



Publication autorisée par l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) Modifiée par Elisabeth Strömberg

Département de Zoologie
Université de Göteborg
Email: e.stromberg@zool.gu.se

La grippe aviaire (2007)

La grippe aviaire annonce-t-elle la pire pandémie depuis des générations ?

Introduction

Parfois les journaux et la radio, nous informent que nous devons nous attendre à être bientôt affectés par une pandémie grippale (une maladie pandémique se propage à travers tout le globe, alors qu'une épidémie est plus restreinte, elle se limite à une échelle plus régionale). Fondées sur des faits historiques, les pandémies grippales sont attendues pour se produire trois ou quatre fois par siècle en moyenne lors de l'émergence de nouveaux types de virus transmissibles d'homme à homme. Cependant l'apparition des pandémies grippales est non prévisible. Au 20e siècle la plus importante pandémie de 1918-1919, fut la grippe espagnole (probablement appelée de la sorte car l'Espagne n'étant pas impliqués dans la guerre a par conséquent pu relater librement ce fait dans la presse). Cette grippe espagnole a causé 40 à 50 millions de morts à travers le monde. On a observé aussi les pandémies suivantes, la grippe asiatique, qui a tué entre 1957-1958 environ un million de personnes, entre 1968 et 1969 la grippe de Hong-kong qui a été responsable d'environ un à quatre millions de morts. (Figure 1). Les experts se sont mis d'accord pour annoncer qu'une autre pandémie grippale est inévitable et peut être imminente.

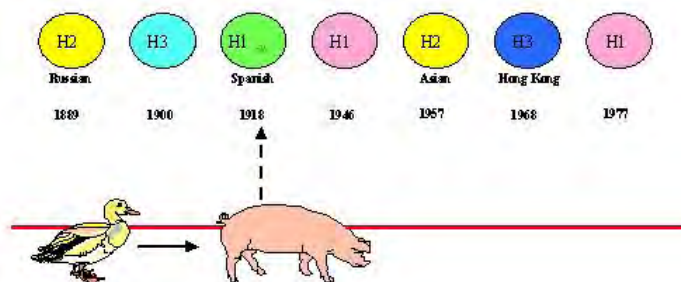


Figure 1. Les pandémies de la grippe Influenza A depuis 1889. Les flèches pleines montrent une voie d'infection certifiée. Les flèches discontinues montrent une possible voie d'infection. Publié avec la permission du Professeur Annika Linde, Institut Suédois du Contrôle des Maladies Infectieuses, Suède.

Le virus

Les virus influenza présentent trois formes différentes: A, B et C. Les deux dernières infectent uniquement l'homme, mais le virus de type A peut infecter une variété d'animaux notamment les oiseaux d'eau, les volailles, les porcs, les chevaux, les hommes et bien d'autres mammifères encore.

Le virus de type A est constitué d'une membrane lipidique associée à des protéines, avec pour matériel génétique un simple brin d'ARN. Le génome ARN est segmenté en 8 fragments et présente une structure en hélice (Figures 2 et 3).

Il y a deux protéines de surface qui déterminent le sous-type de virus de la grippe de type A. L'hémagglutinine (HA) est impliquée dans la fixation du virus aux récepteurs cellulaires et permet au virus d'entrer dans la cellule. La structure de HA détermine la nature de l'hôte infecté par la souche du virus de la grippe (figure 4). La neuraminidase (NA) qui est présente en moindre quantité dans l'enveloppe, libère des virus néo synthétisés depuis la cellule infectée, ce qui leur permet d'infecter d'autres cellules. (Figure 5). De légers changements dans ces protéines de surface peuvent permettre aux virus d'infecter de nouveaux types d'hôtes. Cette altération peut intervenir au travers de mutation ou peut être acquise lors d'échanges quand les gènes de deux types de virus grippaux infectent la même cellule (voir par la suite).

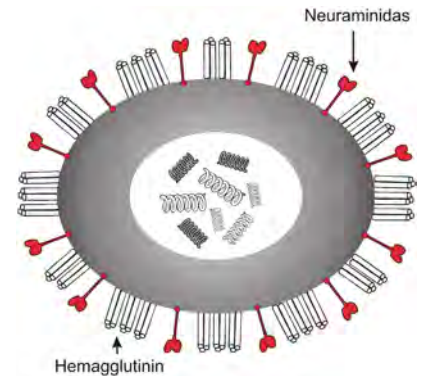


Figure 2. Représentation schématique du virus de la grippe aviaire.

