

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE JJEL
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE



MB.07/07

01
02

MEMOIRE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE FIN DES ETUDES SUPERIEURES
EN BIOLOGIE

OPTION : MICROBIOLOGIE



THEME

LA GRIPPE AVIAIRE



Membres du jury :

Examinateur: Mr IDOUI T
Encadreur : M^{lle} MEHIBEL Mounia

Présenté par :

BOUCHAKOUR Nedjwa
BOUNNECHE Noura
BOUDJEDIR Nawel

Promotion : juillet 2007

دعاء

يا رب لا تدعني أصاب بالغرور إذا نجحت. و لا أصاب باليأس إذا
فشلت بل ذكرني بأن الفشل هو التجارب التي تسبق النجاح. يا رب
علمني أن التسامح هو أكبر مراتب القوة وأن حب الانتقام هو أول
مظاهر الضعف يا رب إذا جردتني من المال

اترك لي الأهل وإذا جردتني من النجاح اترك لي قوة العناد
حتى أتغلب على الفشل وإذا جردتني من نعمة الصحة اترك لي
نعمة الإيمان يا رب إذا أساء إلي الناس اعطني شجاعة الاحتذار
وإذا أساء إلي الناس اعطني شجاعة العفو يا رب إذا نسيتك فلا
تنساني.

REMERCIEMENTS

nous remercions en premier lieu DIEU le tout puissant qui nous a donné la bonne foi et le courage pour accomplir ce modeste travail ainsi que nos parents

L'aboutissement à la réalisation d'un travail et le fruit de toutes les années de formation, c'est donc à tous nos enseignants que nous voudrions d'abord exprimer nos respects et nos gratitude.

Nos sincères remerciements d'abord à nos encadreur « MEHIBEL MOUNIA » qui a suivi l'évolution de nos travaux, surtout, pour son aide précieuse, nous tenons à lui exprimer nos profonde gratitude et reconnaissance et nous lui dis encore "merci beaucoup".

Nous tenons à remercier également nos jury maîtres assistant au université de Jijel faculté des sciences département de biologie moléculaire et cellulaire Mr" IDOUI T" pour avoir accepté de jury ce mémoire.

J'adresse nos vifs remerciements nos amies pour leurs encouragements chacune de son nom.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Introduction | 1 |
| I) La grippe aviaire (Influenza A) | 3 |
| | 3 |
| I-1) Définition | 3 |
| I-2) Types de la grippe | 3 |
| I-2-1) Grippe pandémique | 4 |
| I-2-2) Grippe saisonnière | 4 |
| I-2-3) Grippe aviaire | 4 |
| I-3) Virulence | 5 |
| I-4) Epidémiologie | 5 |
| I-5) Mécanisme de diffusion | 6 |
| I-6) Mode d'infection | 6 |
| I-6-1) Chez les oiseaux | 6 |
| I-6-2) Chez l'homme | 7 |
| I-7) Mode de transmission | 7 |
| I-7-1) Transmission du virus A/H5N1 inter animaux | 7 |
| I-7-2) Transmission du virus des mammifères à l'homme | 7 |
| I-7-3) Transmission du virus des oiseaux à l'homme | 8 |
| I-8) Symptômes | 8 |
| I-8-1) Chez les oiseaux | 9 |
| I-8-2) Chez l'homme | |
| II) Virus de la grippe aviaire | 11 |
| II-1) Les virus | 11 |
| II-2) Histoire, signification et classification de virus | 11 |
| II-2-1) Histoire de H5N1 | 11 |
| II-2-2) Classification de H5N1 | 12 |
| II-2-3) Caractéristique de virus H5N1 | 12 |
| II-3) Aspects généraux de virus de la grippe | 13 |
| II-4) Types, sous-types et contraintes de grippe | 13 |
| II-4-1) Grippe de type A et ses sous-types | 14 |
| a) Grippe A H5 | 14 |
| b) Grippe A H7 | 14 |
| c) Grippe A H9 | 14 |
| d) Grippe contraintes | 15 |
| II-4-2) Grippe de type B | 15 |
| II-4-3) Grippe de type C | 15 |
| II-5) Différences entre les virus humains et aviaire | |
| II-6) différences entre les virus de la grippe aviaire faiblement pathogène et fortement pathogène | 15 16 |
| II-7) Génome de virus de la grippe et ses protéines | 16 |
| II-7-1) Hémagglutinine (Ha) | 16 |
| II-7-2) Neuraminidase (Na) | 17 |
| II-7-3) Protéines de la matrice (M1) et de la membrane (M2) | 17 |
| II-8) Dérive et décalage antigéniques | 18 |
| II- 9) Propagation et réplication de génome de virus de l'influenza A | |

| | |
|---|----|
| III) Diagnostic, prévention et traitement | 22 |
| III-1) Diagnostic | 22 |
| III-1-1) Diagnostic clinique différentiel | 22 |
| III-1-2) Diagnostic de laboratoire | 22 |
| III-1-3) Diagnostic biologique | 22 |
| III-2) Prévention | 24 |
| III-2-1) Vaccination | 24 |
| III-2-2) Chimio prophylaxie | 24 |
| III-2-3) Mesures d'hygiène | 24 |
| III-3) Traitements contre la grippe aviaire | 25 |
| III-3-1) Traitement étiologique | 25 |
| III-3-2) Traitement symptomatique | 25 |
| Discussion | 29 |
| Conclusion | 31 |
| Références bibliographiques | 33 |

Liste des abriviations

| | |
|--------|--|
| ADN | : Acide désoxyribonucleique |
| APC | : Antigen presenting cell |
| ARN | : Acide ribonucleique |
| CPE | : Cytopatogenic effect |
| cARN | : ARN complémentaire |
| ELISA | : Enzyme-linked immunosobent assay |
| Ha | : Hémagglutinines |
| HP | : Hautement pathogène |
| IA | : Influenza aviaire |
| IAHP | : Influenza Aviaire Hautement Pathogène |
| IAFP | : Influenza Aviaire faiblement pathogène |
| Ig | : Immunoglobuline |
| M1 | : Protéine de la matrice |
| M2 | : Protéine de la membrane |
| MDCK | : Madin-Darby Canine Kidney |
| mRNA | : ARN massager |
| Na | : Neuraminidase |
| NLS | : Signal de localisation nucléaire |
| NP | : Nucléoprotéine |
| NPC | : Pore de complexe nucléaire |
| NS1 | : Non structural 1 |
| NS2 | : Non structural 2 |
| PA | : Protéine polymérase A |
| PB1 | : Protéine polymérase 1 |
| PB2 | : Protéine polymérase 2 |
| PBS | : Phosphate buffred saline |
| RNP | : Ribonucléoprotéine |
| RT-PCR | : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction |
| ssRNA | : ARN négativement segmentés |
| TIV | : Vaccin trivalent inactivé |
| vRNA | : ARN viral |
| vRNP | : Ribonucléoprotéine viral |
| DIVA | : differentiating Infected from Vaccinated Animals |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure1 : Carte mondiale des pays touchés par le virus H5N1 | 6 |
| Figure2 : Les différents types de la transmission des virus grippaux | 8 |
| Figure3 : Virus influenza et le gène segment | 13 |
| Figure4 : Transformation par mutation ou réassortiment du virus H5N1 | 18 |
| Figure5 : Le cycle de propagation du virus influenza | 20 |

Introduction

Introduction:

La menace d'une pandémie humaine de l'influenza a considérablement augmenté par l'excédent de l'apparition de plusieurs virus de la grippe aviaires fortement virulents, notamment les virus H5N1, qui ont infecté les être humains dans plusieurs pays asiatiques et européens. Les pandémies précédentes de l'influenza sont arrivées avec peu ou pas d'avertissement, mais la circulation répandue courante des virus H5N1 parmi les populations aviaires, et leur potentiel pour la transmission accrue aux humains et d'autres espèces mammifères, peut nous avoir une occasion de se préparer à la prochaine menace de la pandémie. L'actualité sanitaire mondiale est dominée par la diffusion, et l'émergence de la grippe aviaire. Cette émergence entraîne un nombre de cas important et une mortalité élevée.

Cette maladie (la grippe Aviaire) se caractérise par une apparition brutale, une évolution rapide, de graves symptômes, une mortalité élevée, et des conséquences économiques importantes (mort et/ou battage de plus de 100 millions de volailles). Ce qui justifie le cri d'alarme de l'OMS face au risque d'une pandémie de l'influenza, cette dernière a activé son plan de préparation, et placé ses équipes en état d'alerte

Dans cette étude, nous démontrons que le virus de la grippe aviaire A (H5N1) peuvent franchissent la barrière inter espèce, ainsi qu'ils pouvait évoluer génétiquement et rapidement, de se fait il existe un danger potentiel pour que le virus s'adapte à l'homme, et se transmettre facilement de personne à personne, donc il s'agit d'une grave menace pour la santé humaine.



Grippe aviaire

I) La grippe aviaire (Influenza A)

I-1) Définition de la grippe aviaire

La grippe, généralement, est une maladie infectieuse des oiseaux et des mammifères, provoqués par des virus en ARN de la famille Orthomyxoviridae (les virus de l'influenza). Chez l'homme, les symptômes communs de l'infection de la grippe sont fièvre, gorge endolorie, douleurs des muscles, mal de tête grave, toux, faiblesse, et fatigue. (Manual, 1986) Dans des cas plus sérieux, la grippe cause la pneumonie, qui peut être mortelle, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. Parfois confus avec le froid commun, la grippe est une maladie beaucoup plus grave et est provoquée par un type différent de virus (Eccles, 2005). Typiquement, la grippe est transmise des mammifères infectés par l'air, par des toux ou des éternuements, créant des aérosols contenant le virus, et des oiseaux infectés par leurs crottes. La grippe peut également être transmise par la salive, les sécrétions nasales, les résidus et le sang. Les infections se produisent par le contact avec ces fluides corporels, ou avec les surfaces souillées. Les virus de l'influenza peuvent rester infectieux pour environ une semaine à température ambiante (du corps humain), et plus de 30 jours à 0°C, et indéfiniment aux températures très basses. La plupart des contraintes de l'influenza peuvent être inactivées facilement par les désinfectants et les détergents (Suarez, 2003 ; Herald, 2006).

La grippe écarte autour du monde dans des épidémies saisonnières, tuant des millions de personnes pendant des années de pandémie, et des centaines de milliers en années de non pandémie. Trois pandémies de l'influenza se sont produites au 20^{ème} siècle, et ont tué des dizaines de millions de personnes, avec chacune de ces pandémies provoquées par l'aspect d'une nouvelle contrainte du virus chez l'homme. Souvent, ces nouvelles contraintes résultent ; de la diffusion d'un virus de grippe existant aux humains à d'autres espèces animales. Depuis qu'il a tué des centaines des être humains en Asie dans les années 90, une contrainte aviaire mortelle de H5N1a posé le plus grand risque pour une nouvelle pandémie de la grippe ; cependant, ce virus n'a pas subi une mutation pour écarter facilement entre les personnes(WHO, 2006).

I-2) Types de la grippe

I-2-1) Grippe pandémique

Epidémiologie dérive du mot épidémique (en grec =sur la population). Une maladie épidémique est celle qui s'abat brusquement sur la population (cause externe) ; elle est dite endémique (en grec = dans la population) au contraire lorsqu'elle est inhérente la population. Par extension, les maladies épidémiques qui se manifestent soudaines sous forme aiguës dans une zone géographique, dans un pays ou même lorsqu'elles atteignent de nombreux pays et même des continents ont parle de la pandémies (Leclers, 1989).

Les pandémies se caractérisent par une maladie grave et une surmortalité aux ages extrêmes de la vie (enfants en bas age et personnes âgées et chez les malades atteints une maladie chronique). Les pandémies apparaissent et évoluent de façon aussi imprévisible que les virus qui les causent, au siècle passé, la mortalité, la gravité des maladies et leur propagation était très variable. Les caractéristiques spécifiques d'une grippe pandémique sont les suivants :

-Le nouveau virus, contre le quel la population n'a aucune résistance, est agressif et se transmet facilement d'un individu à un autre, à l'échelle d'une continent ou du monde,

avec pour résultat, un plus grand nombre de malade et de morts, une telle situation de pandémie n'existe pas à l'heure actuelle (Lee, 2004).

