémies de grippe n'a jamais été démontrée ni même une implication du virus lui-même comme responsable de ces anomalies congénitales. (McKENZIE 1974)

× Diagnostic différentiel de la grippe :

Les manifestations respiratoires dues aux virus grippaux ne sont pas spécifiques de la grippe et peuvent se rencontrer dans d'autres affections virales respiratoires comme par exemple lors d'infection par le virus respiratoire syncytial, les Parainfluenzavirus, les Coronavirus, les Adénovirus, les Rhinovirus ou encore *Mycoplasma pneumoniae*. L'infection par le virus grippal est très protéiforme, particulièrement chez les enfants, et doit donc faire partie du diagnostic différentiel lors de fièvre chez les nouveau-nés, de myosite, de convulsions fébriles ou encore d'encéphalopathies lors des épidémies de grippe. Le diagnostic de la grippe se fait par isolement du virus, détection d'antigènes viraux ou de matériel génétique viral dans les prélèvements, ou encore, par dosage et visualisation de l'augmentation des anticorps spécifiques dirigés contre les virus grippaux dans le sérum ou les sécrétions nasales des patients. (MURPHY 1996)

C- Cas particuliers des pandémies chez l'homme.

1. Les différentes pandémies du siècle dernier :

a. Pandémie de « grippe espagnole » en 1918-1919 :

Il s'agit de la pandémie la plus meurtrière qu'ait connue la population humaine. Le virus H1N1 a causé la mort de près de 40 millions de personnes dans le monde. L'origine géographique de ce virus n'est pas clairement identifiée. Aucun élément probant ne permet de dire que le virus H1N1 est apparu en premier en Espagne, comme le sous-entend le nom donné à cette pandémie. (OXFORD 2000) Plusieurs foyers de grippe d'une virulence sans précédent ont été reportés quasiment simultanément en Amérique du Nord, en Europe ainsi qu'en Afrique au cours du mois d'Août 1918. Une deuxième vague épidémique de grippe a été décrite fin octobre 1918 qui a elle-même été suivie d'une autre vague au cours de l'hiver 1918-1919. Pour des raisons qui restent inconnues encore, cette pandémie de grippe a été particulièrement meurtrière, surtout chez les jeunes adultes. Elle a fait plus de morts que les 2

pandémies suivantes réunies, alors que le taux d'attaque et l'âge de la population concernée n'étaient pas très différents lors de ces différentes pandémies.

Plusieurs formes de la maladie ont été décrites: un œdème pulmonaire inflammatoire aigu, une pneumonie hémorragique ou une pneumonie marquée par un oedème aigu du poumon de nature hémorragique. Une cyanose cutanée a été notée chez les malades, surtout au niveau du visage, du cou, des doigts et de la bouche. De nombreux patients sont morts du fait de complications bactériennes.

Des études phylogénétiques et séro-archéologiques anciennes suggéraient que tous les gènes de la souche pandémique de 1918 étaient proches de ceux des virus porcins du même sous-type. (GORMAN 1991) En 1997, la séquence nucléotidique de cette souche pandémique a pu être déterminée grâce à l'analyse par RT PCR d'échantillons de poumons de victimes de la grippe de 1918 fixés dans la paraffine ou dans le formol. (TAUBENBERGER 1997) L'analyse des séquences codant pour les protéines HA, NA, NP, M1 et M2 n'a pas montré de lien avec des virus porcins. Le virus pandémique de 1918 était certainement d'origine aviaire mais il risque d'être très difficile de déterminer si les porcs ont joué ou non un rôle d'hôte intermédiaire, du moins jusqu'à ce que des informations suffisantes concernant les souches porcines du début du XXème soient disponibles.

b. Pandémie de « grippe asiatique » en 1957-1958

Cette pandémie a débuté en février 1957 dans le sud de la Chine. L'agent responsable était le virus H2N2 qui grâce aux différents moyens de transport s'est rapidement répandu dans le monde entier. Le premier cas en Europe a été décrit début juin et le premier foyer mi-juin 1957. Cependant, ce n'est qu'en hiver que l'épidémie a pris de l'ampleur et provoqué de forts taux de morbidité et de mortalité dans la population. La plupart des décès ont été décomptés parmi les personnes âgées ainsi que les très jeunes enfants. On estime que cette pandémie a causé la mort de 69 000 personnes dans le monde. (COX 2000)

Des analyses rétrospectives du virus H2N2 responsable de cette pandémie ont montré que les gènes des protéines HA, NA et PB1 étaient d'origine aviaire alors que les autres gènes provenaient du virus H1N1 circulant à l'époque dans la population humaine. (KAWAOKA 1989) L'apparition de ce nouveau sous-type H2N2 chez l'homme a entraîné la disparition du sous-type précédent, H1N1.

c. Pandémie de « grippe de Hong Kong » en 1968

Le premier isolement du virus H3N2 responsable de cette nouvelle pandémie a eu lieu à Hong Kong en juillet 1968. L'infection s'est répandue aux Etats-Unis durant l'hiver 1968-1969, mais n'a touché le Royaume Uni, par exemple, qu'au cours de l'hiver 1969-1970. Près de 40% des enfants de 10 à 14 ans ont été touchés. Ce nouveau virus grippal a causé la mort d'environ 33000 personnes aux Etats-Unis. Ce virus H3N2 a semble-t-il acquis 2 nouveaux gènes pour les protéines HA et PB1 d'un réservoir aviaire. Les autres gènes étaient ceux de la souche humaine H2N2 circulant alors. (KAWAOKA 1989) De nombreux experts pensent que cette pandémie a été moins meurtrière que les précédentes du fait du seul changement de l'hémagglutinine par rapport à la souche de 1957. Ainsi, une grande partie de la population possédait des anticorps reconnaissant la neuraminidase de ce nouveau sous-type. (COX 2000) Là encore, le nouveau sous-type H3N2 apparu en 1968 a remplacé le sous-type précédent circulant depuis 1957.

Les virus H2N2 et H3N2 n'étaient pas des virus très pathogènes comparés au sous-type H1N1 de 1918. Pourtant, ils ont causé la mort de nombreuses personnes, certainement du fait de leur faible protection immunitaire envers ces virus. (HORIMOTO 2001)

d. Pandémie de « grippe russe » en 1977.

L'agent responsable de cet épisode de grippe était identique génétiquement et antigéniquement aux virus circulant dans la population humaine dans les années 1950. (NAKAJIMA 1978) Du fait de l'évolution permanente des virus grippaux chez les animaux, il est très improbable que ce virus H1N1 soit resté inchangé chez son hôte animal pendant 20 ans. Une explication logique proposée est que ce virus a été conservé dans un congélateur pendant de nombreuses années et a été réintroduit dans la population humaine de manière accidentelle. Cette pandémie a fait peu de victimes, ce qui peut être attribué au fait que les personnes de plus de 20 ans avaient certainement déjà été infectées par le virus lorsqu'il circulait entre 1918 et 1957. (HORIMOTO 2001) Le virus a donc principalement affecté des personnes de moins de 20 ans n'ayant pas d'anticorps.

A la différence des autres pandémies, le virus apparu en 1977 n'a pas remplacé la précédente souche grippale. Depuis, les sous-types H1N1 et H3N2 co-circulent dans la population humaine. (OXFORD 2000)

Les raisons expliquant la disparition soudaine du sous-type précédent lors de l'apparition de la nouvelle souche pandémique sont encore mal connues. Cependant, du fait de la large répartition du sous-type précédent et de l'immunité qu'il a provoqué dans la population humaine, cette ancienne souche se retrouve désavantagée par rapport à la nouvelle récemment apparue et contre laquelle les individus n'ont pas encore d'anticorps. Ceci pourrait expliquer pourquoi H1N1 n'a pas remplacé H3N2 en 1977 puisqu'une large proportion de la population avait certainement déjà été infectée par le sous-type H1N1 avant 1957 et avait ainsi conservé une certaine immunité contre cette souche. (ALEXANDER 2000)

2. Emergence d'une souche pandémique :

Il existe plusieurs possibilités pour voir apparaître un nouveau virus grippal ayant un caractère pandémique dans la population humaine. Trois conditions doivent cependant être remplies pour qu'un virus ait un caractère pandémique :

- l'absence d'anticorps spécifiques chez l'homme
- une réplication virale efficace chez l'homme
- une transmission interhumaine elle aussi efficace. (MEULEMANS 1999)

a. Emergence à la suite d'un réassortiment génétique.

Le génome des virus grippaux est constitué de 8 segments d'ARN négatif. Lorsque 2 virus de sous-types différents co-infectent une même cellule hôte, les nouveaux virions peuvent hériter d'une toute nouvelle combinaison de gènes. En théorie, il existe 256 combinaisons possibles lors de co-infections, mais en pratique, seul un petit nombre de combinaisons sont viables. (WEBSTER 1992) Les sous-types pandémiques de 1957 et 1968 sont apparus suite à un réassortiment génétique. H2N2 de 1957 a obtenu ses gènes codant pour les protéines HA, NA et PB1 d'une souche aviaire et les autres gènes de la souche humaine H1N1 circulant alors dans la population humaine. (GETHING 1980, KAWAOKA 1989) La souche de 1968 a quant à elle obtenu ses gènes pour HA et PB1 d'un donneur aviaire et les 5 autres gènes de la souche asiatique de 1957. (FANG 1981, KAWAOKA 1989)

On ne sait pas chez quelle espèce animale se sont passés ces réassortiments génétiques, mais il a été suggéré que le porc aurait pu servir d'hôte intermédiaire. C'est le seul animal domestique, élevé en grand nombre, qui est sensible aux virus aviaires et humains et qui leur permet une répllication efficace. Ceci est dû au fait que les cellules épithéliales de la trachée du porc possèdent les 2 types de récepteurs à l'hémagglutinine des virus aviaires et humains. Ainsi, une souche aviaire transmise au porc reconnaissant principalement des liens de type α -2,6 de ces récepteurs peut voir évoluer cette spécificité et alors reconnaître des liens de type α -2,3 caractéristiques des récepteurs de souches humaines. (ITO 1998) Le porc peut ainsi servir de lien entre les oiseaux et l'homme dans la transmission de souches grippales. Il a d'ailleurs été qualifié pour cette raison par de nombreux spécialistes de « creuset de mélange ». Des études expérimentales ont montré que les porcs étaient sensibles aux infections par des virus aviaires des sous-types allant de H1 à H13. (KIDA 1994) Elles montrent aussi que des virus aviaires qui ne se répliquent pas chez le porc peuvent servir de « donneurs » de gènes à des souches humaines qui circulent dans cette espèce. Ce rôle de « creuset de mélange » de souches non porcines chez le porc a été prouvé en 1993 par l'isolement de virus du sous-type H3N2 chez les porcs élevés en Italie, issus de réassortiment entre souches aviaire et humaine. (CASTRUCCI 1993) De plus, depuis 1998, les virus H3N2 isolés chez les porcs élevés aux Etats-Unis contiennent des combinaisons de gènes aviaires et humains. Le gène codant pour la protéine HA de ces virus provient de la souche qui circulait dans la population humaine en 1993. Des virus issus de réassortiment génétique, du sous-type H1N2, dérivant de souche aviaire et humaine (BROWN 1998), ou du sous-type H1N7 dérivant de virus humain et équin (BROWN 1994) ont été détectés chez des porcs en Grande Bretagne.