La maladie chez les oiseaux

La grippe aviaire est une maladie infectieuse chez les oiseaux causée par la souche du virus de la grippe de type A. Identifiée pour la première fois en Italie il y a plus de 100 ans de cela, cette maladie apparaît dans le monde entier.

On pense que tous les oiseaux sont susceptibles d'être infectés par ce virus aviaire, et que certaines espèces seront plus résistantes à l'infection que d'autres. L'infection cause un large spectre de symptômes chez les oiseaux, classés de symptômes légers à un état sévèrement contagieux à l'issue fatale résultant d'une sévère épidémie. La dernière connue est une « grippe aviaire hautement pathogène ». Cette forme de grippe se caractérise par une brutale évolution en état sévèrement pathologique dont les taux de mortalité sont voisins de 100%.

Quinze sous type de virus de la grippe sont connus pour infecter les oiseaux, ce qui fournit un conséquent réservoir de virus grippal qui peut potentiellement circuler dans la population des oiseaux. À ce jour, toutes

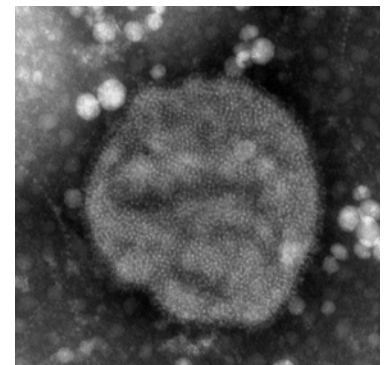
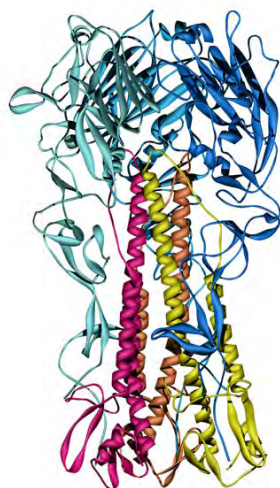


Figure 3. Micrographe de la transmission du virus de la grippe aviaire. Publié avec la permission du Dr. Kjell-Olov Hedlund, Institut Suédois du Contrôle des Maladies



Infectieuses, Suède.
Figure 4. Molécule d'hémagglutinine par le Dr. Luca Pattarello, Université de Padou, Italie.



Figure 5. Molécule de neuraminidase par le Dr. Luca Pattarello, Université de Padou, Italie.

les incursions hautement pathogènes du virus influenza ont été causées par les sous types H5 et H7.

Les flux migratoires -essentiellement chez les canards sauvages- représentent le réservoir naturel de la grippe aviaire. Ces oiseaux sont aussi les plus résistants à l'infection (figure 6). Les volailles domestiques, comme les poulets et les dindes, sont particulièrement susceptibles d'engendrer une épidémie de grippe imminente à l'issue fatale.

Les contacts directs ou indirects de troupeaux domestiques avec des flux migratoires sauvages ont été fréquemment impliqués dans des causes épidémiques. Les oisellereries ont aussi été conséquemment impliquées dans la diffusion des épidémies. (Figure 7).

De récentes recherches ont montré que les virus à faible pouvoir pathogène peuvent muter en un virus hautement pathogène, après une circulation durant une courte période dans une population de volaille. Aux Etats-Unis pendant l'épidémie de 1983-1984, le Virus H5N2 a initialement causé un faible taux de mortalité, mais sur une période de six mois il est devenu hautement pathogène avec un taux de mortalité avoisinant les 90%. Le contrôle de cette diffusion a nécessité la destruction de plus de 17 millions de volatiles ce qui a coûté près de 65 millions de dollars. En Italie, pendant la période épidémique de 1999-2001, le virus H7N1, initialement faiblement pathogène, a muté en 9 mois en une forme hautement pathogène. Plus de 13 millions d'oiseaux sont morts ou ont été détruits.

Excepté le fait d'être hautement contagieux, les virus de la grippe aviaire sont facilement transmissibles de ferme en ferme par des moyens mécaniques, au travers des équipements contaminés, des véhicules, des rations de nourriture, des cages ou des vêtements. Les virus hautement pathogènes peuvent survivre pendant une longue période dans l'environnement en particulier lorsque les températures sont basses. Des mesures sanitaires drastiques dans les fermes peuvent cependant conférer certains degrés de protection.