I-2-2) Grippe saisonnière

Est une maladie humaine que l'on peut prévenir par un vaccin. Tout le monde connaît cette maladie, et une partie de la population en souffre durant l'hiver. Etant donné que cette maladie peut être mortelle pour les plus faibles d'entre nous, à savoir les personnes âgées et les personnes fragilisées par une maladie chronique. On insiste pour que ces personnes soient vaccinées en priorité (Perdueml et Swynede, 2005).

I-2-3) Grippe aviaire

La grippe aviaire est une maladie infectieuse, elle se transmet par la voie respiratoire (Champredon, 2006). Cette infection provoquée par des virus grippaux de type A, et en particulier les sous-types H5, H7 et H9. Elle peut toucher presque toutes les espèces d'oiseaux, sauvages ou domestique, et généralement asymptomatique chez les oiseaux sauvages, mais peut devenir fortement contagieuse ; et entraîner une mortalité extrêmement élevée dans les élevages industriels de poulets et de dindes, d'où le nom peste aviaire. Le virus influenza aviaire peut parfois infecter d'autres espèces animales comme le porc, et d'autres mammifères (Vanderwerf, 2006). Cette maladie était considérée comme spécifique aux volailles, et n'était pas classée parmi les zoonoses, malgré quelques cas suspects de la transmission dans la littérature. L'émergence de l'épizootie aviaire due au virus H5N1 à la fin de l'année 2003 en Asie, s'est accompagnée de contaminations humaines exceptionnelles. Ces atteintes humaines survenant juste après l'épisode dramatique du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), ayant tué près de 800 personnes, depuis plusieurs années, une nouvelle pandémie de la grippe humaine. L'amalgamé était alors facile de considérer que seul le virus influenza H5N1 serait le responsable de cette future pandémie (Munster, 2005).

I-3) Virulence

La virulence, est un aspect lié à la capacité de multiplication d'un agent infectieux chez son hôte. Dans le cas des virus grippaux, humains en particulier, la base génétique de la virulence est largement inconnue malgré le besoin qui existe de la connaître. Des analyses génétiques ayant recours aux réassortiments de gènes issus de virus virulents et de virus avirulents ont identifié des marqueurs sur un certain nombre de gènes. L'agrégation des résultats indique que tous les gènes peuvent être impliqués, bien que l'hémagglutinine virale ne soit pas le seul support moléculaire de la virulence, elle constitue un déterminant majeur de la virulence. Ce rôle dans la virulence a été prouvé par des approches génétiques inverses. En effet, outre sa propriété d'attachement au récepteur cellulaire, l'hémagglutinine commande aussi la pénétration du virus dans la cellule. Pour que cette fonction soit effective, l'hémagglutinine doit être clivée par des protéases cellulaires, sinon les virions produits ne sont pas infectieux et le cycle viral s'arrête (perdue, 1995).

I-4) Épidémiologie

La grippe, en générale, peut causé des maladies endémiques et épidémiques. Dans les hémisphères nordiques et méridionaux, la maladie est en grande partie vue pendant les mois d'hiver. Chaque année, la grippe se produit dans des manifestations distinctes de sévérité variable, mais par fois, la maladie peuvent être relativement insignifiantes, mais ont des conséquences principales. Ce modèle épidémiologique reflète les changements antigéniques subis par les glycoprotéines d'enveloppe, l'hémagglutinine et la neuraminidase, et la susceptibilité suivante de la population. Les facteurs qui déterminent l'ampleur et la sévérité des manifestations ne sont pas entièrement comprises, mais sont déterminés en partie par la prédominance des anticorps de virus circulant, et la virulence intrinsèque du virus (par exemple, efficacité de transmission, la capacité de causer des infections symptomatiques etc.). Une manifestation de virus de la grippe A commence, typiquement et abruptement, dans une période de 2 ou 3 semaines, et dure pendant 2 ou 3 mois. Dans la plupart des manifestations, une augmentation d'une maladie respiratoire fébrile chez les enfants, suivis d'une augmentation de la maladies chez les adultes ; est l'indicatrice le plus tôt de l'activité de la grippe. Pendant la plupart des manifestations, le taux d'attaque est entre 10-20% de la population susceptible, mais peut excéder 50% pendant les pandémies. Les manifestations provoquées par le virus de la grippe B sont généralement moins étendues, et associées à la maladie moins grave, mais la grippe B peut encore être mortelle (Kensil, 1996).

I-5) Mécanisme de diffusion

Les virus H5N1 fortement pathogènes ont-ils été transférés à l'intérieur et entre les pays par les personnes, les volailles, ou les vomites ? Dans les manifestations de l'infection fortement pathogène H5 et H7 dans les pays multiples. La diffusion était directement attribuable aux humains, la manière principale que le virus de l'influenza est étendu chez les volailles est due par le déplacement des volailles et les produits de ces derniers, l'établissement de bonnes mesures de biosécurité aux fermes de volailles est donc une défense importante. D'une source simple, les marchés des volailles, sont une amplification et un réservoir de l'infection, et jouent probablement un rôle dans l'entretien et la diffusion du virus dans les régions. Cependant, un certain nombre d'autres facteurs, uniques aux pays asiatiques affectés, rendent la commande difficile. Les animaux de combat, sont des possessions estimées, et sont souvent transporté de longues distances, ces derniers, peuvent également jouer un rôle dans la propagation de l'infection et par transmission aux humains (Kung, 2003).



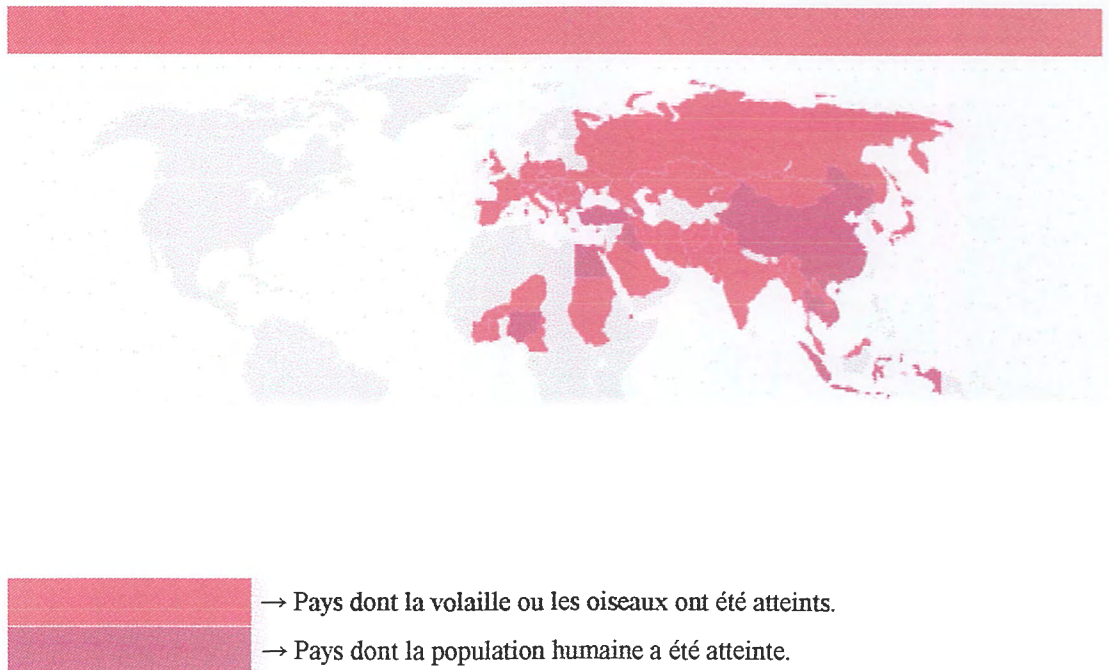


Figure 1 : Carte mondiale des pays touchés par le virus H5N1(Kung, 2003).

I-6) Mode d'infection

I-6-1) Chez les oiseaux

Les oiseaux infectés sécrètent le virus principalement par les fientes, mais aussi en phase finale, par toutes les autres sécrétions (salive, sécrétions nasales). D'autres oiseaux, peuvent contracter le virus par contact direct avec ces excréments, ou quand ils entrent en contact avec les surfaces souillées par ces matériaux. Les oiseaux migrateurs étant parmi les nombreux porteurs possibles du virus H5N1, cela explique l'extension actuelle des régions du monde atteintes. Les émergences passées de la grippe aviaire ont eu souvent pour origine des conditions de promiscuité dans les régions densément habitées de l'est et du sud-est asiatique. Dans ces conditions, un virus peut muter sous une autre forme, infectant plus facilement les êtres humains (Kuiken, 2004).

I-6-2) Chez l'homme

Actuellement, l'infection interhumaine du virus A/H5N1 reste un événement rare (Boston 2005), ce virus, est resté peu contagieux pour les humains, mais la promiscuité des humains avec les poulets vivants, les porcs, et d'autres animaux dans certaines fermes ou marchés, continue à favoriser les échanges de matériel génétiques entre le virus H5N1 et d'autres souches virales, affectant facilement les humains ou les porcs. Le chat domestiques et le chien, pourrait être des vecteurs possibles d'infection aux souches H5N1 de la grippe aviaire (Kuiken, 2004).

I-7) Modes de transmission

I-7-1) Transmission du virus A/H5N1 inter animaux

La transmission directe est efficace pour la contamination entre les oiseaux, elle est également efficace vers d'autres espèces animales. On sait depuis 1995, au moins, que les fientes des oiseaux sont, probablement, la 1^{ère} source de contamination, elles contiennent jusqu'à 10^7 particules virales infectieuses par gramme. La consommation de volaille crue, par des félidés, peut infecter ces animaux. Des cas de transmission de félin à félin ont été constatés, probablement, par ingestion ou inhalation de rejets pharyngés, ou de particules lorsque les animaux se lèchent au dessous des pattes, soit par inhalation du virion, ou par inhalation ou ingestion de rejet gastro-intestinaux via la nourriture qu'ils se partagent ou se disputent. La transmission par voie salivaire est hautement probable (Alexander, 1995).

I-7-2) Transmission du virus des mammifères à l'homme

Même si les virus de la grippe A sont, avant tout, des virus aviaires, ils infectent aussi plusieurs espèces de mammifères, dont certaines sont terrestres, comme le cheval et le porc, et d'autres sont marines, Comme les baleines et les dauphins parmi les *Cétacés*, et les phoques parmi les *Pinnipèdes* (Scholtissek, 1994; Webster, 1995). Il circule actuellement trois sous types principaux de virus chez le porc dans le monde : H1N1, H3N2, et H1N2. Ces virus circulent dans l'espèce porcine de manière « indépendante » de d'autres espèces animales, et sont entretenus dans cette espèce (Reid, 1999; Schultz, 1991; Taubenberger, 1997). Le porc est donc probablement le creuset, à savoir l'hôte intermédiaire, où s'opèrent les réassortiments entre les virus d'origines humaine et animales. Au-delà de l'auto saisine, qui s'intéresse de façon limitée au risque de transmission à l'homme des virus aviaires, il conviendrait donc d'avoir le même type de réflexion pour les virus influenza susceptibles d'être transmis à l'homme par contact avec l'espèce porcine. En effet, ces virus, du fait des possibilités de réassortiment génétique, survenant chez le porc entre les virus aviaires porcins et humains, pourraient présenter une probabilité d'adaptation à l'homme bien supérieure à celle des virus d'origine strictement aviaire. En dépit de cette circulation de virus grippaux dans l'espèce équine, aucun cas de transmission de virus d'influenza de type A du cheval à l'homme n'a été documenté à ce jour (Guo, 1992).

I-7-3) Transmission du virus des oiseaux à l'homme

Contrairement au porc qui peut être infecté directement par des virus aviaires de façon naturelle (Scholtissek, 1983), ou expérimentale, la contamination de l'homme par les virus aviaires, avec apparition d'un syndrome grippal, n'a que très rarement été démontrée, l'exemple le plus éclatant étant l'épisode dit de la "*Grippe du poulet*" qui s'est déroulé à Hong Kong en 1997, et qui n'a heureusement pas été le prélude à une pandémie. En dehors de la genèse des pandémies du 20^{ème} siècle, seuls quelques rares exemples documentés de transmission des oiseaux à l'homme ont été publiés (Gourreau, 1980).