b. Transfert direct depuis une autre espèce animale

Un virus pandémique peut apparaître dans la population humaine si une souche virale d'origine aviaire ou de toute autre origine animale devient pathogène chez l'homme. C'est certainement ce qu'il s'est passé lors de la pandémie de 1918. Des études sérologiques rétrospectives ont confirmé le fait que la grippe qui frappait alors les populations humaine et porcine était due à des virus grippaux parents, du sous-type H1N1, certainement issus d'un ancêtre aviaire commun. (GORMAN 1991)

c. Réémergence de souches pandémiques

Une pandémie peut être causée par la réémergence d'une souche grippale responsable d'épidémies plusieurs années auparavant. La pandémie de 1977 en est un exemple. Le virus H1N1 réapparut en Chine en 1977 et qui s'est ensuite répandu dans le monde entier, était génétiquement identique à celui responsable de l'épidémie de grippe humaine en 1950. (NAKAJIMA 1978) Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cette réapparition du virus. Pour certains, il s'agit d'un accident dans un laboratoire qui a permis la réémergence de cette souche certainement conservée au froid. (WEBSTER 1992) Pour d'autres, le virus H1N1 a pu être conservé dans un réservoir animal. (SHOHAM 1993) On sait que les virus du sous-type H3N2 peuvent persister chez les porcs pendant de nombreuses années après qu'ils aient disparus de la population humaine. Cependant, ces virus accumulent de nombreuses mutations qui les rendent différents du virus de départ. Les souches pandémiques peuvent aussi être conservées dans le réservoir aviaire. Ainsi, la souche virale de la pandémie de 1957 continue à circuler chez les canards sauvages, les poulets d'élevage et les oiseaux vendus sur les marchés vivants, rapprochant de fait les sources de virus des populations humaines sensibles. (SCHAFER 1993)

3. Théorie d'un épicode de la grippe en Chine.

La majorité des souches pandémiques semble être originaire de Chine, ce qui permettrait de penser que cette région est un épicode pour la grippe (SHORTRIDGE 1992) Dans les zones tropicales et subtropicales de Chine, la grippe sévit tout au long de l'année. Tous les sous-types viraux sont retrouvés chez les canards sauvages et dans les eaux qu'ils fréquentent. De plus, les pratiques agricoles dans ce pays fournissent des possibilités de transmission des virus grippaux entre espèces animales. Dans ce pays, différentes espèces animales sont élevées ensemble, dans des conditions assez traditionnelles, en plein air et en contact avec les oiseaux sauvages. La Chine est un lieu de migration et d'hivernage de nombreuses espèces d'oiseaux aquatiques, ce qui là encore, offre de nombreuses possibilités d'introduire de nouveaux sous-types viraux chez les canards domestiques. D'ailleurs, il a été démontré que les canards domestiques hébergent des virus du sous-type H3 qui sont antigéniquement et génétiquement identiques à ceux retrouvés chez les porcs. Ceci suggère que ces oiseaux jouent un rôle dans la transmission de virus aviaires aux porcs. (YASUDA 1992)

4. Rythme d'apparition des souches pandémiques.

Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer le rythme de réapparition des souches pandémiques : la théorie du cycle et celle de la spirale. (SHORTRIDGE 1992)

La théorie du cycle décrit un recyclage des sous-types viraux H1, H2 et H3. Cette théorie est fondée sur l'étude des différentes pandémies du siècle dernier pour lesquelles le sous-type responsable est connu. Si cette théorie se vérifie, le prochain virus pandémique sera du sous-type H2.

La théorie de la spirale, quant à elle, soutient le fait que l'homme peut être infecté par n'importe quel sous-type viral. Des études sérologiques entreprises dans des régions agricoles de Chine ont montré que les habitants possédaient des anticorps contre tous les sous-types viraux aviaires allant de H4 à H13. (SHORTRIDGE 1992)

Ces théories ne sont sans doute pas complètement opposées.

DEUXIEME PARTIE :

EPIISODES DE GRIPPE A HONG KONG EN
1997 ET 1999

II- Episodes de grippe à Hong Kong en 1997 et 1999.

A. Episode de 1997

1. Emergence du virus H5N1 à Hong Kong

En mars et avril 1997, trois élevages de poulets situés dans les Nouveaux Territoires de Hong Kong ont été décimés par la grippe aviaire due au virus H5N1 hautement pathogène. (SHORTRIDGE 1998) Les taux de mortalité dans ces élevages étaient supérieurs à 75% et plus de 6500 poulets sont morts. Dans 2 des élevages touchés, le taux de mortalité était proche de 100%. (CLAAS 1998) Les animaux survivants ont tous été abattus.

2. Premier cas humain

En mai 1997, un enfant âgé de 3 ans a été présenté à son médecin pour une toux sèche, de la fièvre et des maux de gorge, traités par des antibiotiques et de l'aspirine. Son état ne s'améliorant pas malgré le traitement, il a été hospitalisé à Hong Kong. Un virus grippal de type A a été isolé dans ses sécrétions bronchiques au dixième jour d'hospitalisation. Malgré une respiration assistée et une couverture antibiotique large, l'état clinique de l'enfant a continué à empirer et celui-ci est mort après 16 jours d'hospitalisation d'une pneumonie grippale compliquée d'un syndrome de détresse respiratoire aigu, d'un syndrome de Reye, d'une défaillance multi organique ainsi que d'une coagulation intra vasculaire disséminée. (CLAAS 1998, SUBBARAO 1998)

Le petit garçon fréquentait un jardin d'enfants où il avait pu être en contact avec des poules et des canards. D'ailleurs, parmi ces oiseaux, certains avaient développé une diarrhée de couleur jaune et étaient morts dans les semaines ayant précédé la maladie du petit garçon. (SUBBARAO 1998) La recherche des agents infectieux dans ce jardin plusieurs semaines après le décès de l'enfant s'est révélée infructueuse.

3. Deuxième vague de cas de grippe humaine

En novembre et décembre 1997, 17 cas d'infections dues au virus H5N1 ont été rapportés chez des patients hospitalisés à Hong Kong. (MOUNTS 1999) Parmi ces patients, 5 sont morts des suites de complications.

Les patients atteints n'appartenaient pas à un même groupe d'âge et ne vivaient pas proches les uns des autres. Sur les 17 cas, 11 patients pouvaient avoir été en contact avec des volailles : 3 avaient acheté des volailles dans un marché avant de tomber malades, 2 vivaient à proximité d'un marché de volailles vivantes où le virus H5N1 a été isolé lors des recherches épidémiologiques menées concernant ces 2 cas, 5 autres patients fréquentaient régulièrement ces marchés aux oiseaux vivants et vivaient à proximité et un dernier patient travaillait dans un de ces marchés. (MOUNTS 1999, TAM 2002)

Parmi les 17 patients, 11 présentaient une forte fièvre ainsi qu'une atteinte de l'arbre respiratoire supérieur ou inférieur, caractéristique d'une infection grippale, mais cependant indifférenciable d'une infection par le virus H1N1 ou H3N2. (YUEN 1998) Sept des 17 patients ont développé des complications graves, le plus souvent une pneumonie, mais aussi des troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, vomissements, diarrhée), une insuffisance rénale ou une pancytopenie. L'infection a touché aussi bien les enfants que les adultes mais semblait plus sévère chez les adultes. Ceci peut s'expliquer par le fait que les adultes ont été exposés à des doses plus importantes du fait de leurs activités (fréquentation des marchés aux volailles vivantes, emploi dans ces mêmes marchés) (YUEN 1998)

A la différence des infections grippales par les virus H1N1 et H3N2, le taux de complications était plus important avec le virus H5N1. (SUBBARAO 2000) La présence de signes gastro-intestinaux, de dysfonctionnements rénal et hépatique, ainsi que d'anomalies hématologiques, suggère un tropisme tissulaire plus large pour ce sous-type viral que pour les virus humains H1N1 et H3N2, bien que la réplication du virus H5N1 n'ait pas été démontrée en dehors du tractus respiratoire.

Au total, sur ces 2 vagues de grippe, 18 personnes ont été infectées et 6 sont décédées suite à des complications graves. Le taux de mortalité a donc été particulièrement élevé lors de cet épisode en 1997.

4. Caractéristiques de l'agent viral.

a. Typage du virus :

Le virus isolé le dixième jour de l'hospitalisation de l'enfant de 3 ans, premier cas déclaré, n'avait pas pu être typé de suite avec les méthodes diagnostiques conçues pour les virus humains des sous-types H1N1 et H3N2. Ce n'est que plus tard qu'il a été identifié par le «Influenza National Center» à Rotterdam aux Pays-Bas comme appartenant au sous-type H5N1, sous-type n'ayant jamais été détecté chez l'homme auparavant. (DE JONG 1997) Cette identification a ensuite été confirmée par les laboratoires du «Center for Disease Control and Prevention» à Atlanta aux Etats-Unis, et du «National Institute for Medical Research» à Londres en Grande Bretagne. (CLAAS 1998) Les premières investigations se sont concentrées sur la nature du virus (humain, aviaire, issu d'un réassortiment), sa source et ses caractéristiques moléculaires expliquant la rupture de la barrière d'espèces.

Les virus H5N1 isolés chez les malades n'étaient pas issus de réassortiments génétiques entre différents sous-types viraux comme les souches des pandémies de 1957 et 1968. Les 8 gènes du virus H5N1 étaient tous d'origine aviaire. (CLAAS 1998)

La comparaison des virus isolés lors des épisodes de grippe humaine en 1997 (souche retenue : A/Hong Kong/156/97 isolée chez le premier patient atteint de grippe) et aviaire (souche retenue : A/poulet/Hong Kong/258/97 isolée dans un des élevages décimés début 1997) a montré que les virus étaient génétiquement identiques. (CLAAS 1998) Un tel degré de ressemblance génétique montre que le virus H5N1 a été transmis directement du poulet à l'homme.