La mise en quarantaine de fermes infectées, et la destruction des volées infectées ou potentiellement exposées, représentent les mesures standard de contrôles afin d'éviter l'effusion sur d'autres fermes ou l'éventuel instauration du virus dans une population de volailles.

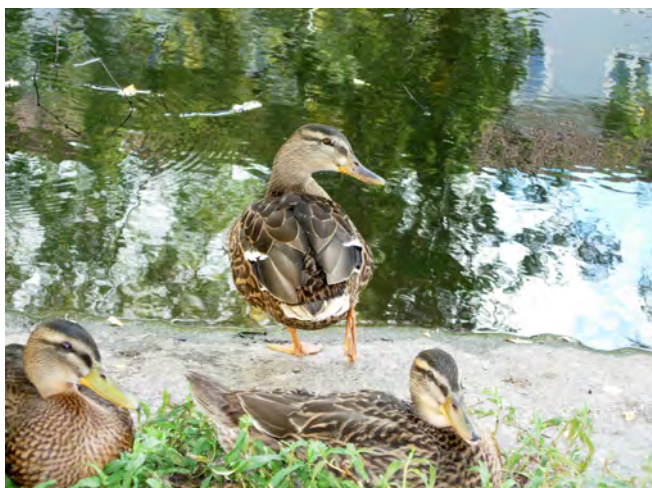


Figure 6. Colvert Femelle. Photo par le Professeur Jarl-Ove Strömberg, Station de Recherché Marine de Kristineberg, Suède.



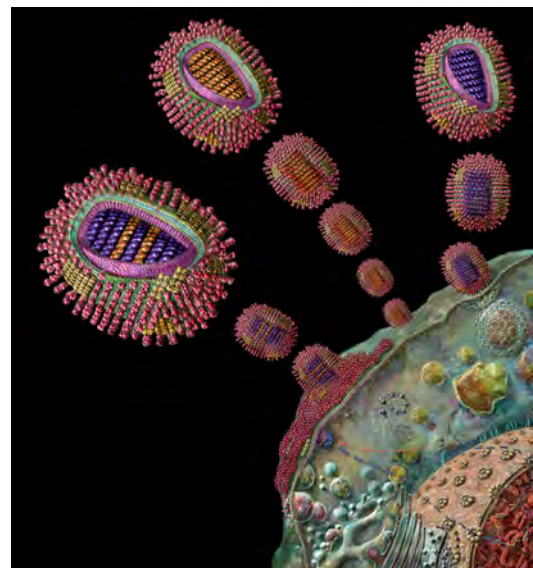
Figure 7. Marché en chine. Photo par le Professeur Gunnar Svedmark, Vicechancellor, Université de Göteborg, Suède.

Un virus en constante mutation – « drift » antigénique et « shift » antigénique

Tous les types A de virus de la grippe sont génétiquement labiles et bien adaptés pour échapper aux défenses de l'hôte. Le virus de la grippe est dépourvu de mécanismes de « prolifération » et de réparation des erreurs qui surviennent lors de la réplication. Le résultat de ces erreurs non-corrigés, engendre une modification de la composition génétique des virus lorsqu'ils se répliquent chez l'homme ou chez les animaux. La souche existante est remplacée par une nouvelle variante antigénique. Ces changements constants, permanents et généralement insignifiants dans la composition antigénique du virus de la grippe de type A sont connus sous le nom de « drift » antigénique.

Les virus grippaux influenza ont une deuxième caractéristique qui concerne en grande partie la santé publique : le virus de la grippe de type A inclut différentes espèces, il peut échanger ou « mélanger » son matériel génétique, et le fusionner. Ce processus de mélange est connu sous le nom de « shift » antigénique, il en résulte un nouveau sous-type issu de deux virus parents (Figure 8). Puisque les populations ne seront pas immunisées contre ce nouveau sous type car il n'y a pas de vaccins qui peuvent conférer de protection, le shift antigénique historiquement induit des pandémies hautement létales. Pour que cela produise ainsi, ce nouveau sous type nécessite des gènes issus de virus de la grippe humaine afin que la transmission puisse se faire d'homme à homme sur une longue période.