Figure 2 : Différents types de la transmission des virus grippaux.

I-8) Symptômes

Les symptômes commencent de 24 à 48 heures après l'infection, et peuvent commencer soudainement. Les frissons ou une sensation fraîche sont les premières indications de la grippe. La fièvre est commune pendant les premiers jours, et la température peut atteindre 38 °C à 39 °C (Manual, 1986).

Les symptômes de la grippe peuvent inclure :

- Maux, particulièrement joints et gorge de corps.
- Toux et éternuement.
- Froideur et fièvre extrêmes
- Fatigue et maux de tête
- Yeux d'arrosage irrités
- Congestion nasale
- Nausée et vomissement
- Yeux, peau (particulièrement visage), bouche, gorge et nez rouge (Eccles, 2005).

I-8-1) Chez les oiseaux

Les symptômes apparaissent après un temps d'incubation variant de quelques heures à 14 jours, selon la souche virale et l'espèce atteinte. Ils seront très différents selon le pathotype du virus influenza (IAFP ou IAHP). Les infections dues à des virus IAFP sont asymptomatiques chez les oiseaux « réservoirs ». Chez les volailles domestiques, l'atteinte du tractus respiratoire, se traduit par des signes fonctionnels parfois sévères (toux, râles, jetage, larmolement), certaines volailles peuvent montrer un plumage ébouriffé, une apathie, une diminution de la consommation (aliment et eau), et parfois de

la diarrhée. Il s'agit d'une évolution aiguë, ne s'accompagnant par un amaigrissement, celui-ci, sera observé lors d'une évolution chronique, due aux surinfections secondaires, avec une sinusite et l'aggravation des troubles respiratoires, pouvant provoquer un taux de mortalité de 40% à 70%. Lors d'une infection due au virus influenza hautement pathogène, le taux de mortalité fulminant et excessif, proche de 100%, avec des morts subites sans symptômes préalables (Munster, 2005).

Lorsque la maladie est moins fulminante et que l'on peut observer des symptômes de 3 à 7 jours, les oiseaux présentent des signes nerveux (ataxie, tremblement de la tête et du cou, décubitus, torticolis, opisthotonos et autres postures anormales), une apathie (caractérisée par une diminution de l'activité et des bruits vocaux causés par les oiseaux lorsque l'on visite l'élevage), une diminution très nette de la consommation, une baisse du taux de ponte devenant nul en 6 jours. Les symptômes respiratoires (râles, toux, jetage, sinusite) seront moins importants par comparaison avec l'influenza aviaire faiblement pathogène. Du fait du caractère pantrope du virus causant une virémie, on peut noter des signes cutanés (œdème, congestion voire hémorragies puis nécrose au niveau de la crête, des barbillons et des pattes). Selon l'âge des animaux et le type de virus en cause, le taux de mortalité peut varier de 50% à 100%, les jeunes étant les plus sensibles (Munster, 2005).

I-8-2) Chez l'homme

Les symptômes humains de la grippe incluent habituellement la fièvre, la toux, la gorge endolorie, les maux de muscle, la conjonctivite et, dans des cas graves, les problèmes et la pneumonie respiratoire graves qui peuvent être mortels (Menno, 2005). La sévérité de l'infection dépend à une grande partie de l'état du système immunitaire de la personne infectée, et avant, si la victime a été exposée à la contrainte (dans ce cas ils seraient partiellement immunisés). Personne ne sait si d'autres symptômes seront les symptômes d'une grippe H5N1 (Jong, 2005). La grippe aviaire fortement pathogène H5N1 chez les être humains, est bien plus mauvaise, tuant plus de 50% de personnes. Dans un cas, un garçon avec H5N1 a éprouvé la diarrhée suivie rapidement d'un coma sans développement des symptômes respiratoire (Jong, 2005; Menno, 2005).

Virus de la grippe aviaire

II) Virus de la grippe aviaire

II-1) Les virus

Les virus furent découverts à la fin du 19^{ème} siècle par *IWANOVSKY* qui tentait d'isoler, par filtration, l'agent infectieux d'une maladie végétale : La mosaïque du tabac. Cet agent, localisé dans le filtrat, a été identifié comme responsable de l'infection et qualifié d'agent filtrant car non retenu par les filtres de porcelaine fine, utilisés alors pour isoler les bactéries. Mais c'est seulement dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle, avec l'apparition du microscope électronique, que l'on a réellement commencé à connaître les structures et les propriétés des virus (Bousseboua, 2002).

Les virus sont des objets biologiques particuliers, infectieux, subcellulaires, doués de continuité génétique (réplication du matériel génétique), et de grande capacité évolutive, constitués au minimum d'un acide nucléique (ADN ou ARN) et de protéines ; ils dépendent de cellules vivantes pour être répliqués, et pour cela, ils sont capables de perturber profondément et/ ou durablement l'information génétique des cellules qu'ils infectent (Chastel, 1992).

II-2) Histoire, classification, et caractéristique de virus H5N1

II-2-1) Histoire de H5N1

La première détection du virus de la grippe aviaire a été faite sur quelques oies en Chine en 1996, quelques cas humains de H5N1 (une variété virus de type A) ont commencé à être constatés pour la première fois en 1997 à Hong- Kong. La souche H5N1 n'a pas été, comme certains l'ont rapporté de façon erronée, isolée pour la première fois en Afrique du sud en 1961 (la souche isolée par W.B. Becker en 1961 était de type H5N1) mais en Écosse en 1959. Le H5N1.HP (hautement pathogène) est très contagieux parmi les oiseaux, et provoque des symptômes très sévères, souvent fatals (de 50 % à 30%), avec une différence de sensibilité selon l'espèce d'oiseau concernée entre 1997 et 2005. Le virus atteint presque uniquement les oiseaux et reste confiné en Asie du sud-Est (Horimoto, 2005).

II-2-2) Classification de H5N1

La famille d'*Orthomyxoviridae* se compose de 5 genres: *Influenza virus A*, *Influenza virus B*, *Influenza virus C*, *Isavirus*, et *Thogotovirus*.

Les « virus en ARN » incluent le groupe des virus avec ssRNA « segments négatifs » qui incluent l'ordre « *Mononegavirales* » de la famille « *Orthomyxoviridae* » qui contient cinq genres, classifié par des variations antigéniques de nucléoprotéine (NP et M). Un de ces derniers est le genre « *Influenza virus A* » qui se compose des espèces simples appelées le « virus de la grippe A » ; un de ses sous-types est H5N1 (Weisan, 2006).

Règne : Virus
Groupe : Groupe V ((-)ss RNA)
Famille : Orthomyxoviridae
Genre : Influenza virus A
Espèce : Virus type A, Sous-type H5N1

II-2-3) Caractéristique de virus H5N1

Le virus H5N1 est naturellement adapté au froid, ce qui explique la prédominance épidémique en saisons d'hiver, même à l'air libre en milieu naturel, ce qui favorise la contamination par simple contact de surfaces souillées ; ou par respiration de gouttelettes respiratoires infectées, et en milieux humides très prisés par les oiseaux. Les virus grippaux sont réputés de ne pas résister à la chaleur, les virus H5N1 hautement pathogènes ont survécu plus d'un mois (au moins 35 jours) à 4°C dans des fientes, et près d'une semaine (6 jours) lors d'une expérience où les fientes étaient maintenues à 37°C, mais des souches du H5N1 semblent être parfaitement adaptées à des régions subéquatoriales ; où la température ne descend pas en dessous de 17°C dans l'air, et rarement sous de 25°C dans l'eau (OMS).

II-3) Aspects généraux de virus de la grippe aviaire

La particule de virus de l'influenza A est de 80-120 nanomètre de diamètre, et habituellement rudement sphérique, et bourgeonne de la membrane plasmique (plus spécifiquement la membrane plasmique apicale des cellules épithéliales polarisées), bien que les formes filamenteuses puissent se produire. Exceptionnellement pour un virus, les Orthomixovirus possèdent des génomes perdus, enveloppés, et ARN négativement segmentés (vRNA) (13,5 kilobases totaux), qui codent 11 protéines (Ha, Na, NP, M1, M2, NS1, NEP, PA, PB1, PB1-F2, PB2) (Ghedini, 2005).

Les particules de virus se composent de trois composants subviraux principaux, à savoir l'enveloppe, la protéine de la matrice (M1), et le noyau viral (ribonucléocapside viral [vRNP]) (figure 3). L'enveloppe virale entourant le vRNP qui se compose d'une bicouche de lipide contenant des composés viraux transitoires de glycoprotéines (Ha, Na, et M2) du côté externe, et M1 du côté intérieur. Les lipides viraux, dérivés de la membrane plasmique, sont sélectivement enrichis de cholestérol et des glycosphingolipides (Scheiffele, 1999).

M1 forme le pont entre l'enveloppe virale et le noyau, ce dernier se compose de vRNP hélicoïdal contenant de vRNA, NP avec des quantités mineures, de la NEP, et du complexe de polymérase (PA, PB1, et PB2). Pour que la morphogénèse virale se produise, chacun des trois composants viraux, à savoir l'enveloppe virale, doit être apporté à l'emplacement d'assemblage (Nayak, 2004).

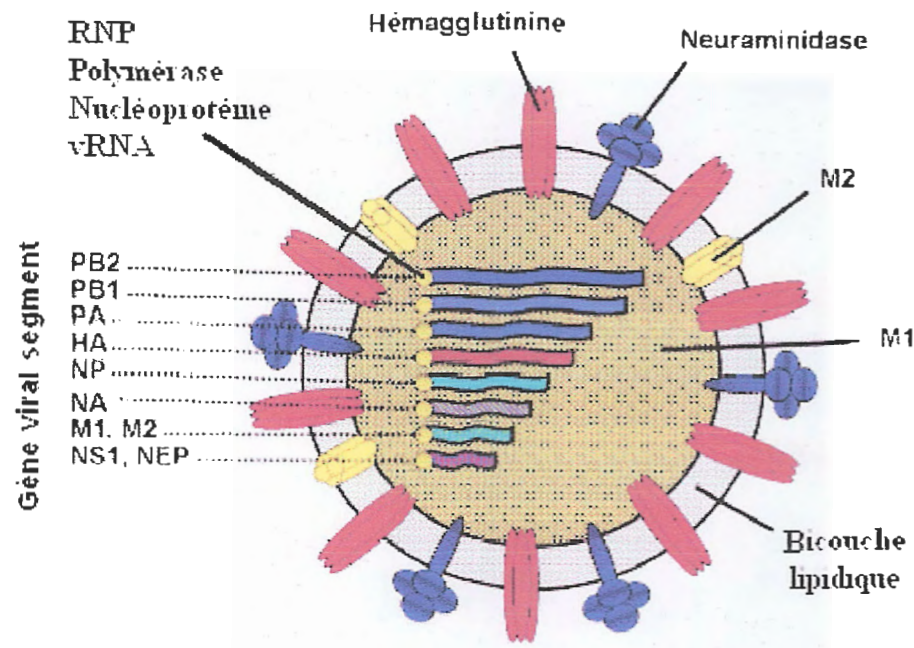


Figure 3 Virus Influenza et le Gene Segment (Bowe1, 2004)

II-4) Types, sous-types et contraintes de l'influenza

Il y a trois types de virus de l'influenza: A, B, et membres de C, chaque type sont sérologiquement réactifs l'un avec l'autre, mais pas avec les membres des autres types. Cette activité sérologique hétérospécifique est principalement attribuée aux anticorps, aux protéines structurales internes, à la protéines de la matrice (M1), et au nucléocapside (NP). Ces anticorps sont détectés par la fixation de complément, ou les analyses d'ELISA, ils sont utiles pour le diagnostic, mais cela ne confère pas la protection contre l'infection (Petrovsky, 2004).

Seulement les virus de la grippe A sont encore classifiés par des sous-type sur la base des hémagglutinines extérieur principal de deux glycoprotéines (Ha), et de la neuraminidase (Na) (par exemple H1N1). Les sous-types de la l'influenza A, et les virus de type B sont encore classifiés par des souches (Schild, 1980).