Le virus H5N1 est le premier virus purement aviaire isolé d'un patient atteint d'une infection pulmonaire. (SHORTRIDGE 2003)

De récentes analyses ont montré que le virus H5N1 isolé chez des poulets à Hong Kong en 1997 était issu d'un réassortiment génétique. Le virus ayant frappé des élevages d'oies en 1996 dans la province de Guangdong du sous-type H5N1, ayant provoqué la mort d'environ 40% des animaux infectés, est probablement le donneur de l'hémagglutinine H5 (SHORTRIDGE 1998, XU 1999) alors que les gènes internes proviennent probablement de la souche H9N2 isolée chez des cailles à Hong Kong en 1997 et/ou de la souche de sous-type H6N1 isolée chez une sarcelle en 1997 à Hong Kong. (GUAN 1999, HOFFMANN 2000)

b. Origine du virus responsable des cas humains de grippe :

Grâce aux études épidémiologiques menées à propos des cas humains de grippe causés par le virus H5N1, il a pu être démontré que la plupart des malades avaient fréquenté ou habitaient à proximité d'un marché aux volailles à Hong Kong. Des analyses ont été entreprises dans ces marchés fin 1997 et ont révélé qu'environ 20% des poulets et un plus faible pourcentage des canards et des oies vendus étaient infectés par le virus H5N1. (SHORTRIDGE 1999)

Les Chinois, traditionnellement, préfèrent les volailles fraîchement tuées. Ainsi, les marchés où sont vendues des volailles vivantes ont proliféré partout dans Hong Kong. Dans ces marchés, plusieurs espèces aviaires se côtoient comme les poulets, les canards, les oies, les cailles ou encore les faisans, permettant un mélange des virus grippaux aviaires, le tout à proximité des hommes. (SHORTRIDGE 2003)

c. Transmission du virus :

Des analyses génétiques et biologiques des virus H5N1 isolés chez les patients atteints de grippe ont montré que l'hémagglutinine reconnaissait spécifiquement les liens de type α -2,3 des récepteurs cellulaires, liens caractéristiques des récepteurs aviaires. Cette spécificité de récepteurs est certainement responsable de l'absence ou de la très faible transmission du virus entre hommes. (SHORTRIDGE 1998, BUXTON 2000) Cependant, cette spécificité n'a pas empêché les virus d'infecter l'homme et de s'y répliquer. (SUBBARAO 2000) Ce virus exceptionnellement pathogène chez l'homme, particulièrement chez les adultes, et très faiblement transmissible entre hommes, n'avait pas encore acquis les propriétés pandémiques. (SHORTRIDGE 2003)

Les souches isolées à Hong Kong ont pu être transmises expérimentalement à des porcs mais ceux-ci n'ont présenté aucun signe de maladie et le virus ne s'est que très faiblement répliqué chez eux. De plus, aucun animal mis en contact avec les porcs n'a été infecté par les virus. Ceci montre que les virus H5N1 isolés à Hong Kong ne se transmettent pas entre porcs, ni entre hommes mais très efficacement chez les poulets et principalement par voie fécale-orale, une transmission par aérosols n'ayant pas pu être démontrée. (SHORTRIDGE 1998)

5. Décisions prises à Hong Kong après l'émergence de H5N1 et résultats :

La réapparition du sous-type viral H3N2 dans la population humaine a rajouté à l'urgence de la situation fin décembre 1997. La possibilité qu'un réassortiment génétique entre le sous-type H3N2 et le nouveau virus H5N1 puisse se produire existait. Le fait que celui-ci donne naissance à un virus doté de la pathogénicité du virus H5N1 et de la transmissibilité entre hommes du virus H3N2 devenait très inquiétant.

Du fait de la forte proportion de volailles porteuses du virus H5N1 dans les marchés de Hong Kong, la seule façon efficace pour empêcher toute nouvelle exposition de personnes à ce virus d'origine aviaire était d'abattre toutes les volailles des marchés ainsi que des élevages de la province de Hong Kong. (SHORTRIDGE 2003)

Le dernier cas humain de grippe à H5N1 a été rapporté la veille de l'abattage total des volailles à Hong Kong commencé le 29 Décembre 1997. Cette décision a certainement permis de prévenir l'apparition d'une pandémie. Le virus H5N1 isolé des patients atteints de grippe était vraisemblablement très proche, à une ou deux mutations près, d'acquérir tous les caractères de pandémie. (SHORTRIDGE 2003)

6. Surveillance et autres mesures prises

Après cet incident en 1997, le système de vente des volailles à Hong Kong a été modifié. La vente de canards et d'oies vivants a été interdite. Les carcasses de ces oiseaux fraîchement abattus peuvent cependant être vendues. Les autres volailles sont toujours vendues vivantes dans les marchés de Hong Kong mais toutes celles qui sont importées pour la vente doivent être contrôlées sérologiquement. Les anticorps dirigés contre le sous-type H5 sont dosés, ce qui est une façon de savoir si l'oiseau testé a été en contact avec le virus avant d'être vendu sur un marché.

Comme on l'a vu précédemment, le virus H5N1 transmis par des poulets aux hommes était un virus issu d'un réassortiment entre différentes souches virales. Il était donc essentiel de savoir si les virus parents continuaient à circuler chez les oiseaux. Une surveillance virologique intensive a donc été entreprise et des analyses génétiques des virus isolés menées. C'est ainsi que les chercheurs ont réussi à démontrer qu'un des précurseurs de H5N1 était le virus A/Oie/Guangdong/1/96 (H5N1), donneur de l'hémagglutinine H5, et que les gènes

codant pour les protéines internes avaient été fournis soit par la souche A/Caille/HK/G1/97-like (H9N2) soit par la souche A/Sarcelle/HK/W312/97-like (H6N1). L'origine du gène pour la protéine N1 reste encore mal connue. (XU 1999)

Le virus H5N1 ayant infecté 18 personnes en 1997 à Hong Kong était donc un virus issu du réassortiment génétique de 3 souches aviaires, devenu hautement pathogène pour l'homme et les poulets au cours de ces différents réassortiments.

La surveillance accrue dans les marchés aux volailles vivantes a révélé que le virus H5N1/97 avait cessé de circuler chez les oiseaux vendus mais que ses précurseurs continuaient quant à eux à circuler chez les oies et les cailles. (GUAN 2000, CHIN 2002) De plus, des virus du sous-type H9N2 ont été isolés chez des porcs importés à Hong Kong, soulignant ainsi la capacité de ce sous-type viral à infecter des mammifères. (SHORTRIDGE 2003)

B. Episode de grippe en 1999.

1. Cas humains.

Au début du mois de mars 1999, deux petites filles âgées d'un et 4 ans et présentant des symptômes de grippe ont été hospitalisées à Hong Kong. Dans ces deux cas, des virus grippaux de sous-type H9N2 ont été isolés dans les échantillons nasopharyngés collectés. Chez ces 2 patientes, la grippe était modérée et auto limitative. A l'exception d'une lymphopénie chez l'une d'entre elles et d'une augmentation minime des enzymes hépatiques chez l'autre, aucun des signes sévères décrits lors de l'infection par le virus H5N1 apparu en 1997 n'a été observé chez ces 2 enfants. (PEIRIS 1999)

Ces 2 enfants avaient été hospitalisés dans des hôpitaux différents. Ils n'avaient pas récemment voyagé et vivaient dans des zones géographiques différentes à Hong Kong. Aucun lien entre ces 2 petites filles n'a pu donc être mis en évidence. L'une des 2 petites filles avait peut être été en contact avec des poulets quelques semaines avant de tomber malade.

Contrairement à l'épisode de 1997, l'infection des poulets par ce virus H9N2 ne s'est pas traduite par une morbidité ou une mortalité accrues comme cela avait été le cas avec le virus H5N1. (SUBBARAO 2000)

L'isolement en juillet et août 1998 de virus du sous-type H9N2 chez 5 patients montrant des symptômes grippaux dans la province de Guangdong en Chine n'a été rapporté qu'au début de l'année 1999. (GUO 1999)

2. Caractéristiques du virus H9N2 isolé en 1999.

Les analyses génétiques des virus isolés chez les 2 enfants malades ont montré qu'ils étaient, comme le virus H5N1 de 1997, d'origine aviaire et avaient infecté directement ces enfants, sans passer par un hôte intermédiaire. (GUAN 1999)

Le fait marquant concernant ces virus du sous-type H9N2 isolés chez l'homme est qu'ils possèdent le même lot de gènes internes que les virus du sous-type H5N1 ayant infecté 18 personnes en 1997 et causé la mort de 6 d'entre elles. (LIN 2000) Ceci suggère que ce lot particulier de gènes permet à des souches aviaires d'être transmises directement à l'homme. (GUAN 1999, SUBBARAO 2000)

La surveillance des virus grippaux, mise en place lors de l'épisode de 1997, a démontré en plus de la présence du sous-type H5N1, celle de nombreux autres sous-types dont le sous-type H9N2 étant le plus fréquemment isolé. (GUAN 1999) En 1997, aucun cas de transmission de ce virus à l'homme n'avait été rapporté. L'isolement de virus H9N2 chez des porcs à Hong Kong a fait resurgir la crainte de la transmission de ce virus du porc à l'homme. Cependant, des analyses supplémentaires ont mis en évidence des différences antigéniques telles que les porcs ne pouvaient pas, dans ce cas précis, être des hôtes intermédiaires entre les oiseaux et l'homme. (LIN 2000)

Le sous-type H9N2 est fréquemment rencontré chez de nombreuses espèces d'oiseaux, particulièrement chez les cailles, partout dans le monde et principalement en Asie depuis quelques années. (ALEXANDER 2000) La transmission de ce sous-type viral à l'homme ne s'est jamais traduite par une maladie grave. Cette transmission a certainement dû se produire ailleurs qu'en Asie mais elle n'a jamais été clairement observée. Des études plus poussées sont nécessaires pour déterminer l'extension de cette infection chez l'homme, sa source et les mécanismes de transmission du virus. Il est ainsi particulièrement important de savoir si les virus du sous-type H9N2 ont la capacité de se transmettre entre hommes et donc de s'établir dans la population humaine. (LIN 2000) De plus, un réassortiment génétique d'un virus du sous-type H9N2 avec une souche adaptée à l'homme (H1N1 ou H3N2) pourrait donner

naissance à une souche dotée de l'hémagglutinine de sous-type H9 avec des capacités de transmission propres aux virus humains, acquérant ainsi un caractère pandémique et pouvant se révéler très dangereuse pour la population humaine. (ALEXANDER 2000)

Lors de cet incident de 1999 à Hong Kong, l'abattage total des volailles n'a pas été décidé. Cependant, la surveillance renforcée des marchés ainsi que les nouvelles pratiques de vente des volailles déjà mises en place ont été poursuivies.