On pense qu'une condition favorable à l'émergence du shift antigénique est due à la promiscuité entre les hommes, les volailles domestiques et les cochons. Les porcs sont susceptibles d'être infectés à la fois par des virus aviaires et mammifères, ce qui inclut les souches humaines. Les porcs peuvent servir de « réservoir de mixage » pour un mélange de matériel génétique humain et aviaire, il peut en résulter l'émergence d'un nouveau sous type. Les événements récents, ont permis d'identifier un nouveau mécanisme. Les résultats ont montré sur les 15 sous types de grippe aviaires, que l'homme pouvait servir de réservoir de mixage (figure9).



RUSSEL KNIGHTLY / SCIENCE PHOTO LIBRARY

Figur 8. Illustration montrant le réassortiment des segments viraux dans une cellule infectée par deux souches du virus influenza (humain et aviaire) qui peut être à l'origine d'une nouvelle souche potentiellement dangereuse et pouvant développer une pandémie.

Copyright Russel Kightley Media (rkm.com.au).

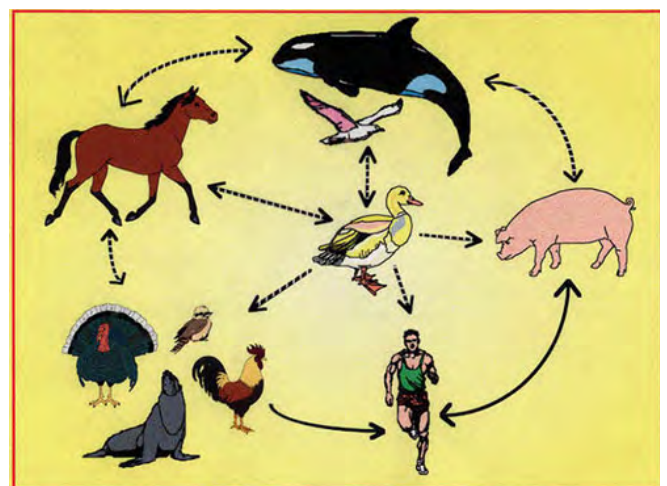


Figure 9. Le virus influenza chez des canards sains peut induire des décès chez d'autres espèces. Les flèches pleines représentent les voies de transmission fondées, les flèches discontinues montrent les voies probables. La figure est publiée avec la permission du professeur Annika Linde, Institut Suédois du Contrôle des Maladies Infectieuses, Suède.

Infection humaine par le virus de la grippe aviaire

Après une période d'incubation standard de 48 heures le virus influenza chez l'homme se manifeste généralement par une fièvre élevée, des maux de tête, une photophobie, une toux sèche et une irritation de la gorge. L'état fiévreux persiste environ 3 jours. Le virus infecte essentiellement l'épithélium respiratoire, riche en récepteurs viraux.

Les virus de la grippe aviaire n'infectent normalement pas d'autres espèces que les oiseaux et les cochons. La première infection documentée chez l'homme par un virus de la grippe aviaire est répertoriée à Hong-Kong en 1997, lorsque la souche H5N1 a causé des troubles respiratoires sévères chez 18 individus, dont l'issue a été fatale pour 6 d'entre eux. Cette infection humaine coïncide avec une épidémie hautement pathogène de la grippe aviaire dans la population aviaire de Hong-Kong causée par cette même souche.

De longues recherches sur cette irruption ont déterminé que des contacts proches avec les volatiles vivants étaient à l'origine de cette infection humaine. Des études génétiques ont par la suite montré que le virus a été directement transmis depuis l'oiseau à l'homme. Cette transmission limitée est contraignante pour la santé, n'a pas causé de sévères maladies.

Afin de réduire les futures opportunités de transmission directes à l'homme une destruction rapide – sur trois jours- de toutes les volailles a été effectuée. L'élimination, d'environ 1,5 millions d'oiseaux, a peut-être évité une pandémie.

Cet événement a alarmé les autorités de santé publiques, en qualité de premier événement connu de grippe aviaire transmissible directement à l'homme occasionnant de sévères symptômes associées à une mortalité élevée. La sonnette d'alarme a été tirée une fois de plus en février 2003 lorsque qu'une diffusion de la grippe aviaire H5N1 à Hong-Kong est à l'origine de 2 cas et 1 décès parmi les membres d'une famille qui revenait d'un voyage du sud de la Chine. Un autre enfant de cette famille décéda lors du voyage, la cause de la mort n'a pas été identifiée.