II-4-1) Grippe de type A et ses sous-types

Les virus grippales du type A peuvent infecter les personnes, les oiseaux, les porcs, les chevaux, et d'autres animaux, mais les oiseaux sauvages sont des hôtes normaux pour ces virus. Ces derniers sont divisés en sous-types et appelés sur la base de deux protéines sur la surface du virus: hémagglutinine (Ha) et neuraminidase (Na). Par exemple, " un virus H7N2 " indique un sous-type de la grippe A qui a une protéine de Ha 7 et une protéine de Na 2. Il y a 16 sous-types connus de Ha et 9 sous-types connus de Na. Beaucoup de différentes combinaisons des protéines de Ha et de Na sont possibles, seulement, quelques sous-types de la grippe A (c.-à-d., H1N1 et H3N2) sont actuellement trouvés chez les personnes. D'autres sous-types sont trouvés le plus généralement chez d'autre espèce animale, par exemple, les virus H7N7 et H3N8 causent la maladie chez les chevaux, et H3N8 également chez les chiens.

Cependant, il y a des différences génétiques substantielles entre les sous-types de la grippe A qui infectent typiquement les oiseaux, et ceux qui infectent les personnes et les oiseaux (Brennan et Dougan, 2005).

Trois sous-types de virus de la grippe A qui sont connus comme des infectant des oiseaux et les personnes sont:

a) Grippe A H5

Neuf sous-types potentiels de H5 sont connus. Les infections en H5, telles que le virus d'influenza hautement pathogènes (HPAI) H5N1, circulent actuellement en Asie et en Europe, et causent parfois la maladie ou la mort grave (Allison et Byars, 1991).

b) Grippe A H7

Neuf sous-types potentiels de H7 sont connus. L'infection par le H7 chez l'homme est rare, mais peut se produire parmi les personnes qui ont le contact direct avec les oiseaux infectés. Les symptômes peuvent inclure la conjonctivite et/ou les symptômes respiratoires aigus. Les virus H7 ont été associés à IAFP (par exemple, H7N2, H7N7) et à IAHP (par exemple, H7N3, H7N7), et ont causé une maladie grave et mortelle chez l'homme (Allison et Byars, 1991).

c) Grippe A H9

Neuf sous-types potentiels de H9 sont connus; on a rarement rapporté que la grippe A H9 infecte des humains. Cependant, ce sous-type a été documenté seulement sous une forme pathogène (Allison et Byars, 1991).

d) Grippe contraintes

Différentes contraintes de virus de la grippe A sont classifiées par les 4 caractéristiques suivantes: 1) (A, B et C), 2) lieu de l'isolement original, 3) date de l'isolement original, et 4) antigène Ha et Na. Par exemple, une contrainte de virus peut être indiquée comme A/Bangkok/1/79 (H3N2), signifiant qui a été isolé la première fois à Bangkok en janvier 1979 et contient des antigènes Ha (H3) et de Na (N2). Les nouvelles contraintes des virus de l'influenza apparaissent et remplacent des contraintes plus anciennes. Ce processus se produit par la dérivation antigénique. Quand une nouvelle contrainte de virus humain émerge, la protection d'anticorps qui a pu s'être développée après l'infection ou la vaccination avec une contrainte plus ancienne peut ne pas assurer la protection contre la nouvelle contrainte. Par conséquent, le vaccin de la grippe est mis à jour sur une base annuelle pour suivre les changements de virus de la grippe (Schild, 1980).

II-4-2) Grippe de type B

Les virus de la grippe B sont habituellement trouvés seulement chez l'homme. À la différence des virus de la grippe A, ces virus ne sont pas classifiés selon le sous-type. Les virus de la grippe B peuvent causer la morbidité et la mortalité parmi les êtres humains, mais en général ils sont associés aux épidémies moins graves que les virus de la grippe A. bien que les virus du type B de l'influenza puissent causer des épidémies humaines, ils n'ont pas causé la pandémie (Schirmbeck, 1994).

II-4-3) Grippe de type C

Les virus de type C peuvent causés des maladies douces chez l'homme, mais ils ne causent pas des épidémies ou des pandémies. Ces virus ne sont pas classifiés selon le sous-type (Schirmbeck, 1994).

II-5) Différences entre les virus humains et aviaire

Les être humains peuvent atteints l'influenza de type A, de type B, et de type C. Les sous-types de la grippe A qui circulent actuellement parmi les personnes dans le monde entier incluent les virus H1N1 et H3N2. Les oiseaux sauvages sont l'hôte normal pour tous les sous-types connus des virus de l'influenza A. Typiquement, les oiseaux sauvages ne deviennent pas malades quand ils sont atteints des virus de la grippe aviaire A. Cependant, les volailles domestiques telle que les dindes, et les poulets, peuvent devenir très malade et meurt de la grippe aviaire, et quelques virus de la grippe aviaire A peuvent également causer la maladie et la mort sérieuses dans les oiseaux sauvages. (Walls, 1977)

II-6) Différences entre les virus de la grippe aviaire faiblement pathogène et fortement pathogène

Les variétés de virus de la grippe aviaires A sont encore classifiées en tant que faible pathogène (IAFP) ou fortement pathogène (IAHP) sur la base des caractéristique moléculaires spécifiques, génétiques, et la pathogénie qui exigent l'essai spécifique. La plupart des virus de la grippe aviaire A sont des virus de IAFP qui sont habituellement associés à la maladie douce chez les volailles. En revanche, les virus de IAHP peuvent causer une maladie grave et une mortalité élevée chez eux. Les virus d'un certain IAHP (par exemple, H5N1) ne peuvent causer aucune maladie chez les volailles, telle que les canards, les virus de IAFP offrent des possibilités intéressantes de se transformer aux virus de IAHP, et ceci a été documenté dans quelques manifestations de volailles. Les virus de la grippe aviaires A des sous-types H5 et H7, y compris H5N1, H7N7, et les virus H7N3, ont été associés à IAHP, et l'infection humaine avec ces virus se sont étendues de doux (H7N3, H7N7) à la maladie grave et mortelle (H7N7, H5N1). En revanche, la maladie humaine due à l'infection avec les virus de IAFP peuvent causer des symptômes très doux (par exemple, conjonctivite), incluent les virus H7N7, H9N2, et H7N2 (Walls, 1977).

II-7) Génome de virus de l'influenza et ses protéines

Les segments génomiques du virus de l'influenza A s'étendent de 890 à 2340 de bases. Toutes les protéines sont codées sur des segments séparés, excepté les 71 non structural protéines (NS1 et NS2 [maintenant connu sous le nom de NEP protéine nucléaire d'exportation]) et les protéines de M1 et de M2, qui sont transcrites d'un seul segment (Scheiffele, 1999).

Le génome segmenté de ces virus, facilite le développement de nouvelles contraintes par la mutation et le réassortiment des segments de gène parmi les différentes contraintes humaines et animales de virus. Cette instabilité génétique, est responsable à des épidémies annuelles et des pandémies périodiques de l'influenza dans le monde entier (Webster, 1993).

II-7-1) Hémagglutinine (Ha)

Hémagglutinine (Ha), une protéine transmembranaire de type I, est principale pour l'enveloppe (~ 80%), avec une forme homotrimère (figure 3) (Wilson, 1981).

Chaque unité est activée par une protéase, et fendue dans deux sous unités qui sont liées par une liaison di-sulfure. Le Ha a plusieurs fonctions: 1) c'est la protéine virale d'attachement (liant l'acide sialique [acide N-acétyl-neuraminique] sur les récepteurs épithéliaux des surfaces cellulaires); 2) favorise la fusion de l'enveloppe à la membrane cellulaire; 3) agglutination (inhibitions et accumulations) des globules rouges des être humain, de poulet et de cobaye; et 4) obtient les réponses neutralisantes protectrices (Skehel et Wiley, 2000).

L'accepteur de l'acide sialique est une partie très petite de la grande protéine trimère de Ha, ceci permet à Ha de changer antigéniquement sous la pression sélective du système immunitaire, tout en préservant un accepteur fonctionnel. Les changements et dérivation par mutation de Ha, sont responsables de important décalage antigénique. Ces décalages se produisent seulement dans le virus de type A, et ils sont indiqués par H1, H2 et ainsi de suite (Hsieh, 2006 ; Tomai, 1989).

Afin d'être infectieux, le polypeptide de Ha doit être ouvert par une protéase de sérine de cellule hôte. Si le clivage n'est pas effectué, le Ha attachent toujours à une cellule hôte. Les anticorps contre le Ha sont les plus importants pour l'immunité antigrippale, puisqu'ils peuvent empêcher l'infection. Cependant, les anticorps à la neuraminidase ont été également montrés pour conférer la protection.

Le Ha est un des antigènes viraux principale de l'influenza, une réaction immunologique à cette protéine confère une protection efficace contre l'infection (Bender et Small, 1992).

Le Ha fait partie des vaccins courants antigrippale utilisée chez l'homme, et a été employé comme antigène modèle pour le développement des nouvelles technologies de vaccins (Mitchell, 2003; Ross, 2000 Operschall, 2000; Robinson, 1997).

II-7-2) Neuraminidase (Na)

La neuraminidase (Na), une glycoprotéine de type II transmembranaire, elle est présente comme homotétramère sur l'enveloppe virale (figure 3) avec une activité enzymatique. La Na fend l'acide sialique sur les glycoprotéines, y compris le récepteur cellulaire, ce processus facilite le dégagement du virus des cellules infectées (Weinerl, 1997).

La neuraminidase (Na), hydrolyse également les mucoprotéines dans les sécrétions nasales, qui peuvent aider à écarter le virus. Le Na est la cible de deux médicaments antiviraux: zanamivir et oseltamivir (Alymova, 2005; McNicholl, 2001).

II-7-3) Protéines de la matrice (M1) et de la membrane (M2)

La protéine de la matrice (M1), de la membrane (M2), et les nucléoprotéine (NP), sont employées pour différencier les virus de type A, les virus de type B et de type C.

Les protéines de M1 et de M2 sont codées par le même gène, et sont des produits de mRNA épissé par alternative. M2, une protéine homotétramère transmembranaire de type III, est un élément protéique mineur de l'enveloppe virale (seulement 16-20 molécules/virion) (figure 3), elle fonctionne comme un canal d'ion (McNicholl, 2001 ; Mould, 2000), et est crucial pour dissocier le vRNP de M1 dans la phase tôt du cycle infectieux. Le M2 est la cible principale pour le traitement de l'influenza par l'amantadine et le rimantadine (Alymova, 2005 ; McNicholl, 2001).

II-8) Dérive et décalage antigéniques

De nouvelles contraintes de virus de l'influenza A sont produites par la mutation et le réassortiment des génomes. La diversité génétique de virus est stimulée par sa structure et la capacité des segments génomique d'infecter et de replier chez l'homme et beaucoup d'espèces animales (zoonose), y compris chez les oiseaux et les porcs. Un échange des glycoprotéines Ha peut produire de nouveau virus qui peut infecter une population immunologiquement naïve (Gupta et Siber, 1995).

Les changements antigéniques mineurs résultant de la mutation des gènes Ha et de Na s'appellent " dérivation antigénique ". Ce processus se produit tous les 2 ou 3 ans, il est responsable des manifestations locales (épidémies) d'infection de l'influenza A. Le mécanisme précis de ce processus sélectif demeure inconnu.

Le décalage antigénique est associé à la possibilité principale d'une pandémie. Le mécanisme du décalage antigénique comporte l'infection simultanée d'un individu de deux virus différents d'influenza (par exemple H2N2 et H3N1). Le réassortiment des segments d'ARN de ces différents virus a comme conséquence la production d'un virus complètement nouveau (par exemple H3N2) (Wiley et Skehel, 1987).

La dérivation antigénique se produit tous les deux dans les virus de type A et de B, alors que le décalage antigénique se produit seulement dans le virus de la grippe A. Les décalages antigéniques se produisent rarement, ayant lieu en moyenne tous les 10-15 ans. En 1947, le virus répandu de l'influenza A était le sous-type H1N1. D'ici 1957, il y avait une variation dans les deux antigènes, qui ont eu comme conséquence le sous-type H2N2. Le sous-type H3N2 est apparu en 1968 et en 1977 le H1N1 a réapparu (Webster, 1993 ; Schild, 1980).