C. Réémergences du sous-type H5N1.

1. Incident de mai 2001 :

Le sous-type H5N1 reste une menace pour la santé humaine. La surveillance menée après son apparition en 1997 et les cas de grippe humaine en 1999 ont aussi permis de démontrer que le sous-type H9N2, présent chez de nombreuses espèces d'oiseaux, pouvait lui aussi être considéré comme pathogène pour l'homme.

La surveillance virologique des oies et des canards importés à Hong Kong a révélé que la souche isolée chez des oies de la province de Guangdong en 1996 appartenant au sous-type H5N1 restait endémique chez les oies du sud de la Chine. (WEBSTER 2002) Entre février et mai 2001, le programme de surveillance a révélé la présence de virus du sous-type H5N1 dans les marchés aux volailles à Hong Kong. De nombreux génotypes de virus de ce sous-type ont été isolés chez des poulets et d'autres espèces de volailles. Ces génotypes étaient issus de réassortiments génétiques entre un virus H5N1 isolé chez des oies et un autre virus pas encore identifié provenant d'un oiseau aquatique. (GUAN 2002) La mise en évidence de virus du sous-type H5N1 chez des poulets en apparente bonne santé indiquait que le virus H5N1 issu des oies était en train de s'adapter aux volailles comme les poulets, suggérant ainsi que de maintenir les virus H5N1 loin des marchés de Hong Kong allait devenir de plus en plus difficile. Les poulets ont cependant commencé à mourir peu de temps après. Bien qu'aucune preuve de transmission de ce virus à l'homme n'ait été rapportée, toutes les volailles des marchés de Hong Kong ont été abattues en mai 2001. Cette décision a été prise dans le but d'éliminer le sous-type H5N1 des marchés, pour ainsi éviter tout réassortiment éventuel avec des souches du sous-type H9N2 ou H6N1, et pour prévenir la réapparition d'un virus hautement pathogène comme le virus H5N1 de 1997. Cet abattage était d'autant plus

important que l'incidence des virus H9N2 et H6N1 chez les cailles ne présentant pas de symptômes était en très forte augmentation. (GUAN 2000)

Après la réouverture des marchés aux volailles, de nouvelles mesures ont été mises en place comme l'abattage une fois par mois de tous les oiseaux invendus, le nettoyage complet des bâtiments abritant ces marchés vidés pendant une journée entière et la réintroduction de nouveaux oiseaux le jour suivant. (SHORTRIDGE 2003)

2. Incident en 2002.

La prévision de la rapide adaptation du virus H5N1 aux volailles a été confirmée lors de la détection d'un nouveau génotype viral dans un marché à Hong Kong en début d'année 2002. Ces virus ont été isolés chez des poulets morts dans des marchés où le taux de mortalité était supérieur à celui observé dans des conditions normales. Plus tard, des virus du sous-type H5N1 ont aussi été isolés dans des élevages de poulets situés dans les Nouveaux Territoires. Près de 70 élevages se sont révélés infectés dans cette zone. (SHORTRIDGE 2003) La réémergence du sous-type H5N1 dans les élevages de poulets en 2002 est encore actuellement étudiée.

3. Incident en 2003.

Un enfant âgé de 9 ans, malade depuis le 9 février 2003, a été hospitalisé à Hong Kong le 12 février pour des symptômes grippaux sévères. Des analyses menées sur 2 échantillons prélevés sur ce patient ont permis de mettre en évidence un virus grippal de sous-type H5N1 identique à celui responsable de l'épisode meurtrier de 1997. L'état de l'enfant s'est amélioré au cours de l'hospitalisation et il est désormais guéri.

D'autres membres de sa famille sont eux aussi tombés malades. Le père du petit garçon, âgé de 33 ans, a montré des signes respiratoires dès le 7 février alors qu'il était dans la province chinoise de Fujian, mais est décédé le 17 février dans un hôpital à Hong Kong. Un prélèvement nasopharyngé effectué sur ce patient s'est révélé positif pour la recherche du virus H5N1. La mère du garçon, elle aussi tombée malade, s'est heureusement remise rapidement de cette affection. Un autre des enfants du couple, une petite fille de 8 ans, est décédé le 4 février dans un hôpital de la province de Fujian. Les causes de sa mort ne sont pas connues.

La famille avait effectué un voyage d'une dizaine de jours dans la province de Fujian à la fin du mois de janvier 2003.

Ce dernier incident en date ayant eu lieu à Hong Kong montre que la menace de réapparition du sous-type H5N1 est toujours bien présente. A la suite de ces 2 cas confirmés d'infection par le virus aviaire, le ministère de la santé de Hong Kong a intensifié sa surveillance concernant les virus grippaux chez les patients atteints de troubles respiratoires évocateurs de la grippe ou de pneumonie atypique. Aucun nouveau cas de grippe due au virus H5N1 n'a été détecté depuis le 27 février et aucune augmentation inhabituelle dans l'activité de la grippe n'a été observée depuis à Hong Kong. (WHO Report 19/02/2003, 20/02/2003, 27/02/2003)

TROISIEME PARTIE :

LECONS APPRISES DES EPISODES DE
GRIPPE A HONG KONG

III- Leçons apprises des différents épisodes de grippe à Hong Kong.

A. Transmission de souches aviaires à l'homme :

1- Transmission directe de virus aviaires à l'homme

L'épisode de grippe humaine de 1997 à Hong Kong a permis de démontrer que des virus grippaux d'origine aviaire pouvaient infecter directement l'homme, être responsables de troubles graves et parfois même mortels. De plus, les virus H5N1 et H9N2 responsables des épisodes de 1997 et 1999 respectivement n'ont visiblement pas eu besoin de se réassortir avec des souches humaines, ni de s'adapter d'abord chez un hôte intermédiaire comme le porc, pour être transmis à l'homme. (HORIMOTO 2001) Avant ces cas de transmission directe de virus aviaires à l'homme, les oiseaux n'étaient pas considérés comme une menace directe pour l'homme (BEARE 1991), les cas de transmission directe de virus aviaires à l'homme se résument à des cas de conjonctivites.

2- Un virus aviaire agent de la future pandémie ?

a- Une épidémiologie des pandémies différente depuis 1997

En 1997, le virus H5N1 s'est révélé hautement pathogène pour l'homme. Les différents cas humains de grippe en 1997 étaient dus à des transmissions de virus aviaires des poulets à l'homme indépendantes les unes des autres. En effet, ce virus très pathogène n'avait pas la capacité de se transmettre facilement et rapidement entre les hommes. Il n'avait pas encore acquis tous les caractères pandémiques.

A la liste des possibilités précédemment décrites pour voir apparaître un virus grippal à caractère pandémique, il faut donc rajouter depuis 1997 la transmission directe d'un virus aviaire, avec adaptation de la souche aux récepteurs des cellules humaine ou réassortiment génétique avec une souche humaine.

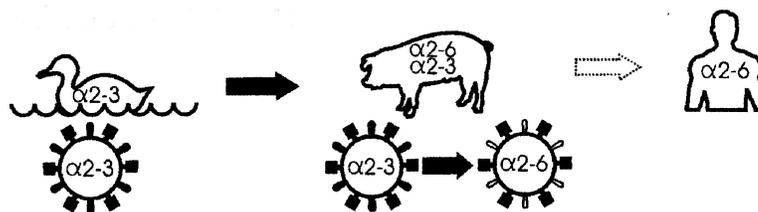
b- La prochaine pandémie

Les futures pandémies seront certainement causées par des virus aviaires possédant une hémagglutinine contre laquelle aucune protection n'existe chez l'homme. Il est impossible de savoir si l'introduction de ces virus aviaires se fera directement depuis les oiseaux ou indirectement grâce à la présence d'un hôte intermédiaire. Cependant, deux mécanismes d'apparition d'une souche pandémique semblent plus probables. (HORIMOTO 2001)

1) Rôle des porcs.

La majorité des virus aviaires se transmettent facilement aux porcs mais pas à l'homme. Les porcs, sensibles aussi aux virus humains, se révèlent être les candidats principaux pour jouer le rôle d'hôte intermédiaire, de « creuset de mélange », et servir d'étape dans la naissance d'un virus aviaire capable de se répliquer efficacement chez l'homme. (SCHOLTISSEK 1978, SCHOLTISSEK 1988) Cette hypothèse est d'ailleurs étayée par le cas de 2 enfants hollandais infectés par un virus grippal issu d'un réassortiment génétique entre une souche aviaire H1N1 et un virus humains H3N2 ayant eu lieu chez des porcs. (CLAAS 1994) De plus, les porcs peuvent aussi jouer le rôle « d'adaptateurs » des souches aviaires aux récepteurs humains. En effet, le changement de la spécificité de reconnaissance des récepteurs a été démontré pour une souche aviaire H1N1 après répllication chez le porc. (ITO 1998)

Figure 5 : Adaptation chez le porc

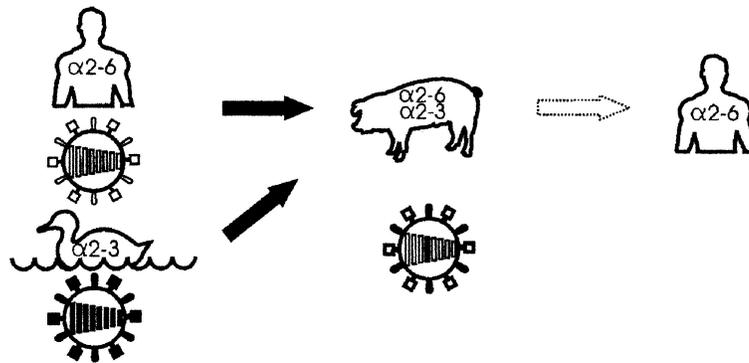


(ITO 1998)

La spécificité de reconnaissance des récepteurs cellulaires des virus grippaux peut évoluer par passage chez le porc. Ainsi, un virus aviaire, reconnaissant principalement des liens de type $\alpha 2-3$, peut après adaptation chez le porc du fait de la présence des 2 types de récepteurs à la surface des cellules trachéales, reconnaître des liens de type $\alpha 2-6$ caractéristiques des récepteurs cellulaires humains.