Deux autres virus grippaux aviaires ont récemment été à l'origine de pathologies chez l'homme. Une diffusion du virus H7N7 de la grippe aviaire hautement pathogène a commencé en février 2007 en Hollande et est responsable deux mois plus tard de la mort d'un vétérinaire et a entraîné des pathologies moyennement sévères chez 83 autres personnes. De légers cas de grippe aviaire du virus H9N2 ont été répertoriés, chez deux enfants à Hong-Kong en 1999 et un cas la mi décembre 2003, cette souche ne présentait pas de pouvoir pathogène sévère pour les oiseaux.

La cause la plus alarmante est survenue en janvier 2004, lorsque des tests de laboratoire ont confirmé, la présence dans le Nord du Vietnam, du virus H5N1 de la grippe aviaire capable d'induire chez l'homme de sévères troubles respiratoires.

Le premier cas confirmé de transmission d'homme à homme a été décrit en septembre 2004, au travers d'une petite fille de 11 ans qui vivait avec sa tante qui avait consulté son médecin pour un état fiévreux, une toux et une gorge douloureuse. Les poulets du foyer étaient morts la semaine précédente de grippe aviaire. La fillette dormait et jouait avec ces poulets dans la maison. Sa mère qui vivait à Bangkok est venue lui rendre visite, lorsqu'elle pris connaissance de son état pathologique, elle la transporta à l'hôpital deux jours avant que sa fillette décède. Trois jours après, elle commença à présenter un état fiévreux avec une sévère dépression respiratoire. Une semaine plus tard elle décéda. La tante de l'enfant fut aussi atteinte mais survécue. Les études menées par le Dr K. Ungchusak permirent de conclure : « Nous pensons que l'explication la plus probable pour ce groupe familial concernant ces trois cas de grippe aviaire, est la transmission directe du virus de la fillette à la mère et à sa tante. »

Pourquoi la souche H5N1 est particulièrement concernée

Parmi les sous types de virus de la grippe aviaire, la souche H5N1 est particulièrement concernée pour plusieurs raisons. H5N1 mute rapidement et présente une propension pour acquérir des gènes de virus infectant d'autres espèces animales. Son aptitude à causer de sévères pathologies chez l'homme a été maintenant documentée à deux reprises. De plus des études de laboratoire ont démontré que des isolats de ces virus présentaient un fort pouvoir pathogène et pouvaient causer de sévères maladies chez l'homme. Les oiseaux qui survivaient à l'infection excrètent le virus pendant au moins 10 jours, oralement et dans les selles. Ceci a facilité la large diffusion du virus aux volailles vivantes sur les marchés par le biais des flux d'oiseaux migratoires.

L'épidémie due à la souche hautement pathogène H5N1 de la grippe aviaire, a commencé à la mi-décembre 2003 en république de Corée, et est actuellement observée dans d'autres pays asiatiques. C'est un problème de santé publique. Les variantes de H5N1 ont démontré une capacité à infecter directement l'homme en 1997, phénomène reproduit en janvier 2004 au Viêtnam. Cette diffusion de l'infection chez les oiseaux augmente les opportunités d'une infection directe pour l'homme. Si sur une longue période, plus d'hommes sont infectés simultanément avec des souches de virus grippaux influenza aviaire et humain, alors la probabilité pour que l'homme puisse être un « réservoir de mixage » augmente. Ce fait potentialiserait l'émergence d'un nouveau sous type avec suffisamment de gènes humains pour favoriser la transmission d'homme à homme. Un tel événement pourrait être le point de départ d'une pandémie à influenza virus.

Cours clinique et traitement des cas humains infectés par la grippe aviaire H5N1

Chez de nombreux patients les symptômes causés par le virus H5N1 évoluent, d'un point de vue clinique, avec une agressivité inhabituelle suivie d'une décompensation rapide et souvent fatale. Comme la plupart des maladies émergentes, le virus influenza H5N1 chez l'homme est mal connu. Depuis 1997 jusqu'à présent, les données cliniques commencent à donner une image des caractéristiques cliniques de la maladie, cependant il reste beaucoup à apprendre. De plus des faits récents peuvent changer la propension du virus à muter rapidement et imprévisiblement. Les patients développent des symptômes de fièvre, irritation de la gorge, toux et dans certain cas à l'issue fatale, de sévères détresses respiratoires consécutives à des pneumonies virales. Auparavant des adultes sains, des enfants et quelques personnes sous traitement chroniques ont été affectés.