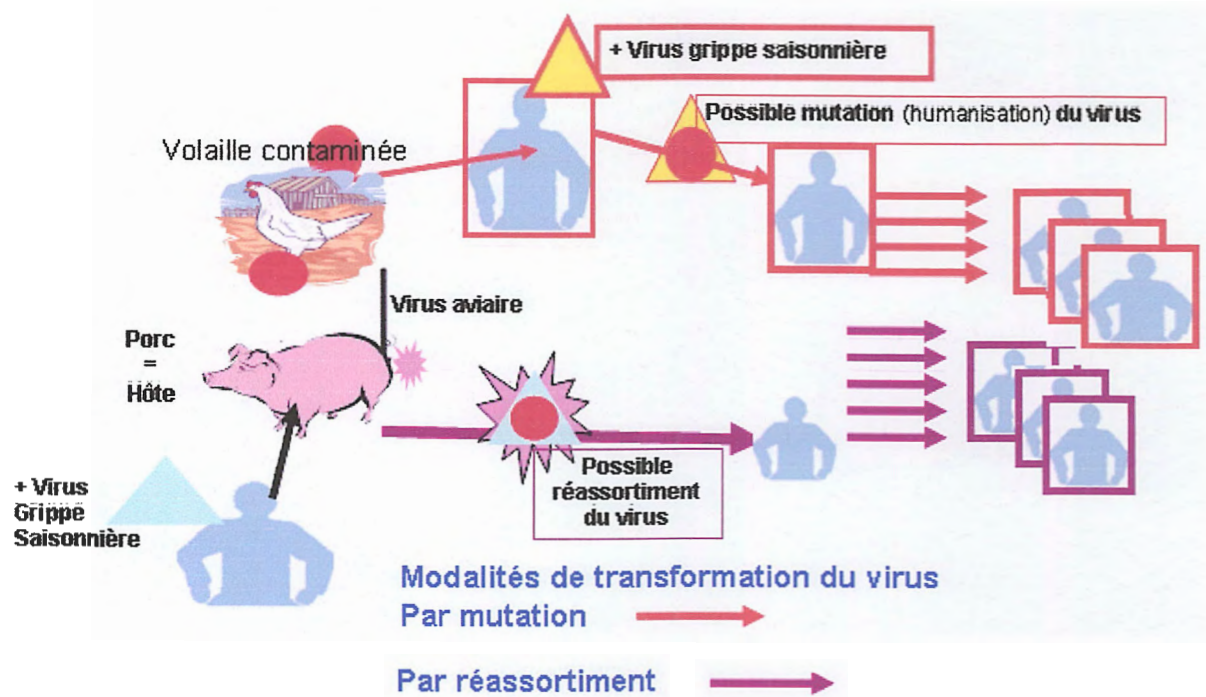


Figure 4 : Transformation Par mutation ou réassortiment du virus H5N1

II- 9) Propagation et réplication de génome de virus de l'influenza A

Le cycle de propagation du virus de l'influenza A prend environ huit heures. Au début, la glycoprotéine Ha des virus de l'influenza lie au récepteur de la surface des cellules, formant ainsi 2, 3 ou 2, 6 des liaisons acides sialiques- galactose (adsorption), alors l'endocytose se produit (figure 5). Le dégagement du génome viral a lieu dans l'environnement acide de la vésicule endocytotique. Premièrement, le faible pH déclenche les changements structural de Ha, qui mène à l'exposition lipophile " domaine de fusion " du HA2 qui déclenche lui-même la fusion de l'enveloppe virale et la membrane de vésicule (pénétration). Plus loin, le canal ionique de la protéine M2 est activé par le pH faible pour permettre l'écoulement des ions de l'endosome à l'intérieur de virion, qui mène à la réduction du pH des virions, ce processus ayant pour résultat la dissociation de M1 du RNPs (Lamb, 2001 ; Ludwig, 1999).

Chacune des quatre protéines qui sont dans le RNP (NP, PB1, PB2 et PA) contient le signal de localisation nucléaire (NLS), et les RNPs sont activement transportés dans le noyau des cellules à travers le pore de complexe nucléaire (NPC). Vers la fin de la phase du cycle de propagation, les RNPs formés sont transportés du noyau cellulaire au cytoplasme par le NPC. La protéine M1 et NEP/ns2 jouent un rôle important en exportant le RNPs et en empêchant le réimportation de RNPs dans le noyau (Lamb, 2001 ; Ludwig, 1999).

Après que les RNPs soient transportés dans le noyau de la cellule infectée, le génome viral est transcrit et replié par le RDRP. Le RDRP du virus de l'influenza A se

compose de trois sous-unités: PB1, PB2 et PA. Les NP (cARNs et vARNs), sont des calibres pour la polymérase virale.

Le vARN avec les quatre protéines forment ensemble le RNPs biologiquement actif. Le v/cARNs grippale ont de court régions (NCRs) à leurs extrémité-5' (13 nt) et à l'extrémité-3' (12 nt), qui sont fortement conservé (Lamb, 2001). On le sait que la structure de vARN de l'influenza comprend les séquences de l'extrémité-5' et 3' de l'ARN. Les séquences de NCR sont partiellement complémentaires, et le dsARN peut être formé. Les cARNs sont synthétisés sur la base de vARNs comme calibres, puis le cARNs agit comme des calibres pour la synthèse de nouveau vARNs (Plotch, 1981).

La Polyadénylation du mARNs se produit au niveau des nucléotides à l'emplacement 15 à 22 ; avant la fin 5' du segment de vARN. L'arrêt se produit apparemment en raison de copier ou répétitif des résidus U, ajoutant de ce fait une queue à la fin 3' du mARNs viral (Poon, 1999 ; Zheng, 1999).

La NS1, est une protéine multifonctionnelle qui règle l'épissure et la traduction du mARN, et joue un rôle principal dans la pathogénie du virus influenza A (Wang, 2000). Par exemple, mARNs cellulaires fonctionnels sont présents dans le cytoplasme, la synthèse des protéines cellulaires est pratiquement commutée au loin approximativement après trois heures de l'infection virale. En même temps les protéines virales sont efficacement traduites. Bien que les détails de la " coupure de la cellule hôte " ne soient pas complètement compris, il est sûr que le NS1 joue un rôle spécial, il empêche l'épissure et polyadénylation du pré-mARNs cellulaires, et le gardé dans le noyau (Nemeroff, 1998). En même temps, il se lie pour doubler l'ARN (dsARN), et empêche l'activation de la voie de NF- κ B, elle bloque également la protéine kinase dsARN-dépendente PKR (Lu, 1995). Le PKR est activé par dsARN, favorisant ainsi la phosphorylation de α sous unité du facteur de l'initiation de la traduction eucaryotique eIF2, ayant pour résultat l'inhibition de la traduction de mARN viral, et renforce la production de l'autocrine et de paracrine IFN actif, cela lance une réponse immunitaire et établit un état antiviral (Sastre, 2001).

Ces virus peuvent replier dans toute l'organisation aviaire, et endommager les organes et les tissus essentiels, qui ont comme conséquence la maladie et la mort (Subbarao, 1998). La glycoprotéine Ha, la Na, et le M2 non glycosylé sont transférées à la membrane cellulaire comme des trimères (Ha) et/ou comme tétramères (Na, M2). Dans le noyau, le M1 et le NEP se combine avec le RNPs puis exportés dans le cytoplasme par le NPC. Les nouvelles particules virales mûres, se détachent de la membrane plasmique (bourgeonnement) portant ainsi des récepteurs de la membrane, mais le mécanisme de bourgeonnement reste inconnu jusqu'à présent, ces récepteur membranaire lui favorisent l'agglutination avec lui-même, et l'association à un faisceau. L'activité enzymatique de la neuraminidase est nécessaire pour la libération des virions de la surface cellulaire. (Lamb, 2001).

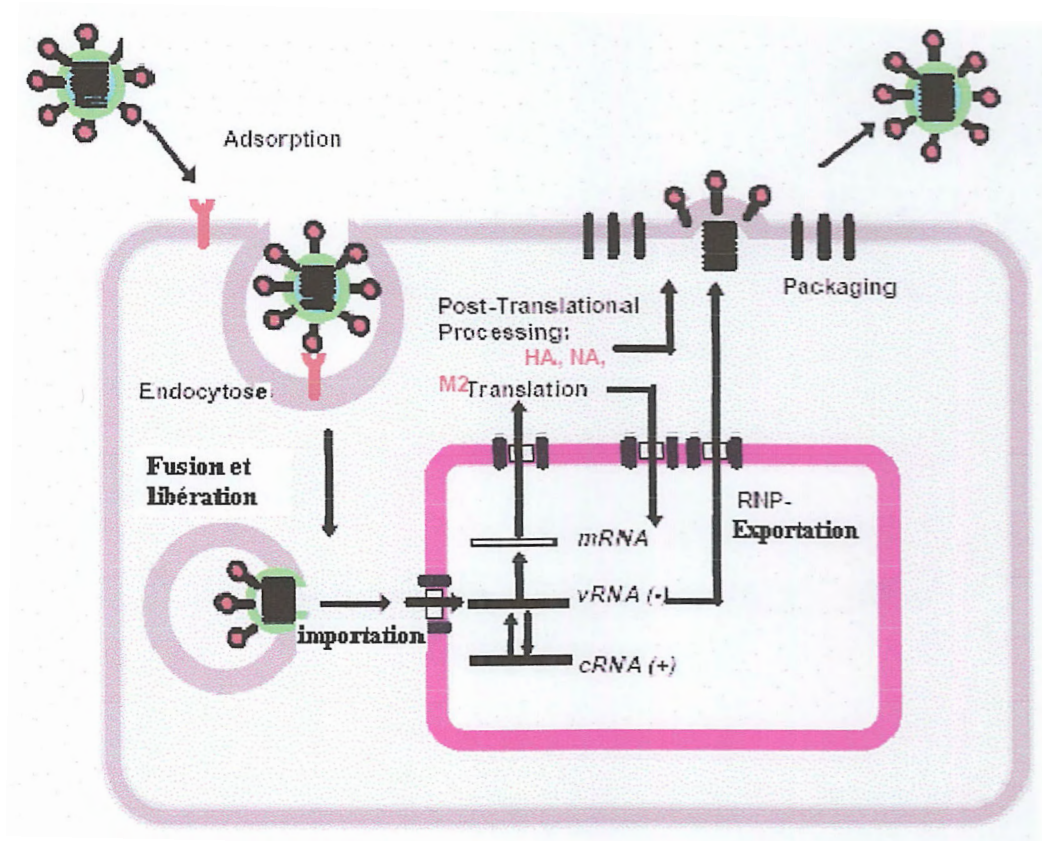


Figure 5 Cycle de propagation de virus de l'influenza (Lamb, 2001)

Diagnostic, prévention et traitement

III) Diagnostic, prévention et traitement

III-1) Diagnostic

III-1-1) Diagnostic clinique différentiel

Dans le cas d'une influenza aviaire faiblement pathogène, le diagnostic différentiel concerne surtout les maladies respiratoires (laryngotrachéite infectieuse aviaire, pasteurellose aigue, salmonellose, mycoplasmoses...) (Munster, 2005).

S'il s'agit d'un virus influenza hautement pathogène, le diagnostic différentiel concerne en premier lieu la forme vélogène de la maladie de Newcastle qui lui ressemble, d'où son nom pseudo peste aviaire ou les autres affections responsables de mortalité importante et brutale dans les élevages (Munster, 2005).

III-1-2) Diagnostic au laboratoire

La grande variabilité des symptômes et les lésions, non spécifiques, rencontrées dans la peste aviaire, démontre surtout les difficultés du diagnostic clinique de cette affection, et la nécessité de recourir le diagnostic au laboratoire pour confirmer une suspicion dans la plus brefs délais pour éviter de retarder la mise en œuvre des moyens permettant d'étouffer la maladie(Munster,2005).

Il est nécessaire de reconnaître d'abord qu 'il s'agit d'un virus influenza, et de vérifier la virulence de celui-ci (il importe de savoir si l'on a affaire à un influenza hautement ou faiblement pathogène). Il faut aussi déterminer le sous-type de celui-ci , qu'il soit hautement pathogène ou non ; puisque maintenant les sous-types H5et H7 étant potentiellement pathogènes, il sont classés dans les virus influenza soumis à déclaration obligatoire(Munster,2005).

-Il existe actuellement des méthodes de diagnostic rapide (ELISA), permettant la détection de l'antigène viral en minutes et rapidement.