Il est important de remarquer qu'en ce moment, chez les porcs du sud est de la Chine, circulent la souche H9N2 d'origine aviaire et la souche H3N2 d'origine humaine. (PEIRIS 2001) La présence simultanée de ces 2 souches grippales chez le porc fournit une probabilité plus importante de réassortiment génétique et peut être d'émergence d'une souche possédant l'hémagglutinine H9 et les gènes internes de la souche H3N2 adaptés pour une répliation efficace dans les cellules humaine. (PEIRIS 2001)

Figure 6 : Réassortiment chez le porc



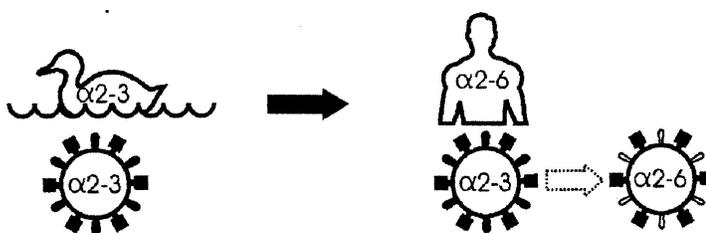
(ITO 1998)

Le schéma ci-dessus représente le réassortiment possible entre souches grippales d'origine aviaire et d'origine humaine chez le porc dans l'hypothèse où le porc jouerait le rôle de « creuset de mélange ».

2) Transmission directe depuis un oiseau.

Les événements de Hong Kong en 1997 et 1999 ont montré que le passage direct d'une souche aviaire à l'homme est possible. On sait désormais que des virus aviaires hautement ou faiblement pathogènes chez les oiseaux peuvent causer des troubles respiratoires graves chez l'homme. (SUBBARAO 2000) Heureusement, les virus de 1997 et 1999 n'étaient pas suffisamment adaptés à l'homme pour pouvoir de propager dans la population.

Figure 7 : Adaptation chez l'homme



(ITO 1998)

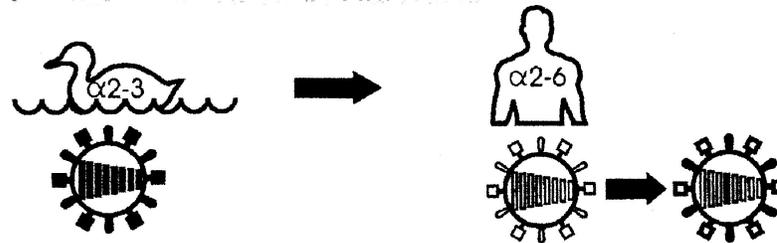
Après transmission directe d'un virus aviaire à l'homme, il est possible que celui-ci joue le rôle « d'adaptateur » comme cela a été présenté précédemment chez le porc, et qu'une souche aviaire transmise accidentellement à l'homme puisse ensuite se transmettre efficacement entre hommes.

Le concept du recyclage des sous-types viraux soutient qu'un virus du sous-type H2 sera responsable de la prochaine pandémie. L'apparition des virus H5N1 et H9N2 dans la population humaine montre le contraire. Il faut désormais reconnaître que n'importe quel sous-type grippal présent chez les oiseaux aquatiques peut potentiellement passer la barrière d'espèces, être transmis à l'homme et devenir une souche pandémique, ou du moins servir de précurseur à celle-ci.

Il est aussi possible que l'homme joue lui-même le rôle de « creuset de mélange » pour les souches grippales et soit le lieu de réassortiment entre souche aviaire et souche humaine. De ce réassortiment pourrait émerger un virus ayant de nouvelles glycoprotéines de surface et une combinaison de gènes internes lui permettant de se transmettre facilement dans la population humaine. Cette possibilité a été envisagée à Hong Kong en 1997 et a motivé la décision d'abattre tous les oiseaux des marchés et de la province de Hong Kong. (SHORTRIDGE 2003) Cet abattage a permis de soustraire la source de virus aviaires

hautement pathogènes à la population humaine de Hong Kong et d'ainsi éviter toute autre contamination. Il a aussi permis d'éviter que le nouveau virus ne se réplique chez de nombreux individus, ne s'adapte à l'homme ou ne se réassorte avec les virus humains H3N2 ou H1N1 circulant, et n'obtienne ainsi la capacité de se transmettre efficacement entre hommes.

Figure 8 : Réassortiment chez l'homme



(ITO 1998)

L'homme pourrait lui aussi jouer le rôle de « creuset de mélange » comme cela a été décrit pour le porc.

B. Des traditions à faire évoluer.

1- Les coutumes chinoises concernant les volailles.

Plusieurs facteurs épidémiologiques ont participé à l'apparition du virus H5N1 hautement pathogène dans la population humaine à Hong Kong en 1997 comme :

- L'achat de volailles vivantes pour des activités culturelles traditionnelles chinoises ainsi que la croyance en une meilleure fraîcheur des oiseaux récemment abattus.
- La très forte densité de population humaine à Hong Kong et les très nombreux marchés aux volailles vivantes à proximité des complexes résidentiels.
- Des méthodes très peu hygiéniques lors de l'abattage des oiseaux « stockés » en très grand nombre dans ces marchés.
- La proximité entre différentes espèces de volailles dans les marchés traditionnels.

Ainsi, dans de telles conditions, des virus grippaux aviaires sont facilement échangés entre les différentes espèces d'oiseaux et peuvent aussi être transmis aux personnes en contact avec ceux-ci. (TAM 2002)

2- Ce qui a changé depuis 1997.

Parmi les décisions prises à Hong Kong en 1997, outre l'abattage total des oiseaux des marchés et des élevages de la province, une transformation importante du commerce des volailles a été instaurée. Ainsi, les oiseaux aquatiques et les poulets sont maintenant vendus dans des marchés différents. Les oies et les canards, seuls oiseaux aquatiques à être désormais vendus, sont abattus séparément et vendus réfrigérés. Cette séparation des différentes espèces aviaires vendues est fortement recommandée dans tous les pays où l'on vend des oiseaux vivants sur les marchés. (WEBSTER 2002)

3- Il reste encore à faire...

Dans d'autres régions du sud de la Chine, beaucoup de personnes, des porcs, des volailles et des oiseaux aquatiques vivent en contact et toutes les espèces de volailles sont vendues dans les mêmes marchés. Ces habitudes traditionnelles n'ont pas changé depuis les épisodes de grippe à Hong Kong et malgré les recommandations sanitaires. (WEBSTER 2002)

C. Une surveillance accrue pour prévenir la prochaine pandémie

1- Pourquoi cette surveillance ?

Lors de l'épisode de grippe en 1997, la production de souches atténuées nécessaires pour la fabrication de vaccins s'est montrée très difficile. Il a fallu plus de 12 mois pour obtenir une souche utilisable pour un vaccin expérimental. (Plan de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) concernant la grippe de 1999) Ceci montre que la surveillance des oiseaux aquatiques, réservoirs naturels des virus grippaux, est primordiale pour anticiper, prévenir ou détecter le passage d'une souche au caractère pandémique à l'homme. (WEBSTER 2002) Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la maladie est cependant fondamentale pour pouvoir élaborer un système de surveillance efficace des espèces sensibles comme les poulets, les porcs, les chevaux ou encore les mammifères marins. (WEBSTER 2002)

Si l'on veut prévenir la prochaine pandémie ou la combattre efficacement, il est important de continuer la surveillance, non seulement chez l'homme, mais aussi dans les marchés aux volailles et dans les fermes environnantes, et ce partout dans le monde, afin de détecter le plus tôt possible des virus au potentiel pandémique, de pouvoir préparer des vaccins contre les 15 sous-types différents d'hémagglutinine ainsi que de stocker des médicaments antiviraux. (HATTA 2002)

2- Rôles de l'OMS et plan pour la future pandémie de grippe.

En plus de son rôle dans la collecte et l'analyse des données concernant la grippe, ainsi que de nombreuses autres maladies frappant partout dans le monde, l'OMS fournit en permanence des informations aux autorités sanitaires, aux médias et au public sur les cas recensés, les recommandations en matière de vaccination ainsi que sur les antiviraux actuellement disponibles. (Plan de l'OMS 1999) Régulièrement, l'OMS publie un plan de surveillance qui définit des degrés de réaction en période inter pandémique, durant la pandémie et après celle-ci. Réactualisé après chaque épisode grave de grippe, ce plan se divise en plusieurs phases :

- Phase 0 : aucun nouveau virus n'a été mis en évidence. Le rôle de l'OMS est alors de coordonner un programme de surveillance international pour la grippe humaine. Cette première phase est elle-même divisée en niveaux de préparation qui correspondent à des événements qui pourraient survenir durant la période inter pandémique. Le niveau 1 correspond à l'apparition d'une nouvelle souche grippale isolée chez un homme sans forcément de preuve d'une transmission efficace de ce nouveau virus ou de l'apparition d'un foyer grippal. Le niveau 2 est atteint lorsqu'une infection humaine de plus de 2 cas est confirmée mais que les capacités de transmission inter humaine de ce nouveau virus sont alors mal connues. Le niveau 3 est donc atteint lorsqu'une transmission inter humaine de ce nouveau virus grippal a été clairement prouvée, comme par exemple quand les personnes en contact avec le premier cas sont alors infectées, et lorsque l'épisode de grippe dure au moins 2 semaines dans le pays concerné.

- Phase 1 : Il s'agit de la confirmation de l'apparition d'une pandémie annoncée par l'OMS. Cette annonce est faite lorsque ce virus, possédant une hémagglutinine différente des souches épidémiques récentes, est déjà responsable de plusieurs foyers dans un même pays, qu'il a traversé les frontières et qu'il engendre de fortes morbidité et mortalité dans au moins une partie de la population.
- Phase 2 : Cette phase est atteinte lorsque des foyers et des épidémies de grippe se produisent dans différents pays et se propagent de région en région partout dans le monde.
- Phase 3 : Elle correspond à la fin de la première vague pandémique. Dans les pays initialement touchés, l'activité du virus a stoppé sa croissance, mais le virus continue à frapper dans d'autres régions.
- Phase 4 : Cette phase comprend la deuxième ou la dernière vague de la pandémie. D'après l'étude des pandémies précédentes, une deuxième vague d'activité causée par ce nouveau virus grippal apparaît 3 à 9 mois après la première dans de nombreux pays.
- Phase 5 : Elle correspond à la fin de la pandémie. L'OMS publie un rapport sur l'impact de la pandémie, évalue les leçons apprises de celle-ci qui serviront lors de la prochaine et met à jour le plan concernant les pandémies de grippe.

Ce plan a été préparé par l'OMS pour assister les autorités sanitaires et les nombreux intervenants des services de santé de chaque pays dans la réponse à donner en cas d'apparition d'une pandémie de grippe. Il souligne ainsi la complémentarité entre l'OMS et les autorités nationales. Du fait des spécificités de chaque pays ainsi que du caractère imprévisible de la grippe sous sa forme pandémique, il ne s'agit pas d'un plan « modèle ». (Plan de l'OMS)

D. Ca n'arrive pas qu'en Chine

1- Foyers de grippe aviaire aux Pays Bas et contaminations humaines

Plusieurs foyers de grippe aviaire causée par un virus hautement pathogène de sous-type H7N7 ont été rapportés dans de nombreux élevages de volailles aux Pays Bas depuis février 2003. (WHO report 24/04/2003) Selon les autorités sanitaires hollandaises, ce virus a franchi la barrière d'espèces. Il a ainsi affecté plus de 80 personnes, induisant chez elles une atteinte modérée, mais a causé la mort d'un des patients, un vétérinaire de 57 ans décédé d'un syndrome de détresse respiratoire aigu après avoir visité une ferme touchée par le virus H7N7. Ce virus a été isolé chez ce patient et aucun autre agent pathogène responsable d'atteinte respiratoire n'a été détecté. Le virus isolé était identique à celui responsable de l'épidémie de grippe dans les élevages de volailles. (SHELDON 2003)

Depuis le début de l'épidémie de grippe aviaire causée par le virus H7N7 aux Pays Bas, 83 cas d'atteinte humaine ont été confirmés. 79 patients ont présenté une conjonctivite et 13 ont été atteints d'un syndrome grippal modéré. Parmi les familles de 2 employés travaillant dans des élevages de poulets, 3 membres sont tombés malades et ont développé une affection respiratoire mineure. Ce dernier point suggère une possible transmission inter humaine de ce virus grippal. La plupart des cas de contamination humaine ont été répertoriés chez des personnes travaillant dans les élevages de volailles. (SHELDON 2003)

Les cas humains d'infection par le virus H7N7 sont les exemples les plus récents de passage de souche aviaire à l'homme depuis les événements de Hong Kong en 1997 et 1999.

Des recherches épidémiologiques parmi les personnes en contact avec le vétérinaire décédé ont été menées mais aucune n'a permis de mettre en évidence une transmission inter humaine de la forme grave de la maladie. Ces personnes ont été mises sous traitement antiviral à base d'oseltamivir (Tamiflu®). (SHELDON 2003) L'OMS en a conclu que la mort de ce patient était un cas isolé et qu'aucune transmission inter humaine efficace n'avait été détectée.

2- Décisions prises aux Pays Bas et recommandations de l’OMS.

Les animaux des élevages touchés par cette épidémie ont été abattus, comme cela avait été le cas à Hong Kong en 1997, ce qui avait permis de prévenir de nouvelles transmissions du virus H5N1 à l’homme.

Après cet épisode en Hollande, l’OMS a recommandé, concernant le sous-type H7N7 et dans les pays qui ont déjà connu des cas dus à ce virus, d’accentuer la surveillance et la recherche de ce virus aviaire chez l’homme et les espèces sensibles comme les poulets, les dindes et les porcs. De plus, les autorités nationales hollandaises ont recommandé le port de vêtements protecteurs et l’utilisation prophylactique d’oseltamivir chez les personnes travaillant en contact avec des volailles contaminées par le virus H7N7. Une campagne de vaccination contre le virus de sous-type H3 de ces personnes ainsi que de leurs familles a aussi été recommandée pour éviter les co-infections virales. (WHO report 24/04/2003, SHELDON 2003)

Les Pays Bas n’ont pas été le seul état concerné par ces foyers de grippe aviaire. De nombreux élevages de volailles ont aussi été touchés en Allemagne et en Belgique au cours de l’année 2003, sans qu’aucun cas de contamination humaine n’ait été rapporté. Là encore, les animaux des élevages infectés ont tous été abattus.

Cet épisode de grippe aviaire en Hollande avec passage d’un virus aviaire hautement pathogène à l’homme montre que la Chine n’est pas le seul pays d’où peut émerger une souche dangereuse pour l’homme. Le professeur Osterhaus, virologue au centre médical Erasmus en Hollande a insisté sur le fait que ce nouveau virus devait être regardé comme un agent pathogène sérieux pour l’homme. (SHELDON 2003)

Conclusion.

La grippe aviaire causée par des virus grippaux hautement pathogènes est une menace constante dans les élevages de volailles. Avant l'épisode de 1997 à Hong Kong, il n'y avait aucune preuve sérieuse du caractère zoonotique de la grippe. En effet, le virus H5N1 apparu en 1997 a été le premier virus purement aviaire transmis directement à l'homme. Le passage de ce virus à l'homme souligne le potentiel des souches aviaires à être responsables de foyers de grippe dévastateurs dans les zones fortement peuplées. (HORIMOTO 2001)

Le sud de la Chine est considéré comme un épicode pour la grippe car il a été le point de départ des 2 dernières pandémies. Le contact étroit entre de très fortes densités de population, des porcs, et différentes espèces d'oiseaux, crée un environnement idéal pour l'apparition de nouvelles souches grippales. L'intensification de la production de volailles partout dans le monde rend cependant possible l'apparition d'une nouvelle souche pandémique ailleurs qu'en Chine. (SHORTRIDGE 2003)

L'abondance des virus grippaux dans la nature ainsi que l'apparition du virus H5N1 à Hong Kong en 1997, 2001, 2002 et 2003, démontrent que la grippe est une zoonose qui ne pourra jamais être éradiquée. (SHORTRIDGE 2003)

La découverte en Chine en 2002 d'un nouveau Coronavirus, agent du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), met en évidence que de nouveaux agents pathogènes apparaissent en permanence et que la grippe n'est pas la seule menace pandémique qui règne actuellement sur la population humaine.

Références bibliographiques

ACHA P. N. , SZWIFRES B.

Grippe.

In : ACHA P. N. , SZWIFRES B.

Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux. 2^{ème} édition
Paris, OIE, 1989, 480-492.

ALEXANDER D. J. , BROWN I. H.

Recent zoonoses caused by influenza A viruses.

Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics), 2000, **19**(1), 197-225.

ALEXANDER D. J.

A review of avian influenza in different bird species.

Veterinary Microbiology, 2000, **74**, 3-13.

ALLAN W. H.

Uncomplicated infection with virulent strains of avian influenza viruses

In: Proceedings of the First Symposium on Avian Influenza, Carter Comp Corp, Richmond, USA,
1982, 4-7

AUSTIN D. F. , KARP S. , DWORSKY R. , *et al*

Excess leukemia in cohorts of children born following influenza epidemics.

American Journal of Epidemiology, 1975, **101**, 77-83.

BAIGENT S. J. , Mc CAULEY J. W.

Influenza type A in humans, mammals and birds: determinants of virus virulence, host-range and interspecies transmission.

Bioessays, 2003, **25**, 657-671.

BARRETT M. J. , HURWITZ E. S. , SCHONBERGER L. B. , *et al*

Changing epidemiology of Reye's syndrome in the United States.

Pediatrics, 1986, **77**, 598-602.

BAUM L. G. , PAULSON J. C

The N2 neuraminidase of human influenza virus has acquired a substrate specificity complementary to the haemagglutinin receptor specificity.

Virology, 1991, **180**, 10-15.

BEARE A. S. , WEBSTER R. G.

Replication of avian influenza viruses in humans

Archives of Virology, 1991, **119**, 37-42.

BECKER W. B.

Experimental infection of common terns with tern virus: Influenza virus A/tern/South Africa/1961.

The Journal of Hygiene, 1967, **65**, 61-65.

BERG M. , ENGLUND L. , ABUSUGRA I. A. , *et al*

Close relationship between between mink influenza (H10N4) and concomitantly circulating avian influenza viruses.

Archives of Virology, 1990, **113**, 61-71.

BISNO A. L. , GRIFFIN J. P. , VAN EPPS K. A. , *et al*

Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968-1969 epidemic.

The American Journal of Medical Science, 1971, **261**, 251-263.

BROWN I. H.

The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs.

Veterinary Microbiology, 2000, **74**, 29-46.

BROWN I. H. , ALEXANDER D. J. , CHAKRAVERTY P. , *et al*

Isolation of an influenza A virus of unusual subtype (H1N7) from pigs in England, and the subsequent experimental transmission from pig to pig.

Veterinary Microbiology, 1994, **39**, 125-134.

BROWN H. , HARRIS P. A. , McCAULEY J. W. , *et al*

Multiple genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in European pigs, resulting in the emergence of an H1N2 virus of a novel genotype.

Journal of General Virology, 1998, **79**, 2947-2955.

CAMNER P. , JARSTAND C. , PHILIPSON K.

Tracheobronchial clearance in patients with influenza.

The American Review of Respiratory Diseases, 1973, **108**, 131-135.

CAPPUCCI D. T. , JOHNSON D. C. , BRUGH M. , *et al*

Isolation of avian influenza virus (subtype H5N2) from chicken eggs during natural outbreak.

Avian Diseases, 1985, **29**, 1195-1200.

CASTRUCCI M. R. , DONATELLI I. , SIDOLI L. , *et al*

Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs

Virology, 1993, **193**, 503-506.

CHAN P. K. S.

Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997.

Clinical Infectious Diseases, 2002, **34** (suppl 2), S58-S64.

CLAAS E. C. J. , KAWAOKA Y. , DE JONG J. C. , *et al*

Infection of children with avian-human reassortant influenza virus from pigs in Europe.

Virology, 1994, **204**, 453-457.

CLAAS E. C. J. , OSTERHAUS A. D. M. E. , VAN BEEK R. *et al*.

Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus.

The Lancet, Feb 1998, **351**, 472-477.

CONNOR R. J. , KAWAOKA Y. , WEBSTER R. G. , *et al*

Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza isolates.

Virology, 1994, **205**, 17-23.

COUCEIRO J. N. , PAULSON J. C. , BAUM L. G.

Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium: the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity.

Virus Research, 1993, **29**, 155-165.

COX N. J. , SUBBARAO K.

Global epidemiology of influenza: past and present.

Annual Review of Medicine, 2000, **51**, 407-421.

DOWDLE W. R.

The 1976 experience.

The Journal of Infectious Diseases, 1997, **176**, S69-S72.

EASTERDAY B. C.

The enigma of zoonotic influenza

Proceedings of the Third Symposium on Microbiology. World Health Organisation Collaborating Centre for Collation and Evaluation of Data on Comparative Virology, Munich, 1978, 102-107

FANG R. , MIN JOU W. , HUYLEBROECK D. , *et al*

Complete structure of A/duck/Ukraine/63 influenza haemagglutinin gene: animal as progenitor of human H3 Hong Kong 1968 influenza haemagglutinin.

Cell, 1981, **25**, 315-323.

FLEWETT T. H. , HOULT J. G.

Influenzal encephalopathy and post-influenzal encephalitis.

The Lancet, 1958, ii, 11-15.

GARTEN W. , KLENK H. D.

Understanding influenza virus pathogenicity.

Trends in Microbiology, 1999, **7**, 99-100.

GETHING M. J. , BYE J. , SKEHEL J. , *et al*

Cloning and DNA sequence of double-stranded copies of haemagglutinin genes from H2 and H3 strains elucidates antigenic shift and drift in human influenza virus.

Nature, 1980, **287**, 301-306.

GERACI J. R. , St AUBIN D. J. , BARKER I. K. , *et al*:

Mass mortality of harbor seals: Pneumonia associated with influenza A virus.

Science, 1982, **215**, 1129-1131.

GERBER G. J. , FARMER W. C. , FULKERSON L. L.

Hemolytic streptococcal infection following influenza.

JAMA, 1978, **240**, 242-243.

GLEZEN W. P. , PAREDES A. , TABER L. H.

Influenza in children. Relationship to other respiratory agents.

JAMA, 1980, **243**, 1345-1349.

- GORMAN O. T. , BEAN W. J. , KAWAOKA Y. , *et al*
Evolution of influenza A virus nucleoprotein genes: implications for the origin of H1N1 human and classical swine viruses.
Journal of Virology, 1991, **65**, 3704-3714.
- GORMAN O. T. , BEAN W. J. , KAWAOKA Y. , *et al*
Evolution of the nucleoprotein gene of influenza A virus.
Journal of Virology, 1990, **64**, 1487-1497.
- GOTO H. , KAWAOKA Y.
A novel mechanism for the acquisition of virulence by human influenza A virus.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 1998, **95**, 10224-10228.
- GOURREAU J. M. , KAISER C. , VALETTE M., *et al*
Isolation of two H1N2 influenza viruses from swine in France.
Archives of Virology, 1994, **135**, 365-382.
- GREENBERG M. , JACOBZINER H. , PAKTER J. , *et al*
Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza, New York City, 1957.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1958, **76**, 897-902.
- GRIFFITHS P. D. , RONALDS C. J. , HEATH R. B.
A prospective study of influenza infections during pregnancy.
Journal of Epidemiology and Community Health, 1980, **34**, 124-128.
- GUAN Y. , SHORTRIDGE K. F. , KRAUSS S. , *et al*.
Molecular characterization of H9N2 influenza viruses: were they the donors of the “internal” genes of H5N1 viruses in Hong Kong?
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 1999, **96**, 9363-9367.
- GUAN Y. , SHORTRIDGE K. F. , KRAUSS S. , *et al*.
H9N2 influenza viruses possessing H5N1-like internal genes continue to circulate in poultry in southeastern China.
Journal of Virology, 2000, **74**, 9372-9380.
- GUAN Y. , PEIRIS J. S. M. , LIPATOV A. S. , *et al*
Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 2002, **99**, 8950-8955.

GUO Y. , WANG M. , KAWAOKA Y. , *et al*

Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China.

Virology, 1992, **188**, 245-255.

HALVORSON D. A. , KODIHALLI S. , LAUDERT E. , *et al*

Influenza in turkeys in the USA, 1987-1991

In: Proceedings of the Third International Symposium on Avian Influenza, Wisconsin, USA, 27-29 May 1992, 33-42.

HATTA M. , KAWAOKA Y.

The continued pandemic threat posed by avian influenza viruses in Hong Kong.

TRENDS in Microbiology, July 2002, **10** (7), 340-344.

HENDERSON F. W. , CLIER A. M. , SANYAL M. A. , *et al*

A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in etiologie of acute otitis media with effusion.

The New England Journal of Medicine, 1982, **306**, 1377-1383.

HINSHAW V. S. , BEAN W. J. , GERACI J. *et al*:

Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale.

Journal of Virology, 1986, **58**, 655-656.

HINSHAW V. S. , BEAN W. J. , WEBSTER R. G. *et al*:

Interspecies transmission of influenza A viruses.

Proceedings of the third International Symposium on Avian Influenza, 1992, 106-110.

HINSHAW V. S. , WEBSTER R. G. , NAEVE C. W. , *et al*

Altered tissue tropism of human-avian reassortant influenza viruses.

Virology, 1983, **128**, 260-263.

HODDER R. A. , GAYDOS J. C. , ALLEN R. G. , *et al*

Swine influenza A at Fort-Dix, New Jersey January February 1976. Extent of spread and duration of outbreak.

The Journal of Infectious Diseases, 1977, **136**, S369-S375.

HOFFMANN E. , STECH J. , LENEVA I. , *et al*

Characterization of the influenza A gene pool in avian species in southern China: Was H6N1 a derivative or a precursor of H5N1?

Journal of Virology, 2000, **74**, 6309-6315.

HORIMOTO T. , KAWAOKA Y.

Pandemic Threat posed by avian influenza A viruses.

Clinical Microbiology Reviews, 2001, **14** (1), 129-149.

HURWITZ E. S. , NELSON D. B. , DAVIS C.

National surveillance for Reye's syndrome: a five-year review.

Pediatrics, 1982, **70**, 895-900.

ITO T. , COUCEIRO J. N. S. S., KELM S. , *et al.*

Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *Journal of Virology*, Sept 1998, **72** (9), 7367-7373.

JOHNSON D. C. , MAXFIELD B.C. , MOULTHROP J. I.

Epidemiologic studies of the 1975 avian influenza outbreak in chickens in Alabama.

Avian Diseases, 1977, **20**, 422-424.

KARK J. D. , LEBIUSH M. , RANNON L.

Cigarette smoking as a risk factor for epidemic A (H1N1) influenza in young men.

The New England Journal of Medicine, 1982, 307, 1042-1046.

KAWAOKA Y. , KRAUSS S. , WEBSTER R. G.

Avian-to-human transmission of PB1 gene of influenza A viruses in 1957 and 1968 pandemics.

Journal of Virology, 1989, **63**, 4603-4608.

KIDA H. , SHORTRIDGE K. F. , WEBSTER R. G.

Origin of the haemagglutinin gene of H3N2 influenza viruses from pigs in China

Virology, 1988, **162**, 160-166.

KLENK H. D. , COX N. J. , LAMB R. A. , *et al*

Orthomyxoviridae.

In: MURPHY F. A., FAUQUET C. M. , BISHOP D. M. I. , *et al*

Virus Taxonomy : sixth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.

Wien, Springer Verlag, 1995, 293-299..

KLENK H. D., ROTT R. , ORLICH M. , *et al*

Activation of influenza A viruses by trypsin treatment.

Virology, 1975, **68**, 426-439.

KLINGBORN B. , ENGLUD L. , ROTT R. , *et al*

An avian influenza A virus killing a mammalian species-the mink.

Archives of Virology, 1985, **86**, 347-351.

KLUSKA V. , MACKU M. , MENSIK J.

Evidence for pig influenza virus antibodies in humans

Ceskoslovenska pediatrie, 1961, **16**, 408-411.

KUNDIN W. D.

Hong Kong influenza virus infection among swine during a human epidemic in Taiwan.

Nature, 1970, **228**, 857.

KUNDIN W. D. , EASTERDAY B. C.

Hong Kong influenza infection in swine: experimental and field observations.

Bulletin of the World Health Organization, 1972, **47**, 489-491.

KURTZ J. , MANVELL R. J. , BANKS J.

Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis

The Lancet, 1996, **348**, 901-902.

LAMB R. A. , KRUG R. M.

Orthomyxoviridae: The viruses and their replication.

In: FIELDS B. N. , KNIPE D. M. , HOWLEY P. M. , *et al*,

Fields Virology. Volume 1

Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996, 1353-1395.

LIN Y. P. , SHAW M. , GREGORY V., *et al*.

Avian-to-human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: relationships between H9N2 and H5N1 human isolates.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, Aug 2000, **97** (17), 9654-9658.

LOURIA D. B. , BLUMENFELD H. L. , ELLIS J. T., *et al*

Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958 : pulmonary complications of influenza.

The Journal of Clinical Investigation, 1959, **38**, 213-265.

LVOV D. K., ZDHANOV V. M. , SAZONOV A. A. *et al*:

Comparison of influenza viruses isolated from man and from whales

Bulletin of the World Health Organization, 1978, **56**, 923-930.

MAEDA T. , OHNISHI S.

Activation of influenza virus by acidic media causes hemolysis and fusion of erythrocytes
FEBS Letters, 1980, **122**, 283-287.

McFERRAN J. B. , McNULTY M. S. , HORZINEK M. C.

Orthomyxoviridae.

In: Virus infections of vertebrates. Volume 4. Virus infections of birds.

Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1993, 621p.

McKENZIE J. S. , HOUGHTON M.

Influenza infections during pregnancy: association with congenital malformations and with subsequent neoplasms in children, and potential hazards of live virus vaccines.

Bacteriological Reviews, 1974, **38**, 356-370.

MEULEMANS G.

Transmission inter espèces du virus de la grippe.

Bulletin et Mémoires de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, 1999, **154**, 263-270.

MEIJLSZENKIER J. D. , SAFRAN A. P. , HEALY J. J. , *et al*

The myositis of influenza.

Archives of Neurology, 1973, **29**, 441-443.

MOHAN R. , SAIF Y. M. , ERICKSON G. A., *et al*

Serologic and epidemiologic evidence of infection in turkeys with agent related to swine influenza virus.

Avian Diseases, 1981, **25**, 11-16.

MOUNTS A. W. , KWONG H. , IZURIETA H. S. , *et al*

Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997.

Journal of Infectious Diseases, 1999, **180**, 505-508.

MURPHY T. M.

The control and epidemiology of an influenza A outbreak in Ireland.

In: Acute Virus infection of poultry, J.B. Mc Ferran and M.S. McNulty editors, Dordrecht, Martinus Nijhoff, 1986, p23-28

MURPHY F. A., GIBBS E. P. J. , HORZINEK M. C. , STUDDERT M. J.

Orthomyxoviridae.

In: Veterinary virology. 3ème édition.

San Diego: Academic Press, 1999, 459-468

MURPHY B. R. , WEBSTER R. G.

Orthomyxoviruses.

In: FIELDS B. N. , KNIPE D. M. , HOWLEY P. M. , *et al*,

Fields Virology. Volume 1

Philadelphie: Lippincott-Raven Publishers, 1996, 1397-1445.

NAKAJIMA K. , DESSELBERGER U. , PALESE P.

Recent human influenza A (H1N1) viruses are closely related genetically to strains isolated in 1950.

Nature (London), 1978, **274**, 334-339.

NARAYAN O. , LANG G. , ROUSE S. T.

A new influenza A virus infection in turkeys : experimental susceptibility of domestic birds to virus strain ty/Ontario/7732/1966.

Archiv fur die Gesamte Virusforschung, 1969, **26**, 149-165.

NEROME K. , KANEGAE Y. , SHORTRIDGE K. F. , *et al*

Genetic analysis of porcine H3N2 viruses originating in southern China.

The journal of General Virology, 1995, **76**, 613-624.

NGUYEN-VAN-TAM J. S. , HAMPSON A. W.

The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza.

Vaccine, 2003, **21**, 1762-1768.

OUCHI A. , NEROME K. , KANEGAE Y. , *et al*

Large outbreak of swine influenza in southern Japan caused by reassortant (H1N2) influenza viruses: its epizootic background and characterization of the causative viruses.

Journal of General Virology, 1996, **77**, 1751-1759.

OXFORD J. S.

Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology.

Reviews in Medical Virology, 2000, **10**, 119-133.

- PALESE P. , GARCIA-SASTRE A.
Influenza vaccines : past and future.
The Journal of Clinical Investigation, 2002, **110**, 9-13
- PENSAERT M. , OTTIS K. , VANDEPUTTE J. , *et al*
Evidence for the natural transmission of influenza A virus from wild ducks to swine and its potential importance for man.
Bulletin of the World Health Organization, 1981, **59**, 75-78.
- PEIRIS J. S. M. , GUAN Y. , MARKWELL D. , *et al*.
Cocirculation of avian H9N2 and contemporary “human” H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment?
Journal of Virology, Oct 2001, **75** (20), 9679-9686.
- PEIRIS M. , YUEN K. Y. , LEUNG C. W. , *et al*.
Human infection with influenza H9N2.
The Lancet, Sept 1999, **354**, 916-917.
- REID A. H. , FANNING T. G. , HULTIN J. V. , *et al*
Origin and evolution of the “spanish” influenza virus haemagglutinin gene.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 1999, **96**, 1651-1656.
- REINA J.
Factores de virulencia y patogenicidad en las cepas gripales (virus influenza tipo A) aviares y humanas.
Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2002, **20** (7), 346-353.
- ROBERTS D. H. , CARTWRIGHT S. F. , WIBBERLEY G.
Outbreaks of classical swine influenza in pigs in England in 1986.
The Veterinary Record, 1987, **121**, 53-55.
- ROBERTSON L. , CALEY J. P. , MOORE J.
Importance of Staphylococcus aureus in pneumonia in 1957 epidemic of influenza A.
The Lancet, 1958, ii, 233-236.
- ROTA P. A. , ROCHA E. P. , HARMON M. W. , *et al*
Laboratory characterization of a swine influenza virus isolated from a fatal case of human influenza.
Journal of Clinical Microbiology, 1989, **27**, 1413-1416.

SCHAFER J. R. , KAWAOKA Y. , BEAN W. J. , *et al*

Origin of the pandemic 1957 H2 influenza A virus and the persistence of its possible progenitors in the avian reservoir.

Virology, 1993, **194**, 781-788.

SCHEILBAUER H. , REINACHER M. , TASHIRO M. , ROTT R.

Interactions between bacteria and influenza A virus in the development of influenza pneumonia.

The Journal of Infectious Diseases, 1992, **166**, 783-791.

SHELDON T.

Vet dies from pneumonia in avian flu case.

BMJ, 2003, **326**, 952.

SCHNURRENBERGER P. R. , WOODS G. T., MARTIN R. J.

Serologic evidence of human infection with swine influenza virus.

The American Review of Respiratory Disease, 1970, **102**, 356-361.

SCHOLTISSEK C. , BURGER H. , BACHMANN P. A , et HANNOUN C.

Genetic relatedness of haemagglutinins of the H1 subtype of influenza A viruses isolated from swine and birds

Virology, 1983, **129**, 521-523.

SCHOLTISSEK C. et NAYLOR E.

Fish farming and influenza pandemics.

Nature (London), 1988, **331**, 215.

SCHOLTISSEK C. , ROHDE W. , VON HOYNINGEN V. , et ROTT R.

On the origin of the human influenza virus subtype H2N2 and H3N2.

Virology, 1978, **87**, 13-20.

SCHULTZ U. , FITCH W. M. , LUDWIG S. , *et al*

Evolution of pig influenza viruses.

Virology, 1991, **183**, 61-73.

SCHWARTZMANN S. W. , ADLER J. L. , SULLIVAN R. J. , *et al*

Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic in 1968-1969. Experience in city-county hospital.

Archives of Internal Medicine, 1971, **127**, 1037-1041.

SEIDAH N. G. , CHRETIEN M.

Eukariotic protein processing: Endoproteolysis of precursor proteins.

Current Opinion in Biotechnology, 1997, **8**, 602-607.

SHOHAM D.

Biotic-abiotic mechanisms for long-term preservation and re-emergence of influenza type A virus genes.

Progress in Medical Virology, 1993, **40**, 178-192.

SHORTRIDGE K. F.

Pandemic influenza: a zoonosis.

Seminars in Respiratory Infections, 1992, **7**, 11-15.

SHORTRIDGE K. F.

Poultry and the influenza H5N1 outbreak in Hong Kong, 1997: abridged chronology and virus isolation.

Vaccine, 1999, **17**, S26-S29.

SHORTRIDGE K. F. , PEIRIS, J. S. M. , GUAN Y.

The next influenza pandemic: lessons from Hong Kong.

Journal of Applied Microbiology, 2003, **94**, S70-S79.

SHORTRIDGE K. F. , ZHOU N. N. , GUAN Y. , *et al*

Characterization of avian H5N1 influenza from poultry in Hong Kong.

Virology, 1998, **252**, 331-342.

SIMON N. M. , ROVNER R. N. , BERLIN B. S.

Acute myoglobinuria associated with type A2 (Hong Kong) influenza.

JAMA, 1970, **212**, 1704-1705.

STEINHAUER D. A.

Role of haemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus.

Virology, 1999, **258**, 1-20.

STIENEKE-GROBER A. M. , VEY M. , ANGLIKER H, *et al*

Influenza virus haemagglutinin with multibasic cleavage site is activated by furin, a subtilisin-like endoprotease.

EMBO Journal, 1992, **11**, 2407-2414.

SUBBARAO K., KLIMOV A. , KATZ J. , *et al*

Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with fatal respiratory illness.

Science, 1998, **279**, 393-396.

SUBBARAO K. , KATZ J.

Avian influenza viruses infecting humans.

Cellular and Molecular Life Science, 2000, **57**, 1770-1784.

SUGIMURA T. , YONEMOCHI H., OGAWA T. , *et al*

Isolation of a recombinant influenza virus(Hsw1N2) from swine in Japan.

Archives of Virology, 1980, **66**, 271-274.

SWEET C. , SMITH H.

Pathogenicity of influenza virus

Microbiological reviews, 1980, **44**, 303-330.

TAM J. S.

Influenza A (H5N1) in Hong Kong: an overview

Vaccine, **20**, S77-S81.

TASHIRO M. , CIBOROWSKY P. , REINACHER M. , *et al*

Synergistic role of staphylococcal proteases in the induction of influenza virus pathogenicity.

Virology, 1987, **157**, 421-430.

TAUBENBERGER J. K. , REID A. H. , KRAFFT A. E. , *et al*

Initial genetic characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus.

Science, 1997, **275**, 1793-1796.

TAYLOR H. R. , TURNER A. J.

A case report of fowl plague keratoconjunctivitis.

The British Journal of Ophthalmology, 1977, **61**, 86-88.

TOLLIS M. , DI TRANI L.

Recent developments in avian influenza research : epidemiology and immunoprophylaxis.

The Veterinary Journal, 2002, **164**, 202-215.

WALSH J. J. , DIETLEIN L. F. , LOW F. N. , *et al*

Bronchotracheal response in human influenza

Archives of Internal Medicine, 1961, **108**, 376-388.

WEBSTER R. G.

Influenza: an emerging disease.

Emerging Infectious Diseases, July-Sept 1998, **4** (3), 436-441.

WEBSTER R. G.

The importance of animal influenza for human disease.

Vaccine, May 2002, **20**, S16-S20.

WEBSTER R. G. , BEAN W. J. , GORMAN O. T. , *et al*

Evolution and ecology of influenza A viruses.

Microbiological Reviews, 1992, **56**, 152-179.

WEBSTER R. G. , GUAN Y. , PEIRIS M. , *et al*

Characterization of H5N1 influenza viruses that continue to circulate in geese in southeastern China.

Journal of virology, 2002, **76**, 118-126.

WEBSTER R. G. , SHARP G. S. , CLAAS E. C. J.

Interspecies transmission of influenza viruses.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1995, **152**, S25-S30.

WEBSTER R. G. , YAKHANO M. , HINSHAW V. S. , *et al*

Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks.

Virology, 1978, **84**, 268-278.

WILEY D. C., SKEHEL J. J.

The structure and function of the haemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus

Annual Review of Biochemistry, 1987, **56**, 365-394.

WINTERBAUER R. H. , LUDWIG W. R. , HAMMAR S. P.

Clinical course, management, and long-term sequelae of respiratory failure due to influenza viral pneumonia.

Johns Hopkins Medicine, 1977, **141**, 148-155.

XU X., SUBBARAO K. , COX N. , *et al*

Genetic characterization of the pathogenic influenza A/goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus : Similarity of its haemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from 1997 outbreaks in Hong Kong. *Virology*, 1999, **261**, 15-19.

YASUDA J. , SHORTRIDGE K. F. , SHIMIZU Y. , *et al*

Molecular evidence for a role of domestic ducks in the introduction of avian H3 influenza viruses to pigs in Southern China, where the A/Hong Kong/68 (H3N2) strain emerged. *Journal of General Virology*, 1991, **72**, 2007-2010.

YUEN K. Y. , CHAN P. S. , PEIRIS D. C. , *et al*

Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *The Lancet*, 1998, **351**, 467-471.

ZAMBON M. C.

The pathogenesis of influenza in humans. *Reviews in Medical Virology*, 2001, **11**, 227-241.

ZAMKOFF K. , ROSEN N.

Influenza and myoglobinuria in brothers. *Neurology*, 1979, **29**, 340-345.

Références électroniques

<http://www.kuleuven.ac.be/regamvr/pictures/Influenza9.jpg>

<http://people.cornellcollege.edu/jcardon/courses/viruses/images/fluAstruc.jpg>

<http://people.cornellcollege.edu/jcardon/courses/viruses/images/fluAcycle.jpg>

Plan de l'OMS de 1999 :

<http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/en/whocdscsredc991.pdf>

WHO report du 19/02/2003 : http://www.who.int/csr/don/2003_2_19/en/

WHO report du 20/02/2003: http://www.who.int/csr/don/2003_2_20/en/

WHO report du 27/02/2003: http://www.who.int/csr/don/2003_02_27a/en/

WHO report du 24/04/2003: http://www.who.int/csr/don/2003_04_24/en/