La période d'incubation pour le virus H5N1 peut être plus longue qu'une grippe saisonnière usuelle, de l'ordre 2 à 3 jours environ. Des données récentes sur l'infection H5N1 indiquent une période d'incubation de 2 à 8 jours qui peut s'étendre à 17 jours. Cependant la possibilité d'exposition multiple au virus rendent difficile la détermination précise de la période d'incubation. L'OMS recommande actuellement qu'une période d'incubation de 7 jours doit être utilisée pour les investigations et les surveillances des contacts des patients.

Les symptômes initiaux impliquent une fièvre élevée avec généralement des températures supérieures à 38°C, ainsi que tous les symptômes grippaux. Chez certains patients, on répertorie également en tant que symptômes précoces les diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, poitrine douloureuse, et écoulement nasal. Des diarrhées liquides avec des saignements semblent être plus communes dans le cadre d'une infection grippale aviaire du virus H5N1, que dans le cadre d'une infection grippale saisonnière. Le spectre clinique devrait cependant être élargi car tous les patients n'ont pas présenté des symptômes respiratoires. Chez deux patients du sud du Viêtnam le diagnostic clinique posé était une encéphalite aiguë. Lors de la consultation le

patient ne présentait pas de symptômes respiratoires. Dans un autre cas, en Thaïlande, le patient présentait de la fièvre et des diarrhées sans symptômes respiratoires. Ces trois patients avaient été récemment en contact avec des volatiles infectés.

Une caractéristique observée chez de nombreux patients est la manifestations très tôt dans la maladie d'une dépression respiratoire. Les observations actuelles montrent que les difficultés respiratoires apparaissent dans les 5 jours qui suivent les premiers symptômes. Plus récemment il a été observées en Turquie des traces de sang dans les sécrétions respiratoires des patients. Presque tous ces malades ont développé une pneumonie.

Chez les patients infectés par le virus H5N1, la décompensation clinique est rapide. En Thaïlande, le temps entre les premiers symptômes et la détresse respiratoire aiguë est d'environ 6 jours, dans une fourchette de 4 à 13 jours. Des cas sévères en Turquie ont révélé dans les 3 à 5 jours des anomalies respiratoires. Une autre particularité est la dysfonction multiviscérale qui implique notamment le cœur et les reins.

Des preuves minimales suggèrent que certains médicaments antiviraux, notamment oseltamivir (Connu sous la dénomination commerciale de tamiflu®), peuvent réduire la durée de réplication virale et favorise les chance de survie s'il est administré dans les 48 heures suivant les premiers symptômes. Certains de ces médicaments sont relativement onéreux et leur approvisionnement est limité.

L'expérience en matière de production de vaccins contre les virus influenza de la grippe est considérable, notamment lorsque la composition des vaccins change chaque année afin d'être spécifiquement appropriés au virus circulant, phénomène dû au drift antigénique. Cependant il faut compter au moins quatre mois pour produire un nouveau vaccin en quantités suffisantes et capable de conférer une protection contre une nouveau sous type de virus.

Peut on éviter la pandémie grippale ?

De nombreuses mesures peuvent aider à minimiser les risques de santé publique qui pourraient survenir lors d'une diffusion hautement pathogène de la souche H5N1 de la grippe aviaire chez les oiseaux. Une priorité immédiate serait d'enrayer la propagation de l'épidémie chez les volailles. Cette stratégie consiste à réduire les opportunités d'expositions de l'homme au virus. La vaccination des personnes qui présentent un haut risque d'exposition avec des volailles infectés en utilisant des vaccins existants actifs sur des souches de grippe humaines peut réduire la probabilité de co-infection de l'homme avec des oiseaux. Cela peut par conséquent réduire le risque d'échange de gènes. Les ouvriers impliqués dans l'abattage des volailles doivent être protégés des infections par des vêtements et des équipements propres. Ces ouvriers doivent aussi recevoir en mesure prophylactique un antiviral.

La plupart des experts de la grippe sont d'accord pour affirmer que l'abattage expéditif de l'entière population des volailles à Hong- Kong en 1997 a probablement enrayeré la pandémie.

Lorsque des cas de grippe aviaire surviennent chez l'homme, il est nécessaire d'avoir des informations sur l'importance de l'infection chez les animaux, comme chez l'homme mais aussi sur la nature des virus de la grippe circulants. Ces informations permettent d'estimer les risques de santé publique et permettent d'orienter les mesures de protections. Aussi des études exhaustive de chaque cas sont indispensables. Bien que l'OMS et les membres du réseau international de la grippe conjointement et avec d'autres agences internationales assistent à ces activités, le maintien du succès de la modération des risques de santé publique dépend d'une harmonisation adéquate entre l'activité épidémiologique, la capacité des laboratoires des pays affectés et entre les systèmes de surveillance déjà mis en place. (Figure 10).

Dans la mesure où le virus de la grippe peut subir des changements antigéniques fréquents, il est nécessaire de réaliser un contrôle permanent de la situation générale de la grippe et des ajustements annuels sur la composition des vaccins antigrippaux. Ces deux activités ont été consolidées par l'OMS dans le programme Mondial de la grippe depuis son apparition en 1947.

Bien que toutes ces activités permettent de réduire la probabilité de l'émergence d'une nouvelle souche pandémique, il n'est pas possible de réponde avec certitudes s'il sera possible d'enrayer une autre pandémie grippale.

Références:

Taubenberger, J.K., Reid, A.H., Fanning, T.G. (Jan 2005) Capturing a Killer Flu Virus. *Scientific American* 292 (1) 62-72.
www.who.int (12 février 06)
<http://virology-online.com/viruses/Influenza.htm> (12 février 06)
http://news.bbc.co.uk/1/shared/spl/hi/world/05/bird_flu_map/html/1.stm
http://news.bbc.co.uk/1/hi/in_depth/world/2005/bird_flu/default.stm (12 février 06)
<http://www.nature.com/news/infocus/birdflu.html> (12 février 06)
<http://www.guardian.co.uk/birdflu/0,,1131431,00.html> (12 février 06)
<http://www.newscientist.com/channel/health/bird-flu> (12 février 06)
<http://www.timesonline.co.uk/section/0,,25149,00.html> (12 février 06)
<http://www.dh.gov.uk/AboutUs/MinistersAndDepartmentLeaders/> (12 février 06)

Questions:

Quels pays ont été aujourd'hui affectés par une effusion chez les volailles?
Ou ont été répertoriés à ce jour les cas humains ?
Comment les gens peuvent ils être infectés par les oiseaux ?
Quels sont les changements nécessaire à H5N1 pour devenir une virus pandémique ?
Aujourd'hui quel est le stade de développement et de production des vaccins
Quels sont les traitements médicamenteux dont nous disposons aujourd'hui ?
Est-il possible de prévenir une pandémie ?
Quelles sont les actions recommandées par l'OMS ?

Remerciements

Ce protocole a été adapté pour le projet Volvox, financé par le Sixième Programme Cadre de la Commission Européenne.



Figure 10. La probabilité d'une large diffusion du virus a augmenté significativement, phénomène dû ces dernières années aux voyages à la fois longue et courtes distances. Photo du Dr. Elisabeth Strömberg, Université de Göteborg, Suède.

Cumul de cas humains confirmés par le virus de la grippe aviaire A/(H5N1) Reporté par l'OMS

10 Septembre 2007

Pays	2003		2004		2005		2006		2007		Total	
	cas	décès	cas	décès	cas	décès	cas	décès	cas	décès	cas	décès
Azerbaïdjan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	8	5
Cambodge	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	7	7
Chine	1	1	0	0	8	5	13	8	3	2	25	16
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Egypte	0	0	0	0	0	0	18	10	20	5	38	15
Indonésie	0	0	0	0	20	13	55	45	31	27	106	85
Irak	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	3	2
Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Nigéria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Thaïlande		0	0	17	12	5	2	3	3	0	25	17
Turquie	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	12	4
Viêtnam	3	3	29	20	61	19	0	0	7	4	100	46
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	65	42	328	200

Le nombre total de cas inclus le nombre de décès

L'OMS reporte uniquement les cas confirmés par analyse de laboratoire.

Toutes ces dates font référence au début des maladies.