-Les techniques RT-PCR, qui ne sont pas encore homologuées officiellement, permettent une détection plus spécifique dans les laboratoires spécialisés.

-L'inoculation par la voie allantoïdienne d'œufs fécondé du poulet âgés de 9 à 11 jours reste la méthode officielle. Une mortalité embryonnaire sera observée généralement en moins de 6 jours si le virus est hautement pathogène (en absence de pouvoir pathogène, 3 passages sur l'œufs fécondé sont nécessaires pour infirmer la suspicion), On peut alors vérifier que ce virus est hémagglutinant ou non. Il faut donc le différencier du virus de la maladie de Newcastle, par un test d'inhibition spécifique de l'hémagglutination (IHA). L'IHA permet aussi d'identifier le sous-type du virus influenza avec des anticorps monospécifiques (H5 et H7) (Munster,2005).

III-1-3) Diagnostic biologique

Les infections virales par le IAHP des volailles sont souvent asymptomatiques. donc le diagnostic biologique repose essentiellement sur des tests sérologique, virologique, et plusieurs d'autre tests, parmi ces derniers on site :

-Le diagnostic virologique de l'infection, dont le principe de la méthode repose sur la mise en évidence du virus lui-même, ou d'un de ses constituants (antigènes, fragment d'ARN) (Horimoto, 2005).

-les tests de diagnostics sont effectués sur des différents types de prélèvements en fonction de la symptomatologie observée. En cas de signes respiratoires, une aspiration nasopharyngée, une expectoration, un prélèvement de gorge ou un liquide de lavage broncho alvéolaire pourront être analysés. En cas de diarrhée, un prélèvement rectal et de selles doit être testés. Chez les patients présentant une encéphalopathie, l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) et du sérum peuvent permettre le diagnostic de la cause. La mise en évidence du virus se fait soit par isolement viral sur culture cellulaire, soit par détection spécifique de l'ARN viral par RT-PCR soit par l'association des deux méthodes (Horimoto, 2005).

Comme les autres virus grippaux, le virus AH5N1 ne donne pas de lésion spécifique au niveau cellulaire. Son identification se fait donc à partir des cellules en culture par immunofluorescence avec un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine NP. On définit ainsi le sous-type spécifique de H5N1 soit par RT-PCR à partir du surnageant de culture, soit par des tests d'inhibition de l'hémagglutinine, ou de l'activité neuraminidase avec un examen de référence spécifique d'antisérums des différents sous-types.

·L'ARN viral est mis en évidence par une RT-PCR spécifique du virus AH5N1 (Horimoto, 2005).

· -La recherche des antigènes viraux par des tests immunologiques utilise principalement une méthode d'immunofluorescence. Dans un premier temps, la présence de la nucléoprotéine (NP) des virus influenza A est recherchée puis, en cas de positivité, la recherche des antigènes H1,H3 etH5 permet de préciser le sous-type viral présent. Cette méthode est moins sensible et moins spécifique que la détection du génome viral par isolement en culture cellulaire. En parallèle, un test de diagnostic basé sur une méthode immunochromatographique sur la membrane a été développé (Horimoto, 2005).

- Les tests sérologiques recherchant des anticorps dirigés contre le virus H5N1 ont un intérêt rétrospectif, et servent pour les études épidémiologiques. La méthode d'inhibition de l'hémagglutinine, est la méthode standard pour le diagnostic sérologique des infections grippales : les anticorps développés par un patient infecté inhibent l'activité hémagglutinante de l'hémagglutinine viral. Cependant, les tests d'inhibition de l'hémagglutination actuellement disponibles, semblent peu sensibles en raison soit de la faible immunogénicité des virus aviaires, soit de la faible avidité des anticorps produits , soit de la difficulté de détecter les taux faibles des anticorps(Horimoto, 2005).

III-2) Prévention

La mise en quarantaine des formes avicoles ainsi que l'abattage systématique des élevages potentiellement contaminés ont été les premières mesures mise en place par les pays infectés. Selon les experts de l'OMS, l'abattage rapide de toutes les volailles a probablement permis d'éviter une pandémie. En Asie, les populations qui entrent régulièrement en contact avec la volaille, ou manipulant les aliments qui en sont directement issus (œufs), sont invitées à se laver régulièrement les mains (Erskine, 2006). La méthode de prévention des populations animales est le plus souvent la destruction des animaux infectés ou suspects (Demicheli, 2000).

Le CDC recommande de ne jamais toucher les animaux trouvés morts ou malades, et de prévenir les autorités sanitaires locales qui procéderont à des prélèvements pour le diagnostic (Demicheli, 2000).

III-2-1) Vaccination

Efficacité du vaccin dépend directement – quoique pas seulement – de l'adéquation entre souches circulantes et souches vaccinales. Pour garantir autant que possible l'adéquation avec les souches pathogènes ayant circulé chez l'homme au cours des derniers mois, la composition d'un vaccin humain contre la grippe est revue chaque année en février pour l'hémisphère nord et en septembre pour l'hémisphère sud (Demicheli, 2000).

En revanche, les sous types viraux circulant chez les espèces aviaires étant dans leur grande majorité non superposables aux sous types humains, il est illusoire de vacciner les sujets exposés pour les protéger contre les virus de la grippe aviaires. Par contre, leurs vaccinations réduisaient le risque de réassortiment de virus humains au contact de virus aviaires (Demicheli, 2000).

III-2-2) Chimio prophylaxie

La chimio prophylaxie est en fait une métaphylaxie *sensu stricto* dans la mesure ou contrairement au Vaccin, auquel elle ne se substitue pas, son effet protecteur ne dure que pendant son administration au moment de l'exposition au risque. Cette "prévention immédiate" est cependant particulièrement indiquée en cas d'exposition au risque en l'absence de vaccination préalable, et tout spécialement en l'absence d'un vaccin disponible. (Demicheli, 2000 ; Tominack, 1987 ; Wintermeyer, 1995 ; Manuguerra, 1999).

III-2-3) Mesures d'hygiène

Le virus de la grippe aviaire se propage en général au contact avec des oiseaux infectés. L'une des Principales mesures de sécurité pour endiguer la maladie consiste donc à observer de bonnes pratiques d'hygiène (Horimoto, 2005).

Les associations de protection des oiseaux recommandent de ne plus accepter les animaux blessés ou malades dans les fermes de soin d'espèces sauvages, même protégées, et d'informer le public sur les risques sanitaires en cours à leur contact. Il est recommandé aux voyageurs vers les zones Asiatiques, où des émergences du H5N1 se sont produites, d'éviter tous les élevages de volailles, et les animaux dans les marchés d'alimentation vivante. Le nettoyage des surfaces qui semblent avoir été contaminées par les matières fécales de tout espèces animales particulièrement les volailles (Horimoto, 2005).

De même, la classe devrait être immédiatement proscrite pour éviter tout contact avec oiseaux (notamment les espèces migratrices tels que les canards) et espèces porcines (notamment les sangliers qui fouillent les excréments), même en cas de lâchais d'espèces élevées car celles-ci se mêlent et entrent en contact avec espèces sauvages qu'il est alors impossible de distinguer (Horimoto, 2005).

Le contact direct avec les volatiles infectés, ou les surfaces et objets contaminés par leurs excréments, est actuellement considéré la voie principale d'infection humaine. Le risque d'exposition est maximum durant le plumage, le dépeçage et vidage des volatiles, et la préparation des volatiles pour la cuisson, c'est pourquoi on recommandera l'utilisation de dispositifs de protection pour éviter tout contact direct. Il n'y a cependant aucune évidence que la consommation de la viande de volaille convenablement cuite ou de produits dérivés soit source d'infection, les virus ne résistant pas à une cuisson normale (Horimoto, 2005).

De même, les mesures de protection sont absolument nécessaires lors du nettoyage des poulailles et autres lieux d'élevage, particulièrement en cas d'emploi d'instruments de nettoyage sous pression créant des aérosols contaminants. On préférera donc le nettoyage à basse pression avec des agents de désinfection, le port de bottes et des gants étanches, et de masque avec visière pour protéger la figure. Pour le nettoyage en milieu naturel, le port de combinaisons intégrales est hautement recommandé (Horimoto, 2005).

En cas d'une maladie quelle que soit, il faut protéger les enfants (notamment les nourrissons où les évolutions sont rapides du fait qu'ils ne disposent pas encore d'une réponse immunitaire suffisante) et les personnes dont le système immunitaire est affaibli (tout malade) en les éloignant si possible des personnes infectées (Horimoto, 2005).

Dès lors que la présence du virus de la grippe aviaire a été signalée dans un pays, toutes les personnes travaillant dans le secteur avicole doivent prendre des mesures d'hygiène supplémentaires afin d'éviter la propagation du virus, et l'empêcher de se propager s'il est déjà installé dans un élevage, dans un village ou dans une région (Syivir, 2006). Les mesures habituelles d'hygiène doivent être renforcées, en incluant le nettoyage des objets courants (poignées des portes, boutons électriques ou de commande, jouets, vêtement, vaisselle et ustensiles de cuisine, toilettes, combiné de téléphone et claviers d'ordinateur) avec des produits désinfectants adaptés. Le contact des mains avec les zones infectées lors du nettoyage n'est pas dangereux, la couche cornée et lipidique de la peau constitue une barrière protectrice très efficace, mais cela n'exclut pas le lavage des mains après exposition, et avant la manipulation de produits alimentaires ou avant les repas. La literie des malades doit être aérée et bien séchée tous les matins, les draps changés souvent (Horimoto, 2005).

III-3) Traitements contre la grippe aviaire

Il y a plusieurs médicaments antiviraux qui peuvent être employés pour traiter la grippe aviaire. Brièvement, l'amantadine et le rimantadine sont approuvés pour le traitement et la prophylaxie du type A de l'influenza (Jefferson, 2004).

Zanamivir et oseltamivir, sont des inhibiteurs de la neuraminidase qui sont en activité contre l'influenza de type A et de type de B (Alymova, 2005). Zanamivir est approuvé pour le traitement de l'influenza chez les patients plus de 7 ans. Oseltamivir est approuvé pour le traitement (18 ans et plus vieux) et la prophylaxie (13 ans et plus vieux) de l'influenza (Jefferson, 2004).

III-3-1) Traitement étiologique

L'oseltamivir (Tamiflu) et le zanamivir, sont efficaces dans le traitement expérimentales ou naturelles de l'influenza humaine A et B (Hayden, 2000 ; Whitley, 2001).

L'oseltamivir phosphaté est converti au niveau du foie en un métabolite actif doté d'un pouvoir inhibiteur de la neuraminidase. Ce médicament est utilisé en prophylaxie et dans le traitement de la grippe aviaire (Mendel, 1998). Le zanamivir est également un inhibiteur de la neuraminidase (Ryan, 1994).

Les deux antiviraux se sont montrés actifs sur les virus H5N1 in vitro et in vivo chez la souris (Gubareva, 1998; Leneva, 2000) et H9N2 d'origine aviaire (Leneva, 2000). La grande plasticité du génome des virus grippaux, liée au taux d'erreur élevé de l'ARN viral polymérase au cours de la réplication, pose un problème majeur dans l'utilisation de ces antiviraux dans la mesure où les variants résistants à l'inhibiteur peuvent être rapidement sélectionnés à partir des virus d'origine humaine. Les virus résistants sont génétiquement stables in vitro comme in vivo chez l'animal lors des passages en absence d'inhibiteur. De plus, des expériences de co-infection in vitro, ou chez la souris, ont montré que la résistance peut être transférée par réassortiment d'un virus résistant à un virus sensible (Appleyard, 1977). La virulence des variants résistants est équivalente à celle des virus sensibles chez le poulet, la souris ou le furet. Chez le poulet ou la souris, les virus résistants sont transmis avec la même efficacité d'un animal traité à un autre non traité (Hayden, 1996).

En cas d'infection grippale d'un sujet souffrant d'une grippe A confirmée virologiquement en exposé contact avec des volailles infectées par un virus grippal aviaire, et avant l'identification de sous-type du virus grippal isolé chez le patient, le recours à ces molécules apparaît justifié, ce qui supposerait donc de mettre en œuvre plus largement le diagnostic virologique de la grippe humaine chez de tels sujets (Bright, 2006).

III-3-2) Traitement symptomatique

Les inhibiteurs de M2 (amantadine et rimantadine) ont une efficacité symptomatique sur l'influenza A mais non sur le type B. Ils ne préviennent ni la transmission ni l'infection. Ils peuvent, de plus, provoquer des effets indésirables parfois sévères, et une résistance rapide (Bright, 2006). Ils n'ont donc aucune place dans la prévention et le traitement de l'influenza saisonnier. Il n'existe pas plus d'arguments pour leur utilisation en cas de pandémie. Le NHG-Standard recommande encore (en 1996) un usage limité de l'amantadine mais ne parle pas des inhibiteurs de la neuraminidase. Ces

derniers préviennent la libération de nouvelles particules virales par une cellule infectée (Essen, 1993).

Ils diminuent la sévérité et la durée (d'environ un jour) des symptômes grippaux, et peuvent également prévenir l'extension de l'influenza à l'intérieur d'une famille habitant sous le même toit, s'ils sont commencés endéans les 48 heures du début des symptômes (Cooper, 2003, Govaerts, 2005). Le problème majeur reste la nécessité rapide et précise du diagnostic d'influenza (Essen, 1993).

Discussion

Discussion

Les infections par les virus de l'influenza A chez les animaux, sont des contributeurs importants à l'évolution des virus de l'influenza humains. Les oiseaux aquatiques constituent en général un réservoir global de chacun des 15 hémagglutinines (Ha) et 9 sous-types de la neuraminidase (Na) des virus de l'influenza A.

Le besoin est irrésistible pour la recherche des caractéristiques de la transmission des virus de l'influenza, et l'efficacité des interventions non pharmaceutique sur la santé publique. Une telle recherche, devrait inclure des études épidémiologiques, virologique, des évaluations de l'efficacité de la prévention, et compléter la recherche en modélisant des études et des enquêtes historique.

La plupart des laboratoires de diagnostic préfèrent les tests sérologiques d'AGP en raison de leur simplicité et de large spécificité pour la détection de virus influenza de type A chez les volailles.

Puisque l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase de virus de l'influenza (les inhibiteurs de NA)-spécifique, particulièrement oseltamivir, augmente rapidement l'apparition des variantes résistant au traitement, est devenu un souci important. En fait, une étude récente de Inoue et ses collaborateurs (1992) ont prouvé que la fréquence de la résistance d'inhibiteur de Na parmi les enfants était considérablement plus haute qu'a précédemment pensé.

Ainsi, la surveillance soigneuse pour l'apparition des variantes inhibiteur-résistantes de Na est essentielle si nous avons l'intention de dériver l'avantage thérapeutique maximum de cette classe des agents antiviraux.

Cependant, ces tests sérologiques standard pour l'exposition de virus de l'influenza A ne différencient pas entre la volaille vaccinée et infectée quand les vaccins traditionnels sont employés (Krug, 1973). Une analyse sérologique améliorée par Capua et ses collaborateurs (2003) pour l'infection de virus de l'influenza A permettait d'identifier les volailles qui ont été atteints du virus de IA, alors qu'il exclurait correctement les animaux qui ont été vaccinés avec n'importe quel sous-type.

Cette stratégie a fourni un certain succès mais a des limitations en raison de la disponibilité des contraintes vacciniées qui exigent des combinaisons appropriées de Ha et des sous-types de Na. Ainsi, le sous-type Ha de la contrainte vacciniée doit avoir un degré élevé d'homologie au sous-type Ha de la contrainte, en outre, doit posséder un sous-type différent de Na; cependant, l'utilisation du système renversé de la génétique permettrait une stratégie plus flexible pour la différenciation entre les volailles infectées des volailles vaccinées (Lee, 2004). Ainsi que l'utilisation du test d'ELISA, est spécifique pour le sérodiagnostic de l'infection avec des sous-types multiples de virus de IAHP, et peut distinguer la volaille infectée de la volaille vaccinée. Ce test de diagnostic peut étendre le fond pour les stratégies additionnelles qui donneront des résultats optimaux. Une telle stratégie est la construction des virus de recombinaison de l'influenza avec une protéine NS1 tronquée ou supprimée qui pourrait être employée pour la génération des vaccins de la grippe (Talon, 2000). .

Conclusion

Conclusion :

La propagation du virus IAHP H5N1 en Asie depuis quelques années démontre que nous ne sommes jamais à l'abri d'une réelle catastrophe en médecine vétérinaire. Si l'on compare les chiffres, les conséquences économiques sont évidentes dans le domaine aviaire. La présence du virus hautement pathogène sous une forme asymptomatique chez des espèces réservoirs, comme les oiseaux terrestres ou chez certains oiseaux sauvages, représente un danger de pérennité de l'infection : ceci justifie le renforcement des moyens à mettre en œuvre pour lutter enfin efficacement contre cette affection aviaire. Si la France n'a pas eu de peste aviaire depuis 50 ans, elle n'est pas à l'abri puisque les états voisins (Italie, Hollande) ont été atteints, il y a quelques années. La mutation d'un virus IAHP vers un virus IAHP peut être considérée, comme un accident qui, de ce fait, sera toujours imprévisible. Une surveillance stricte des troupeaux, des oiseaux migrateurs s'impose et il est impératif de prévoir les moyens permettant de juguler rapidement un éventuel foyer. Le risque pour l'homme est limité, car le nombre de cas humains est resté sporadique. Quant au risque de pandémie de la grippe humaine, nous n'avons pas de base scientifique pour prédire le moment ou elle interviendra, le lieu, le virus responsable et sa portée. Comme les virus grippaux humains circulent de façon régulière et prolongée, et que le virus H5N1 s'est pérennisé en Asie depuis plusieurs années, les possibilités d'émergence d'un nouveau virus à risque pandémique ne peuvent être exclues, tout en étant imprévisible. Quelles que soient les prédictions sur l'apparition du prochain virus pandémique et l'année de son émergence, les scientifiques reconnaissent l'importance de se préparer à la pandémie pour limiter les conséquences médicales économiques. L'Algérie n'est pas à l'abri de cette pandémie, on est loin de tenir des propos alarmistes mais le risque d'introduction directe du virus de la grippe aviaire est réel.

Références bibliographiques

Références:

- Alexander DJ. 1995.** The epidemiology and control of avian influenza and Newcastle disease, *J Comp Pathol.* 112, 105-26.
- Allison, A. C; Byars, N. 1991.** Immunological adjuvants: desirable properties and side-effects. *Mol Immunol* 28:279-284.
- Alymova, I ; Taylor,G ; Portner,A. 2005.** Neuraminidase inhibitors as antiviral agents. *Curr Drug Targets Infect Disord* 5:401-409.
- Appleyard, G. 1977.** Amantadine-resistance as a genetic marker for influenza viruses. *Journal of General Virology* 36(2), 249-55.
- Bean, W; Threlkeld, J;Webster, R. 1989.** Biologic potential of amantadine-resistant influenza A virus in an avian model. *Journal of Infectious Diseases* 159(6), 1050-6.
- Belshe, R. 2004.** Current status of live attenuated influenza virus vaccine in the US. *Virus Res* 103:177-185.
- Bender, S; Small, Jr. 1992.** Influenza: pathogenesis and host defense. *Semin Respir Infect* 7:38-45.
- Borrel, T. 1996.** Les virus diversité et organisation du monde virant. *Edition Nathan*.p 11.
- Boussaboua, H. 2002.** Eléments de microbiologie générale. *Edition de l'université mentouri, constantine(algérie).* 15 - 16.
- Bower, J; Green, T; Ross, T. 2004.** DNA vaccines expressing soluble CD4-envelope proteins fused to C3d elicit cross-reactive neutralizing antibodies to HIV-1. *Virology* 328:292-300
- Brennan, F; Dougan, G. 2005.** Non-clinical safety evaluation of novel vaccines and adjuvants: new products, new strategies. *Vaccine* 23:3210-3222.
- Bright, R; Shay, K; Shu, B. 2006 .** Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the influenza season in the United States. *JAMA* 2006;295:891-4.
- Capua, I; Terregino, C; Cattoli, G; Mutinelli, F; Rodriguez J. 2003.** Development of a DIVA (differentiating infected from vaccinated animals) strategy using a vaccine containing a heterologous neuraminidase for the control of avian influenza. *Avian Pathol.* 32:47-55
- Champredon, C. 2006.** Grippe aviaire et virus H5N1. *Institut national de veille sanitaire.*
- Cooper, NJ; Sutton, A; Abrams, R. 2003.** Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ.* 326:1235-42.
- Cox, J; Brokstad, A; Ogra, P. 2004.** Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol* 59:1-15.
- Eccles, R. 2005.** Understanding the symptoms of the common cold and Influenza *Lancet. Infect Dis.* 5 (11): 718-25.
- Essen, A ; Sorgedraeger, G ; Salemink, GW. 1993.** NHGStandaard Infl uenza en infl uenzavaccinatie. *Huisarts Wet.* 36:342-6.
- Gourreau, JM; Hannoun, C; Kaiser, C; Jestin, A. 1980.** Excretion of human influenza virus by experimentally infected pigs (author's transl). *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases.* 3(1-2), 137-46.
- Govaerts, F ; Meyere, M . 2005.** Inhibiteurs de la neuraminidase dans la prévention et le traitement de l'influenza. *MinervaF.* 4(2):23-6.

- Gubareva, LV; Matrosovich, MN; Brenner, MK; Bethell, RC; Webster, RG. 1998.** Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *Journal of Infectious Diseases*. 178(5), 1257-62.
- Guo, Y; Wang, M; Kawaoka, Y; Gorman, O; Ito, T; Saito, T; Webster, R G.1992.** Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology*. 188(1), 245-55.
- Gupta, R; Siber, G. 1995.** Adjuvants for human vaccines--current status, problems and future prospects. *Vaccine*. 13:1263-1276.
- Halloran, M E; Longini, I M; Gaglani Jr; Piedra P A; Chu, H; Herschler ,G B; Glezen,W P. 2003.** Estimating efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine (CAIV-T) against influenza A (H1N1) and B using surveillance cultures. *Am J Epidemiol*. 158:305-311.
- Harper, S A.; Fukuda, K; Cox, N J; Bridges, C B. 2003.** Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 52:1-8.
- Hayden, F G; Reisinger, K S; Young, N; Dutkowski, R; Ipe, D; Mills, R G; Ward, P. 2001** Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 20(2).
- Hayden, F G; Jennings, L; Robson, R; Schiff, G; Jackson, H; Rana, B; McClelland, G; Ipe, D; Roberts, N; Ward, P. 2000.** Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antiviral Therapy*. 5(3), 205-213.
- Herald, NZ. 2006.** Flu viruses 'can live for decades' on ice
- Horimoto, T ;Kawaoka,Y.2005.** Lab testing of persons with Suspected Avian Flu in U.S.document du CDC.
- Horimoto, T ;Kawaoka,Y.2005.** La chute du taux de mortalité due au virus préfigure un nouveau danger . *Nature revreins microbiology*. vol 3 , p 591-600.
- Hsieh, Y C; Wu, T Z; Liu, D P; Shao, P L; Chang, L Y ; Tomai, M A; Johnson, A G. 1989.** T cell and interferon-gamma involvement in the adjuvant action of a detoxified endotoxin. *J Biol Response Mod*. 8:625-643.
- Inoue, Y; Suzuki, RY; Matsuura, S; Harada, J; Chiba, Y; Watanabe, I; Saito; Miyamura, T. 1992.** Expression of the amino-terminal half of the NS1 region of the hepatitis C virus genome and detection of an antibody to the expressed protein in patients with liver disease. *J Gen Virol*. 73:2151-2154
- Jefferson, T; Deeks, J J; Demicheli, V; Rivettiand, D; Rudin, M. 2004.** Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001169
- Jongh, MD; Hien, TT; Clin, J. 2006 .** Avian influenza A (H5N1). *Virol*. 35(1) ; 2-13.
- Kensil, C R. 1996.** Saponins as vaccine adjuvants. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 13: p 1-55.
- Krug, R M; Etkind, P R. 1973.** Cytoplasmic and nuclear virus-specific proteins in influenza virus-infected MDCK cells. *Virology*. 56:334-348
- Kuiken, T ;Rimmelwaan, G;van Riel, D; van Amerongen, G ; Baars, M; Fouchier R. Gripe H5N1 aviaire chez les chats . *La science*.2004;306:241.**
- Kung, NY ;Guan, Y ; Perkins, NR ; Bisset, L ; Ellis, T ;Sims, L. 2003.** L'impact d'un jour de pepos mensuel sur des taux aviaries d'isolement de virus de grippe dans le délaît vivent des marches de volaille à Hong Kong. *Dis aviaire*.47.1037- 41.
- Lamb, R A; Krug, R M. 2001.** Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. *Fields Virology*.4: 1487-1532.

- Lecterc, H ; Mossel, A.A ; Bernier, J-J . Aout 1989. Microbiologie : le tube digestif l'eau et les aliments. Imprimé en France-jouve, 18, rue saint- denis, 75001 Paris. Page 304.
- Lee, C-W; Senne, D A; Suarez, D L. 2004.** Generation of reassortant influenza vaccines by reverse genetics that allows utilization of a DIVA (differentiating infected from vaccinated animals) strategy for the control of avian influenza. *Vaccine*. 22:3175-3181.
- Lee, jw. 2004.** Grippe aviaire : évaluation du risque de pandémie. *OMS*. P 31- 33.
- Leneva, I A; Roberts, N; Govorkova, E A; Goloubeva, O G; Webster, R G. 2000.** The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Research*. 48(2), 101-115.
- Ludwig, S; Pleschka, S; Wolff, T. 1999.** A fatal relationship--influenza virus interactions with the host cell. *Viral Immunol*.12:175-96.
- Manual, M. 1986.** La grippe. Home Edition. Influenza: Viral Infections.
- Manuguerra, J.C ; van der Werf, S. 1999.** Les antiviraux contre la grippe. *Virologie*. 3, 439-452.
- McNicholl, I R; McNicholl, J J. 2001.** Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. *Ann Pharmacother*. 35:57-70.
- Mendel, D B; Tai, Escarpe, CY; Liw, p; Sidwell, A; Huffman, R W; Sweet, JH; Jakeman, C; Merson,KJ; Lacy, JSA; Lew,W; Williams, MA; Zhang, L; Chen, M S; Bischofberger, N; Kim, CU.1998.** Oral administration of a prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS4071.Protects mice and ferrets againt influenza infection. *Antimicrobiol. Agents chmothey*.42,640, 646.
- Menao, D. 2005.** La grippe aviaire mortelle A (H5N1) dans un enfant présent avec la diarrhée a suivi de Coma . *Journal de la Nouvelle ngleterre de la médecine*.352 (7) : 686-691
- Mitchell, J A.; Green, T D; Bright, R A; Ross, T M. 2003.** Induction of heterosubtypic immunity to influenza A virus using a DNA vaccine expressing hemagglutinin-C3d fusion proteins. *Vaccine*. 21:902-914.
- Mould, J A; Li, H C; Dudlak, C S; Lear, J D; Pekosz, A; Lamb, R A; Pinto, L H. 2000.** Mechanism for proton conduction of the M(2) ion channel of influenza A virus. *J Biol Chem*. 275: 8592-8599.
- Munster,v. 2005.** pathogenic avian influenza ancestral viruses,northen europ . *emerging Inf Dis* ,11,1545-51.
- Munster,VJ ; Wallensten, A ; BAAS, C. 2005.** Mallards and highly pathogenic avian influenza ancestral viruses ,northern Europe, *Emerging Inf Dis* ,2005,11,1545-51.
- Nayak, D P; Hui, E K; Barman, S. 2004.** Assembly and budding of influenza virus. *Virus Res* .106:147-165.
- OMS** http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/fr/index.html
- Operschall, E; Pavlovic, J; Nawrath, M; Molling, K. 2000.** Mechanism of protection against influenza A virus by DNA vaccine encoding the hemagglutinin gene. *Intervirology*. 43:322-330.
- Perdue, ML ; Latimer, JW ; Crawford, JM . 1995.** A novel carbohydrate addition site on the hemagglutinin protein of a highly pathogenic H7 subtype avian influenza virus. *Virology*. 213, 276-281.
- Perdue, ML ; Swayne, D. 2005.** Public health risk from avian influenza viruses. *Avian dis*. 27, 49- 317
- Petrovsky, N; Aguilar, J C. 2004.** Vaccine adjuvants: current state and future trends. *Immunol Cell Biol*. 82:488-496.

- Poon, L L; Pritlove, D C; Fodor, E; Brownlee, G G. 1999.** Direct evidence that the poly(A) tail of influenza A virus mRNA is synthesized by reiterative copying of a U track in the virion RNA template. *J Virol.* 73:3473-6.
- Rayan, D M; Ticehurst, J; Demposey, MH; Penn, R.1994.** Inhibition of influenza virus replication in mice by GG 167(4-guanidino-2,4- dideoxy-2, 3-dehydro-N-acetyl neuraminic acid) is consistent with extracellular activity of viral neuraminidase(sialidase). *Antimicrobiol.* 38, 2270, 2275.
- Reid, A H; Fanning, T G; Hultin, J V; Taubenberger, J K.1999.** Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 96(4), 1651-6.
- Robinson, H L; Boyle, C A; Feltquate, D M; Morin, M J; Santoro, J C; Webster, RG. 1997.** DNA immunization for influenza virus: studies using hemagglutinin- and nucleoprotein-expressing DNAs. *J Infect Dis* 176 Suppl. 1:S50-55.
- Ross, T M; Xu, Y; Bright, R A; Robinson, H L. 2000.** C3d enhancement of antibodies to hemagglutinin accelerates protection against influenza virus challenge. *Nat Immunol* 1:127-131.
- Scheiffele, P; Rietveld, A; Wilk, T; Simons, K.1999.** Influenza viruses select ordered lipid domains during budding from the plasma membrane. *J Biol Chem* 274:2038-2044.
- Schild, G C; Newman, R W; Webster, R G; Major, D; Hinshaw, V S. 1980.** Antigenic analysis of influenza A virus surface antigens: considerations for the nomenclature of influenza virus. *Brief review. Arch Virol.* 63:171-184.
- Schirmbeck, R; Melber, K; Mertens, T; Reimann, J. 1994.** Antibody and cytotoxic T-cell responses to soluble hepatitis B virus (HBV) S antigen in mice: implication for the pathogenesis of HBV-induced hepatitis. *J Virol.* 68:1418-1425.
- Scholtissek, C.1994.** Source for influenza pandemics. *European Journal of Epidemiology* 10 (4), 455-8.
- Scholtissek, C; Burger, H; Bachmann, P A; Hannoun, C.1983.** Genetic relatedness of hemagglutinins of the H1 subtype of influenza A viruses isolated from swine and birds. *Virology.* 129(2), 521-3.
- Schultz, U; Fitch, W M; Ludwig, S; Mandler, J; Scholtissek, C. 1991.** Evolution of pig influenza viruses. *Virology.* 183(1), 61-73.
- Skehel, J J; Wiley, D C. 2000.** Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin. *Annu Rev Biochem.* 69:531-569.
- Suarez, D; Spackman, E; Senne, D; Bulaga, L; Welsch, A; Froberg, K. 2003.** The effect of various disinfectants on detection of avian influenza virus by real time RT-PCR. *Avian Dis.* 47 (3): 1091-5.
- Talon, J; Salvatore, M; O'Neill, R E; Nakaya, Y; Zheng, H; Muster, T; García-Sastre, A; Palese, P. 2000.** Influenza A and B viruses expressing altered NS1 proteins: a vaccine approach. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97:4309-4314.
- Taubenberger, J K; Reid, A H; Krafft, A E; Bijwaard, K E; Fanning, TG.1997.** Initial Genetic Characterization of the 1918 Spanish Influenza Virus. *Science.* 275(5307), 1793-1796.
- Tominack, R L; Hayden, F G. 1987.** Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. *Infectious Disease Clinics of North America.* 1(2), 459-78.
- Vanderwerf, S. 2006.** La grippe aviaire.
- Walls, R S. 1977.** Eosinophil response to alum adjuvants: involvement of T cells in non-antigen-dependent mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med.* 156:431-435.

- Webster, R G; Sharp, G B; Claas, E C. 1995.** Interspecies transmission of influenza viruses. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 152(4 Pt 2), S25-30.
- Webster, R G; Wright, S M; Castrucci, M R; Bean, W J; Kawaoka, Y. 1993.** Influenza--a model of an emerging virus disease. *Intervirology*. 35:16-25.
- Weisshart, C ; Paul, A ; Calvo.2006.** Une protéine mitochondriale de virus de la grippe A de roman qui induit la mort de cellules . *Médecine* 7:1306 de nature - 1312. doi : 10.1038/nm1201-1306
- WHO. 2006.** Avian influenza ("bird flu") fact sheet.
- Wiley, D C; Skehel, J J. 1987.** The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus. *Annu Rev Biochem* . 56:365-394.
- Wilson, I A; Skehel, J J; Wiley, D C. 1981.** Structure of the haemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus at 3 Å resolutions. *Nature*. 289:366-373.
- Wintermeyer, S M; Nahata, M C. 1995.** Rimantadine: a clinical perspective. *Annals of Pharmacotherapy*. 29(3), 299-310.
- Zheng, H; Lee, H A; Palese, P; Garcia-Sastre, A. 1999.** Influenza A virus RNA polymerase has the ability to stutter at the polyadenylation site of a viral RNA template during RNA replication. *J Virol*. 73:5240-3.

La grippe aviaire

Présenté par :

Bouchakour Nedjwa

Bounneche Noura

Boudjedir Nawel

Dirigé par : Mounia MEHIBEL

En vue de l'obtention du diplôme d'étude supérieur (DES). Option : *Microbiologie*.

Résumé :

La grippe aviaire est une maladie infectieuse causée par des virus grippaux présents naturellement chez les oiseaux migrateurs. Elle peut se transmettre aux oiseaux et d'autres animaux domestiques, la plupart des infections humaines par les virus de la grippe aviaire dues à des contacts directs avec les volailles et les animaux infectés ou avec des surfaces contaminées. Les symptômes de la grippe aviaire chez l'homme peuvent varier selon le type et le sous-type de virus spécifiques qui sont la cause de l'infection. Les analyses au laboratoire sont nécessaires pour confirmer le diagnostic de la grippe aviaire chez l'homme, ces études indiquent que les médicaments approuvés pour combattre les virus de la grippe humaine devraient agir pour traiter la grippe aviaire chez l'homme.

Mots-clés : Grippe aviaire, influenza A, H5N1, Hémagglutinine, Neuraminidase, IAFP, IAHP.

Abstract :

Avian flu is an infectious disease caused by flu virus present naturally in birds. It can be transmitted to birds and domestic animals; the majority human infections by the flu viruses are due to direct contacts with the poultry and the animals infected or contaminated surfaces. The symptoms of bird influenza A in humans can vary according to the type and under type of specific viruses which are the cause of the infection. The laboratory analyses are necessary to confirm the diagnosis of influenza A in humans. These studies indicate that the drugs approved to fight the human flu viruses should act to treat the influenza A in humans.

Key words: Avian flu, influenza A, H5N1, Hemagglutinin, Neuraminidase, LPAI, HPAI.

المخلص:

أنفلونزا الطيور مرض معدي تسببه فيروسات الأنفلونزا الموجودة طبيعياً عند الطيور المهاجرة التي يمكنها أن تنتقل إلى الطيور الأليفة و أغلبية عدوى الإنسان بواسطة فيروسات أنفلونزا الطيور راجعة إلى الاحتكاك المباشر مع الطيور أو الحيوانات الحاملة للعدوى أو مع السطوح الملوثة .
أعراض أنفلونزا الطيور عند الإنسان يمكن أن تتغير حسب نوع و تحت نوع الفيروس الخاص الذي يسبب العدوى إن التحاليل المخبرية ضرورية من أجل إثبات تشخيص أنفلونزا الطيور عند الإنسان و هذه الدراسات تبين أن الأدوية الموافقة من أجل مكافحة فيروسات أنفلونزا الإنسان أصبحت فعالة من أجل معالجة أنفلونزا الطيور عند الإنسان

الكلمات المفتاح: أنفلونزا الطيور، أنفلونزا أ، هيماغليوتينين، نورامينيداز، أنفلونزا ضعيفة الامراضية، أنفلونزا عالية الامراضية.

Université de JIJEL – Faculté des sciences. Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire.