

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE : 2013

THESE N° 19

*« LA GRIPPE EST-ELLE ENCORE LE MODELE DES
INFECTIONS VIRALES EMERGENTES ? »*

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.../.../.....

PAR

Mr. EL HAMDANI Mohamed

Né le 02 décembre 1988 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

Mots Clés : *Emergence virale, pandémie, Grippe H1N1, Grippe H5N1,
Diagnostic virologique*

JURY

Mr.M.ZOUHDI

Professeur de microbiologie

Président

Mme.S.HAMZAOUI

Professeur de microbiologie

Rapporteur

Mme.S.TELLAL

Professeur de Biochimie

Juge

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Dr.Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M’hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
17. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed* Neurochirurgie
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
25. Pr. NAJI M’Barek * Immuno-Hématologie
26. Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
28. Pr. BENSALID Younes Pathologie Chirurgicale
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
30. Pr. IHRAI Hssain * Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
31. Pr. IRAQI Ghali Pneumo-phtisiologie
32. Pr. KZADRI Mohamed Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali Radiologie
34. Pr. AMMAR Fanid Pathologie Chirurgicale
35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE Gastro-Entérologie
36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq Pneumo-phtisiologie
37. Pr. EL HAITEM Naïma Cardiologie
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah* Chimie-Toxicologie Expertise
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh Traumatologie Orthopédie
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah Gastro-Entérologie
41. Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
42. Pr. OHAYON Victor* Médecine Interne

43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

45. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

46. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

47. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid

Urologie

55. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

56. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

58. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

59. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

61. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

62. Pr. AZZOUI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

67. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

68. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

69. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

70. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

71. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

72. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

73. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

74. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

76. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

77. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

78. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

80. Pr. TAOUIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
82. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
83. Pr. BENSOUADA Adil	Anesthésie Réanimation
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
86. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
87. Pr. DAOUDI Rajae	Ophthalmologie
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
91. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
92. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
93. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
95. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
96. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophthalmologie
98. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophthalmologie
100. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
101. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
102. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
103. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
106. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
108. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
112. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
113. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
114. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
115. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
116. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
117. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
118. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
119. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
120. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
121. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique

122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR Dermatologie
123. Pr. SLAOUI Anas Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed* Urologie
125. Pr. ABDELHAK M'barek Chirurgie – Pédiatrique
126. Pr. BELAIDI Halima Neurologie
127. Pr. BRAHMI Rida Slimane Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BENTAHILA Abdelali Pédiatrie
129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali Gynécologie – Obstétrique
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh Traumatologie – Orthopédie
131. Pr. CHAMI Ilham Radiologie
132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae Ophtalmologie
133. Pr. EL ABBADI Najia Neurochirurgie
134. Pr. HANINE Ahmed* Radiologie
135. Pr. JALIL Abdelouahed Chirurgie Générale
136. Pr. LAKHDAR Amina Gynécologie Obstétrique
137. Pr. MOUANE Nezha Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane Réanimation Médicale
139. Pr. AMRAOUI Mohamed Chirurgie Générale
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz Gynécologie Obstétrique
141. Pr. BARGACH Samir Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BEDDOUCHE Amokrane* Urologie
143. Pr. BENZAOUZ Mustapha Gastro-Entérologie
144. Pr. CHAARI Jilali* Médecine Interne
145. Pr. DIMOU M'barek* Anesthésie Réanimation
146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* Anesthésie Réanimation
147. Pr. EL MESNAOUI Abbes Chirurgie Générale
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila Oto-Rhino-Laryngologie
149. Pr. FERHATI Driss Gynécologie Obstétrique
150. Pr. HASSOUNI Fadil Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
151. Pr. HDA Abdelhamid* Cardiologie
152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed Urologie
153. Pr. IBRAHIMY Wafaa Ophtalmologie
154. Pr. MANSOURI Aziz Radiothérapie
155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia Ophtalmologie
156. Pr. RZIN Abdelkader* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
157. Pr. SEFIANI Abdelaziz Génétique
158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation Médicale

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya* Radiologie
160. Pr. BELKACEM Rachid Chirurgie Pédiatrie
161. Pr. BELMAHI Amin Chirurgie réparatrice et plastique
162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim Ophtalmologie
163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan Chirurgie Générale
164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* Parasitologie

- | | |
|-------------------------------|--------------------------|
| 165. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 166. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 168. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 169. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 170. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 171. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 172. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 174. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 175. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 176. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 177. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 178. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 179. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 180. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 181. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 183. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 184. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 185. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 188. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 189. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 190. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 191. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 193. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 195. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 196. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 197. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 198. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 199. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 200. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 201. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 202. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 203. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 204. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
206. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
207. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
210. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
213. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
215. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
216. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
217. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
219. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
226. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
227. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
228. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
229. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	² Anesthésie-Réanimation
231. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
233. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
236. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
237. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
238. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
239. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
240. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
242. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

244. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
245. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
246. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation

247. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
248. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
249. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
250. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
251. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
252. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
253. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
254. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
255. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
256. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
258. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
259. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
260. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
261. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
262. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
263. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
265. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
267. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
269. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
271. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
272. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
273. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
274. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
275. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
276. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
280. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
281. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
282. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
283. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
284. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
285. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
286. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
287. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
289. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
291. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
292. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
293. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
294. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie

295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
296. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
297. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
300. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
301. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
302. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
305. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
306. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
307. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
310. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
311. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
312. Pr. IKEN Ali	Urologie
313. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
314. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
315. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
316. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
317. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
320. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
322. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
323. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
326. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
327. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
328. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
329. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
330. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
332. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
334. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
335. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
337. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
338. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
339. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie

340. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
341. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
342. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
345. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
346. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
347. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
348. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
349. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
350. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
351. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
352. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
353. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
354. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
355. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
356. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
357. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
361. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
362. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
363. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
364. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
365. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
366. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
367. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
368. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
369. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
371. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
374. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
375. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
376. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
377. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
378. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
379. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
380. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
381. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
382. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
383. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
384. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
385. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
386. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saïda*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire

468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale

Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique

Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootecnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*** Enseignants Militaires**

DÉDICACES



*A ma chère mère
Kabbaj Amine*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur
l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation avec
un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice.*

*Votre calme, votre patience dont j'ai hérité une modeste partie
ont été pour moi le phare pour l'aboutissement de ce travail.*

*Puisse Dieu m'aider pour rendre un peu soit-il
de ce que vous m'avez donné !
Puisse Dieu vous garder longtemps auprès de nous
et vous bénir infiniment !*

*A mon cher père
El hamdani aissa*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime,
le respect et l'amour que je vous porte.*

*Vous vous êtes investi à me transmettre le sens de la responsabilité,
de la persévérance et de la droiture.*

*Vous nous avez inculqué le sens du sacrifice afin de construire
notre réussite.*

Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude.

*Que Dieu le tout puissant puisse vous bénir, vous accorder une longue vie
pleine de bonheur et de satisfaction*





A mes chères sœurs

El hamdani naoual et El hamdani meryem

*Dernier-né que je suis, vous avez été pleins de patience
et de dévouement envers moi.*

Les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma gratitude.

*Je vous dédie ce travail et vous exhorte au resserrement des liens de la famille
dans l'amour, le respect et le courage.*

Que notre Seigneur vous accorde réussite, bonheur, santé et prospérité !

A mon cher beau-frère

Aboulmouhajir Aziz

*Vous avez été toujours présents pour les bons conseils
Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie
professionnelle et personnelle
Voyez dans ce travail, le témoignage de ma reconnaissance.*

Puisse Dieu vous accorder santé et prospérité !

Aux Familles El hamdani et Kabbaj

*Je ne saurais vous remercier pour tout le soutien que vous m'avez accordé,
vous avez toujours été présent pour moi.*

*Que ce travail soit témoignage de ma profonde affection, de ma reconnaissance
pour votre soutien durant toutes ces années d'études.*

Puisse Dieu vous accorder santé et prospérité !





A mes meilleurs amis d'enfance

Lazrak rachid, brioual mohamed, barbach younes

*Je souhaiterais vous remercier et vous dédier ce travail.
Peu importe la distance, je vous garde au fond de mon cœur.*

*Voyez dans ce travail, le témoignage de ma reconnaissance.
Puisse Dieu vous garder toujours auprès de moi
dans le bonheur et la prospérité !*

A mes amis et confrères

Khader, zakaria, bader, abderrahman, hind, mohamed, mehdi. ...

*Du Début à la fin vous avez été présent. Vous m'avez accueillie avec sincérité,
et j'ai eu le privilège de trouver une deuxième famille à vos côtés.*

*Voici le reflet de l'amitié, de la bonne entente, et
de l'aboutissement de tous vos efforts pour faire de moi ce que je suis.*

*Ce travail vous ait dédié avec toute ma reconnaissance
et mon amitié sincère.*

*Que le Tout Puissant, notre Dieu, vous comble de joie,
de longévité, de santé !*





À l'ensemble des étudiants du monde qui tendent vers l'excellence et qui représentent la génération de demain.

À tous les professeurs auprès de qui j'ai eu l'honneur d'apprendre.

À tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui me sont chers.

À toutes les personnes non citées et qui savent que je pense à eux.

À tous les musulmans.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse

Monsieur ZOUHDI Mimoun

*Professeur de Microbiologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant la présidence de mon jury de thèse.*

*Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard.
Votre compétence, vos qualités humaines et surtout
la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous une
profonde admiration.*

*Permettez-moi de vous remercier pour l'accueil chaleureux que vous
m'avez réservé durant mon stage de quatrième année au sein du
Laboratoire de Microbiologie Avicenne.*

*Veillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon
profond respect.*





A notre maître et directeur de thèse

Madame HAMZAOUI Sakina

*Professeur de Microbiologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre investissement dans ce travail et pour la confiance que vous m'avez témoigné en me permettant de traiter ce sujet de thèse.

Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence, votre pragmatisme et surtout vos qualités humaines m'ont beaucoup marquée.

Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles.

Je suis très heureux de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

Veillez recevoir, cher maître, l'expression de ma profonde considération.





A notre maître et juge

Madame TELLAL Saida

*Professeur de Biochimie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Vous avez accepté avec gentillesse de juger notre travail et c'est pour
nous un honneur de vous avoir dans notre jury.*

*Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon respect
les plus profonds.*



ABREVIATION

ARN: Acide ribonucléique

CDC : Centers for Diseases Control and Prevention

CDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue

CNR : Centres nationaux de référence

IFA : Épreuve d'immunofluorescence

MDCK : Madin-Darby canine kidney

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase chain reaction

RT-PCR : Reverse transcription-polymerase chain reaction

SARS-CoV: Severe acute respiratory syndrome coronavirus

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigue Severe

TDR : Test de diagnostic rapide

LISTE DES TABLEAUX, FIGURES ET ENCADRES

Tableaux :

Tableau 1 : Les émergences virales des 40 dernières années

Tableau 2 : Caractéristiques comparées des trois pandémies grippales du XXème siècle

Tableau 3 : Caractéristique des segments de gène et de protéines qui constitue
Un virus influenza

Tableau 4 : Modification antigéniques du virus grippale et conséquence

Tableau 5 : Répartition de la grippe H1N1 selon les villes marocain

Figures :

Figure 1 : Evolution naturelle du virus influenza.

Figure 2 : Représentation schématique d'une particule de virus influenza A.

Figure 3 : virus de la grippe A H1N1 2009.

Figure 4 : Origine du virus A H1N1 2009.

Figure 5 : Cycle virale du virus influenza.

Figure 6 : Distribution géographique par état des cas confirmés ou probable
Influenza A H1N1 au Etats-Unis.

Figure 7 : Distribution des cas confirmés de grippe A H1N1 par date de début

Des symptômes, Canada, Espagne, GB et USA.

Figure 8 : Distribution géographique des cas de grippe A H1N1 confirmés Biologiquement.

Figure 9 : Test de diagnostic rapide par immuno-chromatographie sur Membrane.

Figure 10 : Algorithme décisionnel de l'indication des tests de diagnostic rapide TDR et de la RTPCR en temps réel.

Figure 11 : Structure chimique de l'acide sialique et des inhibiteurs de la Neurainidase.

Encadrés :

Encadré 1 : Définition de maladies émergentes

**TABLE
DES MATIERES**

Abréviation.....

Liste des tableaux, figures et encadres

CHAPITRE I

INTRODUCTION

I.1 Introduction général

I.2 Définition et concept de virose émergente

I.2.1 Définition

I.2.2 Concept

I.3 Diversité des émergences virales

I.4 Facteurs d'émergence

I.4.1 Facteurs liés à l'agent

I.4.2 Facteurs liés à l'hôte

4.2.1 Hôte réservoir ou amplification

4.2.2 Propriétés de l'hôte

I.4.3 Facteurs environnementaux

I.5 Réussite émergente

CHAPITRE II

HISTORIQUE

II.1 Historique de la grippe dans le temps

II.2 Evolution naturelle du virus influenza

II.3 Principales pandémies grippales du XXème siècle

II.4 Epidémies grippales les plus récentes

CHAPITRE III

EPIDEMIOLOGIE

III.1 Agents pathologique

III.1.1 Généralités sur le virus de la grippe

III.1.2 Variations antigéniques

III.1.3 Spécificité du virus de la grippe H1N1 2009

III.2 Réservoirs

III.1 Homme

III.2 Oiseaux

III.3 Porc

III.4 Chevaux

III.5 Mammifères

III.3 Transmission

III.4 Sensibilité et réceptivité

III.5 Répartition géographique

III.6 Facteurs favorisant l'émergence

III.7 Distribution de cas de la pandémie de grippe H1N1 2009

III.8 Caractéristique de la pandémie de grippe H1N1 par pays

III.9 Menace pandémique de la grippe H5N1

CHAPITRE IV

PHYSIOPATHOLOGIE

IV.1 Cycle viral

IV.2 Conséquence

CHAPITRE V

ASPECT CLINIQUE

V.1 Grippe H₁N₁

V.1.1 Définition de cas de grippe A/H₁N₁

V.1.2 Différence avec la grippe saisonnière

V.1.3 Tableau clinique

V.1.4 Complication

V.1.5 Signes de gravités clinique nécessitant une hospitalisation

V.2 Grippe H₅N₁

V.2.1 Définition de cas de grippe A H₅N₁

V.2.2 Tableaux clinique

V.2.3 Evolution

V.2.4 Diagnostic différentiel

CHAPITRE VI

ROLE DU LABORATOIRE DANS LE DIAGNOSTIC

VI.1 Diagnostic direct

VI.1.1 Précaution de manipulation

VI.1.2 Prélèvement

VI.1.3 Diagnostic moléculaire

VI.1.4 Diagnostic immunologique

A. Test rapide immunochromatologique
et immunoenzymatique

B. Méthodes d'immunofluorescence

VI.1.5 Diagnostic par isolement en culture cellulaire

VI.1.2 Diagnostic sérologique

VI.1.3 Stratégie de diagnostic en période pandémique

VI.2 Diagnostic virologique de la grippe H₅N₁

VI.2.1 Diagnostic direct

2.1.1 Détection antigénique rapide

2.1.2 PCR et RT-PCR en temps réel

2.1.3 Immunofluorescence

2.1.4 Culture viral

2.1.5 Amplification génique

VI.2.2 Diagnostic sérologique d'une infection grippale A H₅N₁

CHAPITRE VII

MODALITE THERAPEUTIQUE

VII.1 Inhibiteurs de la pompe à proton

VII.2 Inhibiteurs de la neuraminidase (INA)

VII.3 Utilisation des inhibiteurs de neuraminidase dans la grippe
pandémique A(H₁N₁) 2009

VII.3.1 Traitement des formes classique

VII.3.2 Traitement des formes sévères

VII.3.3 Traitement chez les patients immunodéprimés

VII.3.4 Traitement chez les femmes enceintes

VII.4 Utilisation des inhibiteurs de neuraminidase dans la grippe aviaire
A(H₅N₁)

VII.4.1 Traitement par oseltamivir

VII.4.2 Traitement par zanamivir

VII.4.3 Association d'antiviraux

VII.4.4 Résistance du virus A(H5N1) aux antiviraux

CHAPITRE VIII

Prophylaxie

VIII.1 Vaccination

VIII.1.1 Vaccin contre la grippe H1N1

VIII.1.2 Vaccin contre la grippe H5N1

VIII.2 Mesure préventive

VIII.3 Stratégies de riposte

VIII.3.1 Surveillance de populations

3.1.1 Déclaration obligatoire (DO)

3.1.2 Pharmaco-surveillance

3.1.3 Vaccinovigilance

VIII.3.2 Autre stratégies

VIII.4 Système de surveillance de la grippe saisonnière au Maroc

VIII.5 Mieux gérer les émergences virales au future

CHAPITRE IX

CONCLUSION

Chapitre I :
Introduction

I.1 Introduction générale

La grippe désigne une maladie infectieuse, très contagieuse, due aux virus à ARN : Myxovirus influenza A, B et C, de la famille des orthomyxoviridae. Il s'agit d'une maladie infectieuse, contagieuse et épidémique, d'origine virale, généralement caractérisée par les symptômes suivants : fièvre, fatigue, céphalées, courbatures, rhinite et bronchite. Cette maladie touche les oiseaux et certains mammifères dont le porc et l'être humain. La grippe saisonnière est un type de grippe que l'Homme rencontre au cours de l'automne et l'hiver de chaque année dans les régions tempérées du Globe. Elle s'oppose par définition aux pandémies grippales classées par l'OMS qui sont des épisodes ponctuelles et survenant 2 à 3 fois par siècle. On cite parmi celles-ci la grippe espagnole (1918-1920), la grippe asiatique (1957-1958), la grippe de Hong Kong (1968-1969) et enfin la grippe A H1N1 (2009-2010).

La pandémie grippale 2009 a remis, avec une acuité particulière, la grippe au premier plan des préoccupations sanitaires de la population mondiale, en particulier dans les pays industrialisés. D'autres émergences virales que la grippe ont été aussi médiatisées au cours des dernières années, ce qui a permis de populariser ce concept et suscité une réflexion scientifique, médicale, sociale de grande ampleur sur le sujet. Cette observation qui concerne la santé humaine pourrait être faite également, et peut-être avec plus d'acuité encore, pour la santé des

animaux et des plantes. Le but de cette mise au point se limitera aux infections humaines associées à des risques naturels ou accidentels, le risque intentionnel tel que celui associé aux activités de bioterrorisme étant exclu.

Les virus de la grippe partagent avec les autres virus émergents de nombreuses propriétés générales qu'il est utile de revoir brièvement. Cependant, les virus grippaux ont des caractéristiques spécifiques, en particulier, le caractère zoonotique, la diversité des types et sous-types, la plasticité génétique, la transmissibilité, qui, cumulées, les situent vraiment à part dans le monde de la virologie et de l'infectiologie. L'accumulation des connaissances les concernant conduit finalement à l'affirmation en apparence paradoxale qu'une émergence grippale est à la fois inéluctable et imprévisible tant dans son calendrier que dans ses effets. Les récentes épidémies à virus A/H5N1 et A/H1N1 2009 n'ont pas apporté de démenti à cette affirmation.

Les conclusions d'une telle analyse confirment la complexité des émergences virales quand elles concernent les virus grippaux mais aussi la conviction que la grippe reste un des meilleurs modèles de ce processus biologique.

I.2 DEFINITION ET CONCEPT DE VIROSES EMERGENTES

I.2.1 Définition

Il n'existe pas de définition univoque de maladies infectieuses émergentes ; aucune définition officielle n'a été proposée. Pour tous les auteurs, l'augmentation de l'incidence est un préalable. Certains y incluent aussi le risque d'une augmentation d'incidence. Toma et Thiry (2003) insistent sur l'incidence réelle [1]. Quelques définitions issues d'auteurs et d'organismes scientifiques peuvent être proposées (encadré 1). Selon le CDC américain, Sur le site de la revue « Emerging Infectious Diseases », les maladies émergentes sont « des maladies dont l'incidence a augmenté au cours des deux dernières décennies ou qui risquent d'augmenter dans un avenir proche ».

I.2.2 Concept

Une virose émergente peut correspondre à l'une des 4 situations suivantes :

a) Un syndrome qui associe de façon originale une étiologie et des symptômes non observés jusque là par la médecine (maladies nouvelle stricto sensu), exemple du Sida et du SRAS [2,3].

b) Une affection réémergente, classique qui réapparaît à l'occasion de conditions socio-économiques, pathologiques ou technologiques nouvelles. Elles reviennent souvent sous une forme différente, plus sévère, causant des épidémies massives, avec un nouveau variant ou de mutation du pathogène échappant aux thérapeutiques habituelles [4,5] ; elle réapparaît là où elle avait disparu, exemple de la fièvre jaune ou de la dengue hémorragique en Amérique du sud. C'est tout simplement une « maladie qui a déjà été émergente et qui le redevient » [1].

c) Une affection qui n'a jamais encore été identifiée dans une zone géographique ou un environnement humain donnée [2] : exemple du chikungunya dans l'océan indien ou du West Nile aux Etats-Unis et au Maroc (province kénitra)

d) Un quatrième concept est celui de maladies de cause infectieuse insoupçonnée ou soupçonnée mais dont l'agent n'avait pu être identifié. La maladie existait sans pouvoir être diagnostiquée de manière précise ou être rattachée à un agent infectieux donné (le HHV8 - sarcome de kaposi, l'hépatite C avant la découverte du VHC) [4,5]. Ces maladies n'ont d'émergentes que la reconnaissance récente de leur cause infectieuse grâce aux progrès des outils diagnostics risquant d'entraîner un biais d'accroissement artificiel de son incidence à cause d'une

meilleure reconnaissance [1,6]. Toute maladie due à un agent « d'apparition nouvelle » ne mérite pas, *ipso facto*, le qualificatif d'émergente : le fait qu'elle vienne d'être identifiée ou reconnue, surtout si sa fréquence demeure basse, ne suffit pas pour la considérer comme émergente. Autrement dit, ce qui fait l'émergence, ce n'est pas la nouveauté en soi, mais l'augmentation de l'incidence [1, 6,7].

Encadré 1. Définition de maladies émergentes

Toma et Thiry (2003) : une maladie émergente est une « maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population donnée et dans une zone donnée par rapport à la situation épidémiologique habituelle ».

Fassi Fehri (2001) « Il s'agit de maladies transmissibles nouvellement identifiées, d'extension rapide, susceptibles de poser des problèmes de santé publique à l'échelle locale, régionale ou internationale ». « Il convient de souligner que les maladies d'origine toxique, nutritionnelle, métabolique ou immunologique ne font pas partie des maladies émergentes au sens strict du terme »

S.S. Morse (1995), les maladies infectieuses émergentes peuvent être définies comme des infections récemment apparues dans une population ou qui ont existé mais dont l'incidence ou la zone géographique augmente rapidement

Institute of Medicine (Etats-Unis, 1992)

Les maladies infectieuses émergentes sont des infections qui sont nouvellement apparues dans la population, cliniquement distinctes, ou ont existé, mais dont l'incidence augmente rapidement dans un territoire géographique donné ou dans une population donnée.

Institut national de la recherche agronomique (INRA), (France)

Une maladie émergente est une maladie dont le taux d'incidence a significativement augmenté dans les 20 dernières années (exemples : sida chez l'Homme, ESB chez l'Animal), ou risque d'augmenter dans un avenir proche (selon le CDC américain).

Organisation mondiale de la santé (OMS) (d'après Lederberg)

Les expressions maladies émergentes et maladies infectieuses émergentes sont utilisées indifféremment pour désigner « les infections qui apparaissent pour la première fois dans une population ou ont existé mais augmentent [rapidement] en incidence ou gagnent en expansion géographique ». Ainsi, elles comprennent les maladies dites nouvelles, les maladies réémergentes ou résurgentes connues et les maladies connues potentiellement

I.3 Diversité des émergences virales

La liste des émergences virales survenues lors des dernières décennies est impressionnante (Tableau 1). Le premier enseignement de cette liste est que le phénomène d'émergence virale concerne un très grand nombre de familles virales, qu'il s'agisse de virus à ADN ou ARN, de virus nus et enveloppés. Il serait donc vain, du moins en première approche, de rechercher des règles fondées sur la structure ou le fonctionnement intracellulaire des virus pour prédire ou expliquer leur émergence [8]. Il faut reconnaître aussi que le concept d'émergence virale est hétérogène, recouvrant des phénomènes différents les uns des autres qu'on peut regrouper grossièrement en plusieurs catégories et illustrer par quelques exemples :

- l'apparition d'un virus inconnu jusque-là, responsable d'une nouvelle maladie aiguë ou chronique : le sida dû au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) dû au *Coronavirus SARS-CoV* ; les fièvres hémorragiques dues aux virus *Marburg*, *Ebola*, *Lassa* ; le syndrome respiratoire à *Hanta virus* dû aux virus *Sin Nombre*, *Andes* ; l'infection respiratoire par le virus de la grippe aviaire A/H5N1 ; les atteintes conjonctivales dues au virus de la grippe aviaire A/H7N7 ;

- l'apparition d'un virus inconnu jusque-là, responsable d'une maladie déjà connue pour laquelle d'autres virus causaux ont été déjà identifiés : le virus grippal A/H3N2 responsable de la grippe de Hong Kong ; le virus *Australian bat* responsable d'une forme d'encéphalite rabique ; les virus *Hendra* et *Nipah* responsables d'encéphalites aiguës ; les virus *Monkeypox* et *Cowpox* responsables de syndromes infectieux et de lésions cutanées proches de ceux de la variole et de la vaccine respectivement.

La modification significative et rapide des propriétés épidémiologiques ou physiopathologiques d'un virus déjà connu qui apparaît dans une région jusque-là épargnée, réapparaît dans une région d'où il avait disparu pendant de nombreuses années, se transmet plus facilement ou plus rapidement, provoque une nouvelle maladie : l'implantation nouvelle mais durable du virus *West Nile* sur le continent nord-américain en 1999 ; l'épidémie de virus *Chikungunya* à la Réunion en 2005—2006 ; l'identification d'un virus inconnu jusque-là, responsable d'une maladie déjà connue : l'*Herpesvirus* humain 6 (HHV-6) responsable de l'exanthème subit ; l'*Herpesvirus* humain 8 (HHV-8) responsable de la maladie de Kaposi ; le virus de l'hépatite C responsable de l'hépatite à transmission parentérale non A-non B ; le virus de l'hépatite E responsable de l'hépatite à transmission féco-orale non A-non B ; le virus de *Norwalk*, les *Astrovirus*, les *Rotavirus* agents de gastro-entérites aiguës de l'adulte et de l'enfant ;

Tableau 1 Les émergences virales des 40 dernières années (liste non-exhaustive) d'après **Vabret A** [8].

Année	Nom du virus	Famille virale	Maladie associée chez l'homme
1968	Grippe A/H3N2	<i>Orthomyxoviridae</i>	Pandémie de grippe de Hong-Kong
1969	<i>Lassa</i>	<i>Arenaviridae</i>	Fièvre hémorragique
1971	<i>Marburg</i>	Filoviridae	Fièvre hémorragique
1972	<i>Norwalk</i>	Caliciviridae	Gastro-entérite
1973	<i>Rotavirus</i>	Reoviridae	Gastro-entérite
1975	<i>Astrovirus</i>	Astroviridae	Gastro-entérite
1975	<i>Erythrovirus B19</i>	Parvoviridae	Mégalérythème épidémique
1976	<i>Grippe A/H1N1</i>	Orthomyxoviridae	Grippe dite porcine
1976	<i>Ebola</i>	Filoviridae	Fièvre hémorragique
1976	<i>Hantaan</i>	Bunyaviridae	Fièvre avec syndrome rénal
1977	<i>Grippe A/H1N1</i>	Orthomyxoviridae	Epidémie de grippe (réémergence A/H1N1)
1980	<i>HTLV-1</i>	Retroviridae	Leucémie à lymphocyte T, myélite
1983	<i>VIH-1</i>	Retroviridae	SIDA
1985	<i>VIH-2</i>	Retroviridae	SIDA
1986	<i>Herpesvirus humain 6</i>	Herpesviridae	Exanthème subit
1989	<i>Hépatite C</i>	Flaviviridae	Hépatite
1990	Herpesvirus humain 7	herpesviridae	Exanthème subit
1990	Hépatite E	herpeviridae	Hépatite
1991	Guanarito	Arenaviridae	Fièvre hémorragique
1993	Sin Nombre	Bunyaviridae	Syndrome pulmonaire à Hantavirus

1994	Herpesvirus humain 8	Herpesviridae	Maladie de kaposi
1994	Sabia	Arenaviridae	Fièvre hémorragique
1994	Hendra	Paramyxoviridae	Atteinte respiratoire /neurologique
1996	Andes	Bunyaviridae	Syndrome pulmonaire a Hantavirus
1996	Australien bat lyssavirus	Lyssaviridae	<i>Encéphalite</i>
1997	Grippe A/H5N1	orthomyxoviridae	<i>Grippe dite du poulet de Hong Kong</i>
1998	Erythrovirus V9	Paravoviridae	<i>Anémie</i>
1998	Nipah	Paramyxoviridae	<i>Encéphalite</i>
2001	Métapneumovirus	Paramyxoviridae	Infection respiratoire
2003	Monkeypox	Orthopoxviridae	Eruption cutanée fébrile
2003	Coronavirus SRAS	coronaviridae	Syndrome respiratoire aigue sévère
2003	Grippe A/H7N7	orthomyxoviridae	Conjonctive
2003	Grippe A/H5N1	Orthomyxoviridae	Grippe aviaire (réémergence A/H5N1)
2004	Coronavirus NL63	Coronaviridae	Infection respiratoire
2005	Chikungunya	Togaviridae	Arthrite fébrile
2005	Bocavirus	Pavoviridae	Infection respiratoire
2006	XMRV	Retroviridae	Cancer de la prostate
2007	Polymavirus KI et WU	Polyomaviridae	Infection respiratoire
2008	Polyomavirus merkel	Polyomaviridae	Tumeur de Merkel
2009	Cowpox	Orthopoxviridae	Eruption cutanée
2009	Grippe A/H1N1 2009	<i>Orthomyxoviridae</i>	Pandémie de grippe 2009

On notera le caractère arbitraire de cette classification, le chevauchement possible entre les différentes catégories et la difficulté conséquente à y positionner certaines émergences virales, en particulier, celles concernant les virus grippaux. Ainsi, l'apparition d'un variant majeur d'un virus donné s'accompagne parfois d'une modification notable de son épidémiologie ou de sa pathogénicité.

On s'accordera sur le fait que les deux dernières catégories correspondent à des progrès des connaissances, des émergences « cognitives » : elles ont un impact sur la santé humaine quand elles sont traduites en techniques de diagnostic, méthodes de prévention, traitements curatifs spécifiques. Au contraire, les trois premières correspondent à des événements ayant par eux mêmes un impact immédiat, inattendu et souvent (mais pas toujours) important sur la santé humaine. Ce sont elles qui méritent le plus le qualificatif d'émergences virales.

I.4 Facteurs d'émergence

Les facteurs favorisant l'apparition des maladies virales émergentes sont d'origine anthropiques (dus à la présence de l'homme) ou naturelles, les deux groupes étant souvent très étroitement liés. En effet, les modifications écologiques induites par l'homme peuvent

largement influencer les paramètres naturels d'émergence des virus [2]. Trois phases évolutives ont été décrites dans les émergences d'agents infectieux : l'introduction de l'agent dans la population humaine, sa diffusion ou dissémination et sa pérennisation [9]. La deuxième étape peut ne pas avoir lieu. Les facteurs favorisants sont ceux qui encouragent l'un ou l'autre de ces étapes et ont, par conséquent, tendance à précipiter l'émergence de la maladie ou à lui fournir les conditions favorables pour une maladie déjà existante d'augmenter dans sa fréquence ou son étendue géographique.

Pour comprendre la dynamique des infections et leur capacité à évoluer et « émerger » sous une forme nouvelle ou inhabituelle, il convient de considérer le problème dans sa dimension globale [5, 6,9], à savoir non seulement l'agent infectieux, mais aussi l'environnement (social et politique inclus), l'hôte, qu'il soit animal ou humain, et surtout les interactions entre ces trois éléments fondamentaux. La transmission est au centre de la triade.

I.4.1-Facteurs liés à l'agent

L'émergence ou la réémergence peut être le fait de modifications de l'agent infectieux survenant aléatoirement (mutation, réassortiments de matériel génétique, recombinaison, délétion de gène) [2, 7,9]. Les virus responsables d'émergences récentes sont dans leur grande majorité des virus dont le génome fait l'objet de capacités de variations

rapides selon ces différents mécanismes. Ces capacités de variations du génome viral se traduisent par une capacité d'adaptation rapide du virus aux nouvelles conditions d'environnement à l'origine de l'émergence [9, 11,12] (cas des virus responsables des pandémies de grippe) et peuvent engendrer des souches plus virulentes et plus résistantes. Les virus des hépatites B et C émergent comme résistants aux antiviraux (Izmivudine et plus récemment à l'Entecavir). Les échecs thérapeutiques concernant le sida en Occident ont été attribués pour un tiers des cas aux phénomènes de résistances virales.

Les viroses émergentes trouvent en grande partie leur étiologie dans des virus à ARN, pratiquement les seuls à présenter des cycles de transmission avec des hôtes variés (arbovirus), ce qui indique leur extrême faculté d'adaptation et d'évolution [2,7] ; Les virus à ARN possèdent des polymérases « peu fiables », qui commettent de nombreuses erreurs de transcription à l'origine de variations ou de mutations. Enfin «Un germe émergent a toutes les chances d'être un virus, notamment à ARN en raison de la grande adaptabilité de son génome et de ses mécanismes complexes d'évolution ».

I.4.2-Facteurs liés à l'hôte

4.2.1-Hôte réservoir ou amplificateur

Il est bien établi que 75% des infections émergentes chez l'homme résultent du passage d'un pathogène animal à l'homme [13]. Les plus graves de ces zoonoses sont souvent d'origine virale. Les zoonoses sont en effet des infections et infestations qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'homme et vice-versa (OMS, 1959 ; du grec *zôon*, être vivant et *nosos*, maladie) directement entre animaux et hommes mais aussi indirectement via des arthropodes vecteurs (moustiques, punaises) ou via des denrées alimentaires d'origine animale (réservoirs identifiés des agents pathogènes concernés).

L'étude des émergences virales les plus récentes et les plus graves en Asie, tel que le H5N1, le *Nipah* et le SRAS, montre que la notion de barrière d'espèce paraît totalement dépassée [14, 16]. Elle peut être franchie dans certaines circonstances liées à des modifications des écosystèmes [15,16, 17,18] qui peuvent sélectionner de nouveaux variants aptes à se multiplier chez un hôte différent, dont l'homme. L'amplification se produit lorsqu'un virus s'adapte parfaitement à une nouvelle espèce et s'y multiplie. C'est la grande diversité des réservoirs animaux retrouvés, et, pour certains agents un spectre plus large qu'il n'était supposé [7]. Cela va des singes aux chauves-souris, aux oiseaux

en passant par des rongeurs et d'autres mammifères [14]. Les zoonoses seraient aussi impliquées dans les maladies chroniques. L'exemple est l'association récente d'infection à *Toxoplasma* (protozoaire) avec la schizophrénie, vis à vis de qui on ignorait l'existence d'un lien avec une infection à *Toxoplasma* [20]. Par conséquent, une maladie précédemment connue non infectieuse (c.-à-d. schizophrénie), possède en fait une origine zoonotique. Plus récemment le West Nile est associé à des paralysies polio-like. [21]. Enfin, la survenue de nouvelles pratiques médicales, la xenotransplantation par exemple, exige par conséquent, une estimation préliminaire des risques associés, indispensable pour une gestion rationnelle du risque [22].

4.2.2-Propriétés de l'hôte

Ce sont surtout celles qui modifient sa susceptibilité aux infections virales. On peut citer les sujets non immunisés dans une zone d'endémie ; les modifications démographiques, les sujets âgés, la survie de patients porteurs de maladies chroniques, Les traitements immunosuppresseurs, HIV/sida et baisse de l'immunité, la dénutrition et malnutrition [2-4-6]; il existe des « Hôtes prédisposés »: par exemple, toutes les formes de la maladie de Creutzfeld-Jakob, dont le nouveau variant, frappe des sujets génétiquement susceptibles, qui pourraient parfois être des porteurs sains [23]; le virus *West Nile* toucherait plus volontiers certaines personnes [24].

I.4.3-Facteurs environnementaux

en particulier le climat, les ressources en eau, les ressources végétales naturelles qui ont un impact décisif sur les effectifs des populations de réservoirs animaux (rongeurs, oiseaux) et de vecteurs, les contacts entre hommes et animaux, les pratiques agropastorales; les facteurs socioculturels, politiques et économiques qui gouvernent la survenue des conflits, les migrations de populations, l'évolution démographique, les changements des pratiques alimentaires, technologiques, scientifiques et médicales, le développement du commerce et des voyages internationaux, les politiques de santé publique. Ainsi que L'effondrement d'un système de santé public structuré (services de vaccination en particulier) du fait de troubles sociaux est aussi un grand pourvoyeur de réémergences graves.

I.5 Réussite émergentielle

La réussite émergentielle, concept développé, en particulier, par Claude Chastel, introduit une évaluation quantitative dans la prise en compte des émergences virales [25]. Au-delà de la simple description d'un cas princeps, elle évalue la capacité d'un virus nouvellement introduit dans l'espèce humaine à infecter son nouvel hôte et à y être transmis de façon répétée et durable. Les facteurs pilotant cette réussite émergente, ils sont peu ou prou ceux déjà évoqués pour la survenue d'une émergence. Citons parmi eux : la nature et la distribution

géographique du réservoir animal ; la capacité répliquative, la variabilité génétique observée et le potentiel évolutif du virus ; les modalités de transmission interhumaine ; la persistance de la promotion (involontaire) de l'émergence ou, au contraire, les actions de prévention adoptées ; le pouvoir pathogène du virus chez l'animal réservoir, le vecteur et l'homme.

Ces considérations quantitatives conduisent à définir plusieurs niveaux de réussite émergentielle, illustrés par des exemples récents :

Une émergence établie est celle qui caractérise l'infection à VIH-1 [26]. Un virus de l'immunodéficience simienne infectant le chimpanzé (SIVcpz) et donnant chez son hôte naturel peu ou pas de signes cliniques, a franchi la barrière d'espèce et infecté l'homme. Ce passage est probablement survenu à plusieurs reprises lors de l'histoire humaine, favorisé par les pratiques de chasse, de préparation et de consommation de viande de singe.

Certains de ces événements, que les études phylogénétiques situeraient au début du xx siècle dans les territoires du centre de l'Afrique, ont conduit à l'adaptation du virus simien à l'homme, adaptation qui s'est associée au développement d'un pouvoir pathogène affectant, en particulier, le fonctionnement du système immunitaire et du système nerveux central. L'infection humaine s'est développée au niveau mondial, favorisée par son caractère chronique et insidieux (la maladie

n'apparaît qu'après plusieurs années d'évolution), les échanges internationaux, les pratiques sexuelles, la toxicomanie par voie intraveineuse, certaines techniques médicale et la transmission materno-infantile.

Une émergence partielle ou d'avenir incertain est celle du *Coronavirus* SRAS-CoV. Ce virus est responsable du SRAS, infection respiratoire aiguë, grevée d'une forte mortalité (environ 10 % des cas) qui a touché plusieurs milliers de personnes dans 30 pays différents en 2003, notamment dans le contexte d'infections nosocomiales. L'émergence s'est produite en Chine du Sud, semble t-il à partir d'un *Coronavirus* de la civette, mammifère faisant l'objet d'une consommation humaine et présent sur les marchés. Une intense mobilisation médicale et scientifique a conduit à l'interruption de cette épidémie. Le virus n'a plus été détecté, laissant planer le doute sur sa persistance dans la communauté humaine ou dans un réservoir animal. Son potentiel épidémique fondé sur une transmissibilité interhumaine avérée fait craindre une résurgence toujours possible [27]; La réussite émergentielle est mesurée surtout en fonction de la pathogénicité induite à court terme. Elle ne sera pas évaluée, ni même l'émergence reconnue, pour des virus donnant très peu, voire pas du tout de signes cliniques chez l'homme infecté.

Cette attention particulière donnée aux virus les plus immédiatement agressifs est parfaitement compréhensible en termes de

priorité sanitaire mais elle biaise notre perception de l'émergence d'un virus dans l'espèce humaine en confondant son potentiel infectieux et son pouvoir pathogène. Or, les lois darwiniennes appliquées à l'évolution des virus ne privilégient pas forcément les plus pathogènes : un virus qui réussit son émergence, c'est-à-dire s'implante durablement dans l'espèce humaine, serait plutôt un virus donnant une infection chronique et paucisymptomatique, ce qui tend à augmenter son potentiel de transmissibilité et son maintien dans la biosphère.

Il est vrai aussi que les notions d'épidémie et de pandémie se réfèrent explicitement jusqu'à présent à la propagation dans la population d'une maladie et non pas d'une infection. Quoiqu'il en soit, l'utilisation imprécise du terme « émergence virale » peut conduire à des confusions ayant un impact non-négligeable sur la gestion des crises sanitaires.

Parmi les virus réémergents il en a deux faisant susciter un grand intérêt au sein de la communauté scientifique et populaire, la grippe A H1N1 2009 dite grippe porcine et la grippe aviaire H5N1, dont on va s'intéresser dans notre travail.

Chapitre II :
Historique

II.1. Historique de la grippe dans le temps

En ce qui concerne l'Histoire de la grippe, on garde des traces de descriptions de ses symptômes des l'Antiquité avec Hippocrate (vers 400 avant J-C). Un peu plus tard, Tite Live, historien de la Rome Antique, décrit des symptômes épidémiques qui peuvent être aujourd'hui considérés comme ceux de la grippe.

Au Moyen-âge, la Grippe prends successivement plusieurs noms au rythme des épidémies qu'elle inflige. Grippe saisonnière et pandémies grippales se Confondent :

- Lors de l'hiver 875-876 et 926-927, Jean-Noel Biraben décrit : une peste terrible, c'était une espèce de fièvre et de toux qui était suivie de la mort

- En 1105, on lui donne le nom de phlegmasia pestis ou follette.

- Entre 1172 et 1357, sept épidémies pouvant être rapportées a la grippe sont mentionnées dans les textes médiévaux. Et c'est en 1357, en Italie, qu'elle prend son nom scientifique quasi-définitif : associée a un événement divin, on lui donne successivement le nom de Influentia

Colesti (influence des astres) puis Influenza di Stelle (influence des étoiles) et enfin Influentia di Freddo (influence du froid).

- En 1438, on constate un retour virulent du virus. Associée a la peste, ces deux épidémies firent des ravages dans toute l'Europe.

- 1580 représente la date retenue par la plupart des historiens pour décrire la première pandémie. L'Asie, l'Afrique et l'Europe sont touchées.

- C'est en 1743 que le terme grippe fait son apparition en France. Etant donné la brutalité des symptômes de la maladie, on dit qu'elle agrippe et tire ainsi son nom du francique gripan signifiant saisir, agripper . On peut assimiler la grippe a ce que l'on appelait le catarrhe épidémique, catarrhe fébrile ou encore la fièvre catarrhale aigue [28].

En ce qui concerne son rapport à la médecine occidentale moderne, la grippe fut tout d'abord attribuée a une bactérie avant d'être reconnu comme virus de la famille des Orthomixoviridae après identification du virus chez le porc par Richard Schope en 1931. Le virus fut enfin isolé chez les humains par un groupe de recherche dirigé par Patrick Laidlaw au Médical Research Council (Conseil de recherche médicale) du Royaume-Uni en 1933.

II.2. Evolution naturelle du virus Influenza

Il n'existe pas d'immunité croisée entre les sous types viraux A. Les vaccins préparés avec les souches des années précédentes sont inefficaces et le virus se propage alors rapidement à travers le monde. Ces cassures antigéniques sont à l'origine de pandémies.

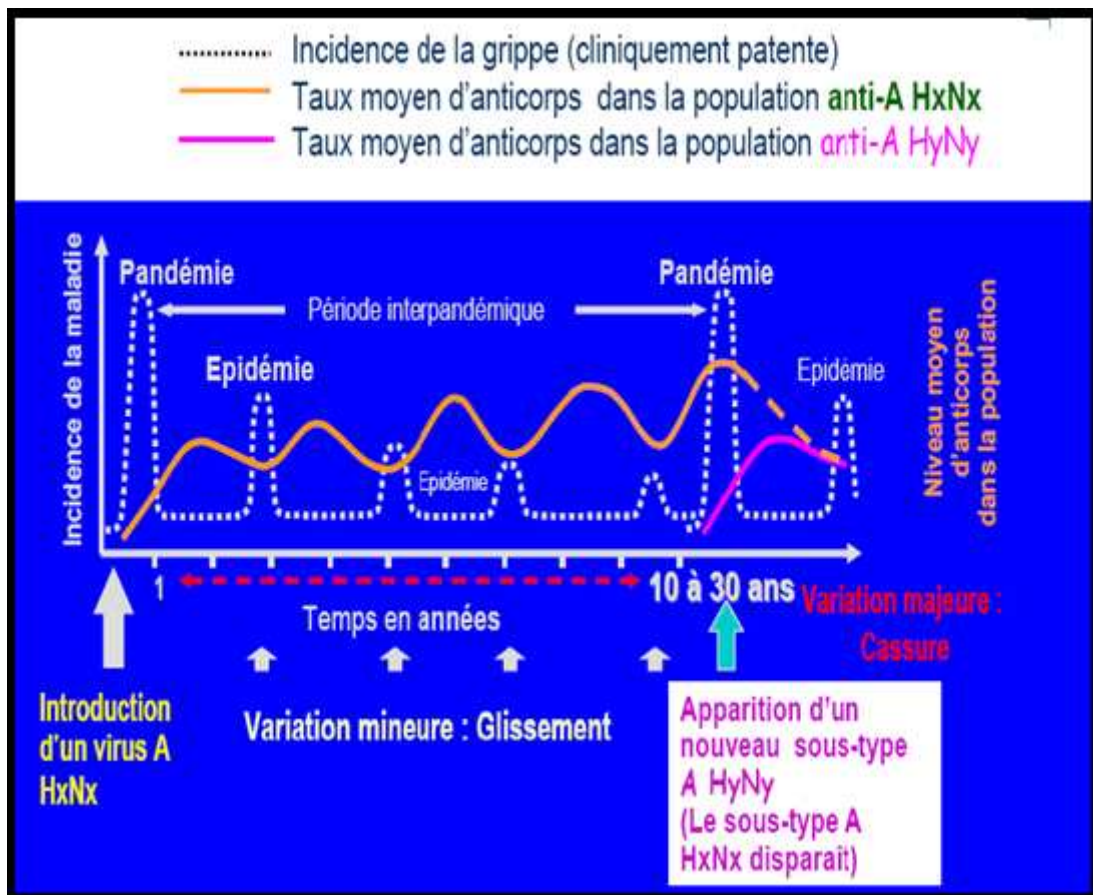


Figure 1 évolution naturelle du virus influenza [29].

Sur ce schéma (figure1) La courbe en pointillée décrit l'évolution naturelle du virus de la grippe. L'évolution du virus est marquée d'épisodes de pandémie et d'épidémie. Chaque pandémie est le fruit d'une variation génétique majeure (ou cassure) et génère l'introduction d'un nouveau variant du virus grippal de type A. Lors du premier pic pandémique schématisé sur cette courbe un sous type viral A HXNX est introduit. Ce sous type disparaît lors de la deuxième pandémie pour laisser place à un nouveau variant HYNY.

La période inter pandémique est marquée par des épisodes d'épidémies liés à des mutations génétiques mineures (glissements). Ces épidémies beaucoup plus fréquentes que les pandémies ne créent pas de nouveau variant.

La courbe jaune représente le taux moyen d'anticorps spécifique du virus HxNx dans la population. Elle montre que suite à l'introduction d'un nouveau variant, la population développe progressivement une immunité spécifique contre ce variant en produisant les anticorps spécifiques. Cette immunité va fluctuer avec des périodes de fragilité favorisant les épidémies grippales. Chaque épidémie va permettre de renforcer l'immunité de la population contre la souche HXNX. La courbe rouge, représentant le taux d'anticorps spécifique du HyNy montre que cette immunité était inexistante avant la deuxième pandémie, date d'introduction du variant HyNy dans la population. Il

n'existe aucune immunité croisée entre le virus HXNX et le virus HYNY.
[29]

II.3 Principales pandémies grippales du XXème siècle

Une pandémie est une épidémie mondiale touchant approximativement 30% de la population. Elle survient lorsqu'est introduit, dans la population humaine, un virus influenza contre lequel la population ne possède pas d'immunité. Sur le plan virologique, il s'agit généralement de l'émergence d'un virus appartenant à un sous-type différent des virus ayant circulé les années précédentes (une HA et/ou une NA différentes) ou à un virus du même sous-type mais d'origine différente (aviaire ou porcine). Le virus aviaire correspond à cette définition mais il lui manque pour l'instant, la capacité de transmission interhumaine pour causer une pandémie.

Ceci est arrivé 3 fois au cours du XXème siècle : en 1918, 1957 et 1968 (Tableau 2).

A. Pandémie de 1917-1918

La pandémie de grippe espagnole, dans les années 1918-1919 a profondément marqué les esprits en raison de son caractère meurtrier ; 20 à 50 millions de décès lui étant imputé. Cette pandémie a résulté de l'introduction du virus H1N1 dans la population humaine .on sait maintenant que ce virus H1N1 était d'origine aviaire [30].

B. Pandémie de 1957-1958

La grippe asiatique est une pandémie de grippe aviaire qui a duré de 1957 à 1958. Elle a trouvé son origine en Chine et est née de la mutation du virus des canards sauvages en les combinant avec une souche humaine de grippe. Le virus a été identifié pour la première fois dans la province du Guizhou et s'est étendu à Singapour en février 1957. Il a atteint Hong Kong en avril et les États-Unis en juin 1957. Aux États-Unis, le nombre de décès a été d'environ 70000. L'OMS estime 2 millions de décès, d'origine chinoise, cette pandémie s'est développée de l'hiver 57 au printemps 58 en deux vagues virulentes. Le virus impliqué était de type A (H2N2). Elle a également entraîné des complications pulmonaires graves chez les jeunes adultes, en bonne santé mais moins fréquemment que lors de la grippe «espagnole».

C. Grippe de Hong Kong 1968 –1969.

La grippe de 1968 ou grippe de Hong Kong est une pandémie de grippe qui a touchée le monde entier de 1968 à 1969. Elle a tué environ 1million de personnes et a été causée par une souche réassortie H3N2du virus H2N2de la grippe A. Cette pandémie a touché un demi-million d'habitants de Hong-Kong soit 15% de la population. Aux États-Unis, le nombre de cas mortel est estimé à 33 800.

Tableau2 caractéristiques comparées des trois pandémies grippales du XXème siècle, d'après **Pollack C.V** [31].

Date et nom de la pandémie	Région d'émergence	Sous-type du virus influenza pandémique	Taux de reproduction estimé	Taux de mortalité estimé	Sur-mortalité estimée dans le monde	Groupe d'âge principalement touché
1918-1919 « Grippe Espagnole »	Indéterminée	A(H1N1)	1,5 – 1,8	2 – 3%	20 – 50 millions	< 40 ans
1957-1958 « Grippe Asiatique »	Asie du sud	A(H2N2)	1,5	< 0,2%	1-4 millions	Enfants
1968-1969 « Grippe de Hong Kong »	Asie du sud	A(H3N2)	1,5	< 0,2%	1-4 millions	Tous les groupes d'âge

II.4 Epidémies grippales les plus récentes

En 1976, H1N1 ré-émerge dans l'armée à Fort Dix dans le New Jersey, puis un an plus tard en Chine et en Union soviétique.

En 1997, sont décrits les premiers cas humains de grippe aviaire A H5N1 avec quelques cas d'infections humaines mortelles à Hong-Kong. Les capacités épidémiologiques de ce virus aviaire se sont en fait

révélées très limitées chez l'homme, peut-être grâce à l'abattage de millions de poulets immédiatement entrepris à Hong-Kong, puis dans tous les pays, en particulier asiatiques, où des foyers de grippe aviaire ont été découverts. Un nouveau virus du poulet, A H9N2, a infecté quelques Chinois en avril 1999, puis en 2003 aux Pays-Bas, un virus A H7N7 venant des mouettes et responsable d'une épidémie sévère de peste aviaire chez les poulets est passé à l'homme, avec plus de cent cas de conjonctivite mais aussi deux cas de syndromes grippaux dont un mortel.

Pour finir sur les virus aviaires, une nouvelle alerte à la grippe du poulet A H5N1 avec de nouveaux cas humains sévères est apparue en 2003. Depuis, des cas humains de grippe aviaire sont régulièrement rapportés par l'OMS (seuls les cas confirmés par biologie moléculaire sont rapportés). Le taux de mortalité chez l'homme de l'infection par le virus aviaire H5N1 est très élevé. Depuis 2003, le nombre de cas cumulés déclarés à l'OMS et enregistrés uniquement si la PCR spécifique est positive est de 473 cas dont 282 décès, soit un taux de mortalité de 59,6 %.

En 1997, une épizootie de peste aviaire s'est répandue à Hong Kong dans les élevages de poulets des cas de transmission à l'homme ont été observés l'infection a été identifiée chez 18 personnes en contact avec les volailles et 6 sont décédés. Les analyses virologiques initiales réalisées chez les premiers patients atteints ont documenté une infection

par un virus influenza A de sous type H5N1 ,jamais observés chez l'homme auparavant .L'abattage massif des poulets dans la région de Hong Kong a rapidement conduit à l'extinction de l'épizootie et des transmission a l'homme ,il n'a pas été documenté de transmission interhumaine .[31]

Des épizooties à virus H5N1 sont réapparues à Hong Kong en 2002 2003 avec comme particularité une forte mortalité pour les oiseaux aquatiques domestiques et sauvage (canard, oies, aigrettes) jusqu'ici épargnés deux cas humain dont un mortel ont été observés. [32]

Enfin, une nouvelle pandémie est apparue en avril 2009, liée au virus A (H1N1), nouveau variant ou « 2009 A (H1N1) », détectée en avril 2009 au Mexique sous forme d'un foyer de maladie d'apparence grippale dans la petite commune rurale de La Gloria, la grippe A(H1N1) 2009 s'est rapidement propagée au Mexique et en Californie avant de gagner peu à peu l'ensemble de la planète. Le nombre de pays officiellement atteints par la pandémie était de 207 en novembre 2009 et culminait à 217 en avril 2010.

Chapitre III :
Epidémiologie

III.1 Agents pathologique

La grande particularité des virus de la grippe, étant qu'ils sont cycliques et différents d'une année à l'autre.

1.1 Généralités sur le Virus de la grippe

Les virus de la grippe, qui ont été très étudiés, cumulent de nombreuses caractéristiques favorisant l'émergence. Celles-ci concernent, en particulier, leur structure et leur fonctionnement ainsi que leurs propriétés épidémiologiques [33]. Les virus de la grippe, encore appelés virus influenza, sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire segmenté appartenant à la famille des *Orthomyxoviridae* (Figure 2) [34]. On distingue trois types A, B, C parmi lesquels les virus A ont le potentiel épidémique le plus élevé au sein du monde animal, en particulier, chez les oiseaux et les mammifères qui sont leurs hôtes habituels. Le génome viral est constitué, pour les virus A et B, de huit fragments d'ARN différents. Ces ARN sont de polarité négative, c'est-à-dire porteurs de séquences nucléotidiques complémentaires de celles des ARN messagers viraux. Leur réplication et leur transcription sont effectuées par des ARN polymérases ARN-dépendantes, codées par le génome viral et notoirement infidèles : la

Survenue fréquente de mutations ponctuelles a pour conséquence une grande variabilité génétique des virus grippaux comme pour d'autres virus à ARN.

La fragmentation du génome leur confère un degré de variabilité encore plus élevé « tableau 3 » [35] : en cas d'infection d'une même cellule par des virus grippaux différents, la redistribution aléatoire des fragments dans les particules virales produites conduit à des échanges génétiques de grande ampleur par réassortiment, donnant naissance à des virus recombinants ayant des propriétés très différentes de celles des virus parentaux.

Parmi la douzaine de protéines différentes codées par le génome viral, deux sont des glycoprotéines portées par l'enveloppe virale, essentielles tant pour la pénétration des virions dans les cellules cibles et la production de nouvelles particules en fin de cycle que pour les interactions avec le système immunitaire de l'hôte : l'hémagglutinine (H ou HA) et la neuraminidase (N ou NA). Pour les virus A qui expriment la plus grande variabilité génétique, on décrit 16 formes différentes de H, désignées de H1 à H16, et neuf formes différentes de N, désignées de N1 à N9. Les différents sous types de virus A sont ainsi définis par la nature de H et N : par exemple, A/H1N1, A/H3N2, A/H5N1.

Les récepteurs spécifiques des virus grippaux à la surface des cellules cibles sont constitués de molécules d'acide sialique sur lesquelles les

virus se fixent par leurs protéines HA. Les résidus d'acide sialique sont présentés à la surface des cellules par des molécules de galactose auxquelles ils sont reliés par des liaisons α -2,3 ou α -2,6. La spécificité de ces liaisons qui conditionne la fixation des différentes formes de HA détermine en partie le tropisme et le pouvoir pathogène des virus grippaux. La première spécificité est caractéristique des cellules aviaires et des voies aériennes basses chez l'homme ; la seconde des voies aériennes supérieures chez l'homme ; les cellules porcines portent les deux spécificités. En fin de cycle, la NA intervient pour cliver les résidus d'acide sialique de la surface cellulaire et faciliter la libération des particules virales produites par bourgeonnement qui peuvent ainsi infecter d'autres cellules. Les inhibiteurs de la NA, tels que le zanamivir et l'oseltamivir, bloquent ce processus et ont, par ce mécanisme, une action antivirale cliniquement observable.

HA et NA interviennent dans la nomenclature des virus de type A qui incluent le type de virus, l'origine géographique, le numéro de la souche virale, l'année de l'isolement et le sous-type (H et N). Ainsi le nouveau variant 2009 A (H1N1) responsable de la pandémie actuelle est identifié de la sorte A/California/04/2009 (H1N1).

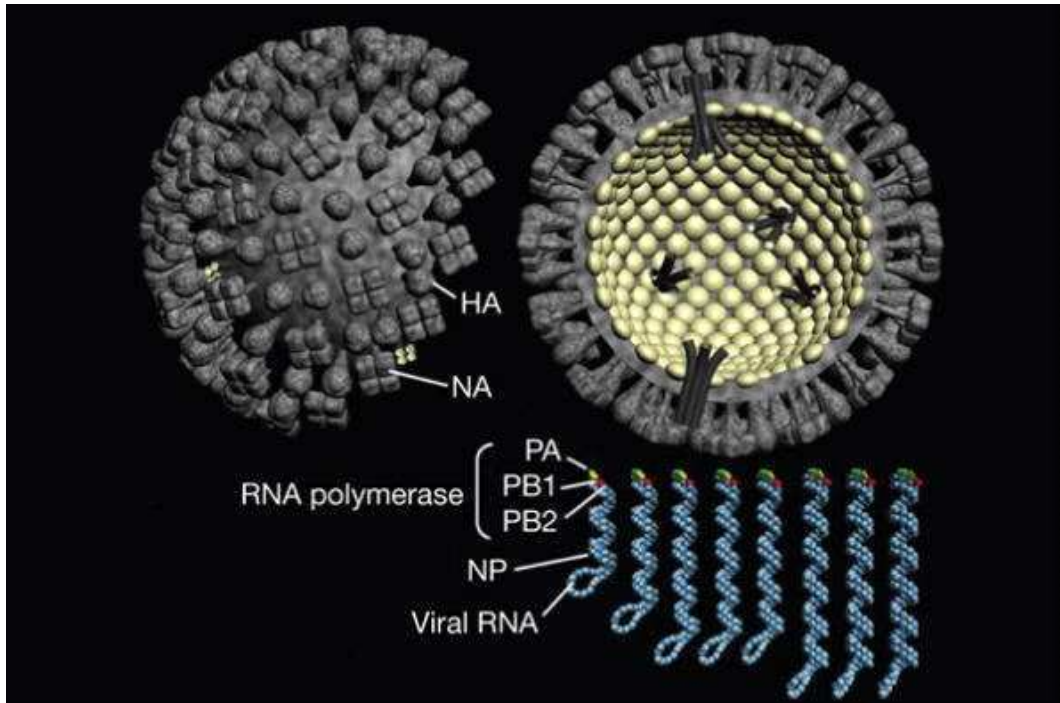


Figure 2 Représentations schématiques d'une particule de virus influenza A [33].

Tableau 3 caractéristique des segments de gène et des Protéines qui constituent un virus influenza A d'après **RWH Ruigrok** [34]

Gène		Protéine		Fonctions de la protéine	Nombre de protéines par virions	
Nomenclature	Taille (pb)	Nomenclature	Taille (aa)			
1	PB2	2341	PB2	759	Composante de l'ARN polymérase	30-60
2	PBI	2341	PBI	757	Composante de l'ARN polymérase, endonucléase	30-60
			PBI-F2	87	Activité pro-apoptotique (virulence)	/
3	PA	2233	PA	716	Composante de l'ARN polymérase, protéase	30-60
4	HA	1778	HA	550	Gp de surface, liaison au récepteur cellulaire, activité de fusion membranaire, Ag majeur	500
5	NP	1565	NP	498	Liaison, synthèse et export nucléaire de l'ARN	1000
6	NA	1413	NA	454	Gp de surface, activité neuraminidase, Ag	100
			M	1027	M1	252
7	NS	890	M2	97	Protéine membranaire, canal ionique, assemblage du virion	20-60
			NS1	230	Activités diverses, antagoniste de l'IFN	/
			NEP/NS2	121	Export nucléaire des RNPv	130-200

Gp : glycoprotéine ; Ag : antigène ; RNPv : ribonucléoprotéine virale ; IFN : interféron ; pb : paire de base ; aa : acides aminés.

1.2 Variations antigéniques

L'antigénicité des virus grippaux change en permanence. Celle-ci se modifie par 2 principaux mécanismes [36] :

- par mutations ponctuelles sur les gènes principalement dues aux erreurs fréquentes commises par l'ARN polymérase ARN dépendante. Celle-ci commet une erreur toutes les 10 000 bases au cours d'un cycle de réplication [37], Ces variations génétiques minimales sont regroupées sous le terme de « dérive antigénique ».

- par réassortiment génétique aboutissant à la naissance d'un tout nouveau virus aux propriétés antigéniques complètement différentes de celles des virus parents. Ce mécanisme est aussi appelé « saut antigénique ».

a. La dérive antigénique :

La pression de sélection exercée par les anticorps de l'hôte semble responsable de cette dérive antigénique. Cette pression est d'autant plus forte que le virus est peu adapté à son hôte. Chez les oiseaux sauvages, la dérive antigénique est faible, ce qui suggère certainement un haut degré d'adaptation de ces virus à leur hôte expliquant ainsi le caractère asymptomatique de leur infection. [38]. Ce mécanisme génétique est à l'origine de l'apparition des souches épidémiques annuelles, peu différentes de celles des années précédentes, mais suffisamment pour provoquer des symptômes de grippe dans une population qui se retrouve alors partiellement immunisée. On considère qu'il faut 3 à 5 ans pour qu'une souche virale accumule suffisamment de mutations génétiques

ponctuelles pour pouvoir causer des symptômes grippaux lors de réinfection d'une personne donnée [39].

b. Le saut antigénique

Il peut se produire lorsque des virus « animaux » inconnus chez l'homme lui sont transmis, lors de réassortiment des gènes de 2 virus grippaux différents ayant infectés la même cellule ou encore par réémergence d'une souche virale antérieure comme cela s'est produit en 1977 en Russie avec réapparition du sous-type H1N1 qui circulait dans les années 1950 et qui avait disparu depuis. Ces brusques changements antigéniques permettent l'apparition de souches virales nouvelles, portant des glycoprotéines de surface, HA et/ou NA, totalement différentes des virus parents. Les pandémies de grippe apparaissent ainsi lorsque ces souches nouvelles émergent dans une population où la très grande majorité des individus n'a pas d'immunité. Actuellement, seuls 3 sous-types d'hémagglutinine (H1, H2 et H3) et 2 sous-types de neuraminidase (N1 et N2) ont été responsables de pandémies de grippe. [40]

1.3 Spécificité du virus de la grippe A H1N1 2009

Cette maladie est provoquée par un nouveau virus de la grippe A de sous-type H1N1 (figure 3). Ce virus est différent de ceux de la grippe saisonnière, également de type A-H1N1. En effet, le virus contient des gènes de plusieurs virus connus d'origines porcine, aviaire et humaine. D'après Jean-Philippe Derenne, chef du service pneumologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière [41] « Le virus A/H1N1 ne peut pas être appelé grippe porcine, car c'est une grippe inter-humaine. Il a en fait une structure très originale en trois parties, l'une porcine, la deuxième aviaire, et la troisième humaine. La grippe est peut-être passée par le porc, mais pour l'instant il n'existe aucune preuve, et le virus n'a pas pour l'instant été isolé chez l'animal. ». Il s'agit ainsi d'un virus réassorti. [42]

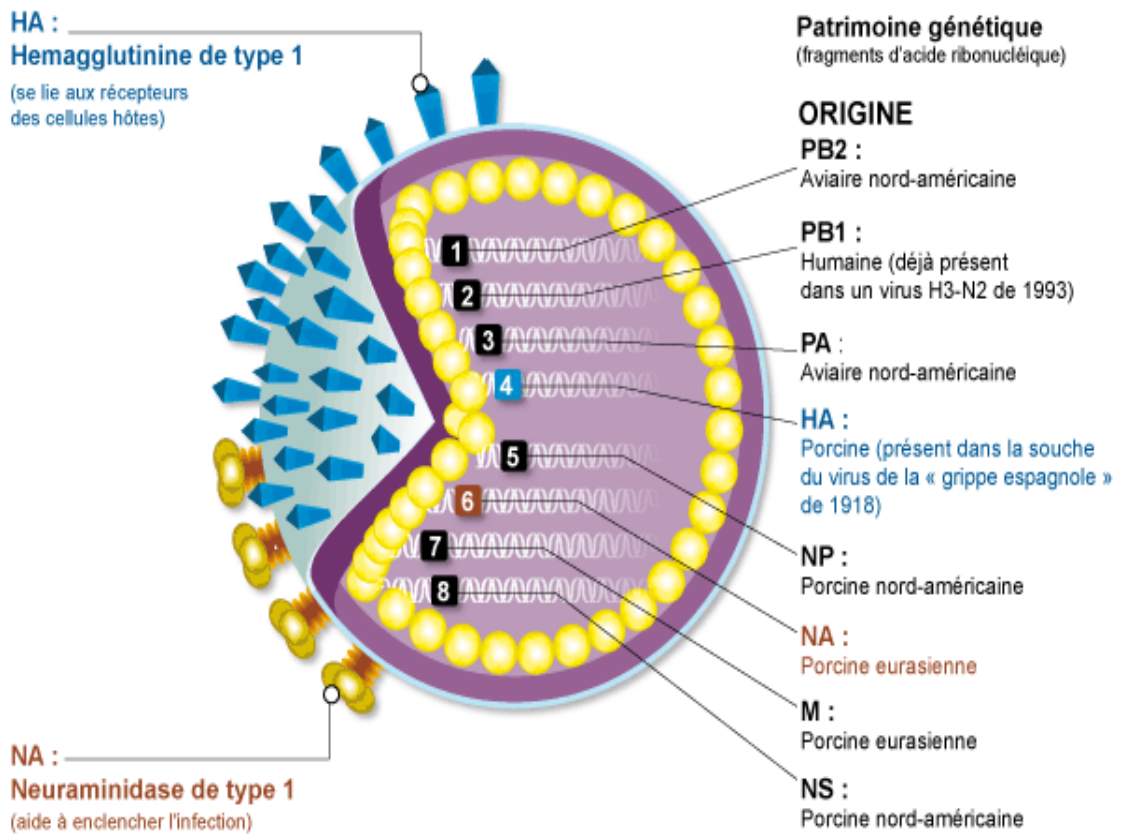


Figure3 virus de la grippe A H1N1 2009 [42]

Le D^r Anne Schuchat du CDC a déclaré que les cas américains résultent d'un virus caractérisé par une recombinaison d'éléments génétiques provenant de quatre virus différents (figure 4) :

Une grippe porcine nord-américaine,

Une grippe aviaire nord-américaine,

Une grippe humaine du type A du sous-type H3N2, et

Un virus de grippe porcine typiquement trouvé en Europe et en Asie ;

Soit « un mélange exceptionnel de séquences génétiques et jamais rencontré ni aux États-Unis, ni ailleurs» [43]

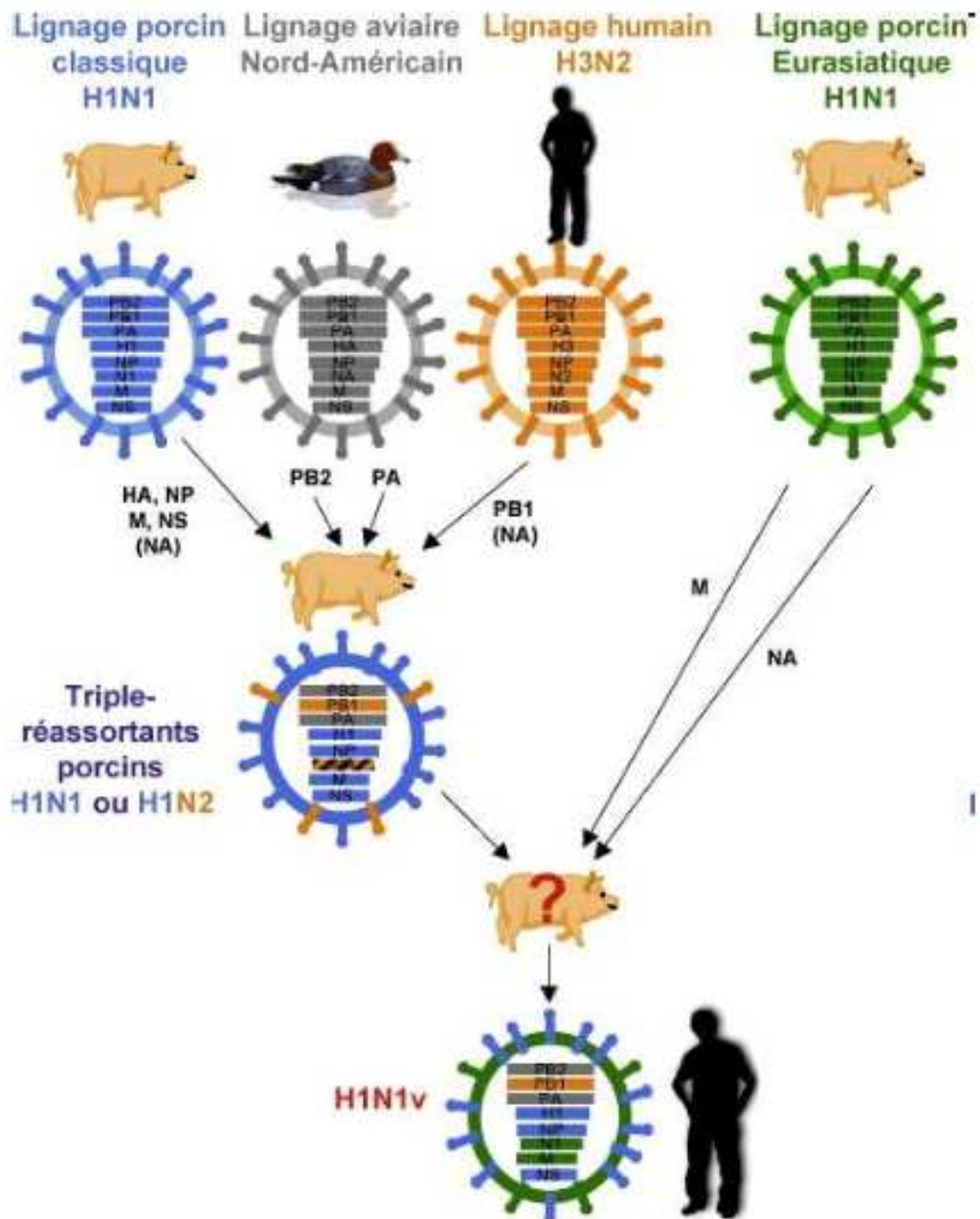


Figure 4 origines du virus A (H1N1)2009 [43]

M : Protéines de matrice, NA : Neuraminidase , NS : Protéines non structurales, NP : Nucléoprotéine, HA : Hémagglutinine, PB : Protéine basique, PA : Protéine acide

Des analyses phylogénétiques ont permis d'établir l'origine de chacun des segments du virus pandémique A(H1N1)2009. Les segments NA et M dérivent d'un virus porcin du lignage eurasiatique. Les autres segments dérivent d'un virus porcin A(H1N1) ou A(H1N2) « triple réassortant porcin » qui sont constitué de segments d'origines aviaire (PB2 et PA), humaine (PB1 d'un virus A(H3N2)) et porcine (HA, NP, M, NS) dérivant d'un virus A(H1N1) du lignage classique. Selon que ces virus sont de sous-type H1N1 ou H1N2, le segment dérive d'un virus H1N1 « porcin classique » ou d'un virus H3N2 humain [43].

III.2 Réservoirs

Tous les sous-types de virus grippaux existent chez les oiseaux sauvages aquatiques et en particulier chez les canards, les oies, les oiseaux de bord de mer et les mouettes. Des études sur l'écologie de ces virus soutiennent l'hypothèse que tous les virus grippaux rencontrés chez les mammifères dérivent d'un réservoir aviaire. Les virus grippaux se répliquent chez les oiseaux dans les cellules du tractus digestif entraînant ainsi le rejet d'une très grande quantité de virus dans le milieu extérieur et en particulier dans les étendues d'eau où ces oiseaux vivent, les virus étant particulièrement résistants dans l'eau. Ce portage digestif ne se manifeste par aucun signe clinique de grippe chez ces animaux, ce qui prouve que les virus grippaux aviaires sont très adaptés à leurs hôtes

[44]. Il n'existe pas de preuves de persistance des virus chez les individus pendant de longues périodes. Cependant, l'écologie complète de la grippe chez ces hôtes naturels n'est pas complètement connue et, du fait de l'interaction complexe entre les virus et les nombreuses espèces d'oiseaux sauvages, celle-ci risque de rester encore longtemps mal connue [45].

Les virus aviaires sont très stables d'un point de vue génétique. Chez les oiseaux aquatiques, on ne retrouve pas de traces de changement depuis plus de 60 ans. Ce haut degré de conservation génétique montre que les virus aviaires ont atteint un optimum dans l'adaptation à leur hôte, et qu'un changement dans la séquence nucléotidique ne représente pas un avantage sélectif. Ceci prouve aussi que les sources des gènes des virus pandémiques passés existent encore inchangés chez les oiseaux aquatiques [46].

2.1 Homme

L'Homme représente quasiment le seul réservoir des virus de type B et C (les virus de type C étant les moins virulents jusqu'alors). Il est également infecté par certains sous-types des virus de type A : on retrouve les Hémagglutinines H1, H2 et H3 (et ponctuellement H5 et H9), et les Neuraminidases N1 et N2.

Les souches de virus qui circulent actuellement chez l'Homme lors des épidémies saisonnières appartiennent aux types et sous-types : A (H1N1), A (H3N2), et B.

2.2 Oiseaux

Le virus H5N1 se serait étendu aux canards domestiques et aux oies, ensuite aux poulets domestiques. Aux poulets, le virus H5 est devenu hautement pathogène avant qu'il ait été transféré de nouveau aux canards domestiques et aux oies. La transmission du virus H5N1 hautement pathogène de la volaille domestique aux oiseaux migrateurs aquatique à l'ouest de la Chine a augmenté l'étendue géographique [47]. Probablement toutes les espèces aviaires domestiques ou sauvages sont sensibles à l'infection. La maladie est surtout décrite chez les poulets et les dindes (mais aussi pintades, cailles, autruches). Les canards sont généralement porteurs asymptomatiques du virus, de même que les oiseaux sauvages. Ils pourraient jouer un rôle important dans la dissémination du virus.

2.3 Porcs

La grippe est la maladie respiratoire la plus fréquente dans les élevages porcins [48], connue depuis 1918 lors de son apparition aux Etats-Unis, et aujourd'hui répandue partout dans le monde. Les virus des sous types H1N1, H3N2 et H1N2 sont largement répandus (sauf pour H1N2 détecté seulement au Japon, en France et en Grande Bretagne) et ce de manière endémique dans la population porcine. Ils sont parfois responsables d'épidémies meurtrières lors d'introduction de nouveaux sous-types dans des populations naïves, lors de dérive antigénique importante des virus déjà présents, ou lorsque les signes cliniques sont exacerbés par de nombreux facteurs comme des conditions d'élevage dégradées, des infections bactériennes ou virales secondaires, ou encore un climat froid. [49]

L'infection par les virus de sous-type H3N2, transmis par l'homme ou les oiseaux, est en général inapparente. La plupart des foyers de grippe apparaissent en automne et durent tout l'hiver. Dans une zone d'élevage donnée, les foyers se déclarent à peu près tous en même temps. Leur apparition ne correspond en général pas à des déplacements d'animaux mais plutôt à une large distribution du virus dans les élevages de la zone géographique. Cette persistance du virus chez les porcs ainsi que la possibilité de l'existence de réservoirs ont été largement étudiées. Il n'existe pas de résultats certains

permettant d'expliquer la persistance du virus mais, la détection fréquente des virus chez les porcs adultes eux-mêmes ainsi que les méthodes d'élevage peuvent faire penser que ces virus sont maintenus dans les élevages par contamination permanente des jeunes porcelets non immunisés ainsi que des nouveaux animaux introduits.

2.4 Chevaux

La grippe équine, maladie largement répandue chez les chevaux, les ânes et les mules dans le monde (sauf en Australie, en Nouvelle Zélande et en Islande), est due à 2 sous-types différents du type A. Le sous-type A/équin/Prague/1/56 (H7N7) ou virus équin 1 a été isolé pour la première fois en Tchécoslovaquie en 1956. Le second sous-type affectant les équidés est A/équin/Miami/1/63 (H3N8) ou virus équin 2 isolé pour la première fois aux Etats-Unis, responsable d'importantes épizooties aux Etats-Unis, au Canada, en Amérique du Sud et en Europe. Ce 2ème sous-type n'a pas remplacé le précédent dans la population équine et les 2 sous-types causent régulièrement des foyers de grippe équine [50].

2.5 Mammifères marins

Les phoques font partie des espèces sensibles aux virus de la grippe. On a retrouvé au cours de différents épisodes de grippe chez ces mammifères les virus grippaux des sous-types H7N7, H4N5, H3N3 ou encore H3N2, virus fortement apparentés aux virus aviaires. (51) Ceci prouve que la transmission de virus aviaires aux phoques n'est pas rare. Ces virus sont agents de pneumonie chez ces animaux et provoquent des taux de mortalité élevés pouvant aller jusqu'à 20% comme lors de l'épidémie ayant touché les phoques de la côte Nord Est des Etats-Unis en 1980.

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

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

Les virus H7N7 et H3N8 sont responsables de maladies respiratoires chez les chevaux, les virus H1N1 et H3N2 sont fréquemment isolés chez le porc. Les virus H7N7 et H4N5 sont les agents de maladies respiratoires et systémiques chez les phoques.

Le virus H10N4 cause des maladies respiratoires chez les visons. Les virus H1N1, H2N2, H3N2 et récemment H5N1 et H9N2, sont à

l'origine de maladies respiratoires et systémiques chez l'homme. Actuellement circulent principalement les virus des sous types H1N1 et H3N2 dans la population humaine.

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

III.3 Transmission

La transmission se fait 1-2 j avant les symptômes 4-5 j après le début des symptômes plus important chez l'enfant plus prolongé chez l'immunodéprimé passage de micro-organismes d'une personne infectée (réservoir) à une personne exposée par voie aérienne.

Le virus se propage par le biais des gouttelettes de salive et des petites particules en suspension dans l'air, projetées par la toux ou les éternuements .La transmission aéroportée désigne en fait 2 mécanismes de transmission différents : Transmission « gouttelettes » Transmission « aérienne » ou par aérosols .Elles impliquent des mesures d'isolement différentes.Ces 2 types de transmission peuvent néanmoins être associés.

Ce qui diffère les deux émergences grippe aviaire et grippe H1N1 est que dans la Grippe A H5 N1 il n'ya pas de contamination interhumaine, et le virus ne s'adapte pas à l'homme, le risque de

pandémie est majoré en cas d'épizootie d'influenza aviaire hautement pathogène .La grippe humaine H1N1, elle, est due à un virus d'origine porcine avec une adaptation à l'homme. Il y'a donc franchissement de la barrière d'espèce et contamination de l'homme, avec émergence d'une pandémie suite à la transmission interhumaine du nouveau virus grippal réassortit A H1N1.

III.4 Sensibilité et réceptivité

La sensibilité est très influencée par l'espèce : les anatidés migrateurs hébergent souvent de façon inapparente des souches pathogènes pour les poulets. Les oiseaux domestiques sont tous réceptifs surtout les poulets et les dindes.

L'Influenza aviaire hautement pathogène est présente partout dans le monde, sous la forme d'épizooties graves. Le plus souvent, elle est répartie en foyers isolés entretenus par des souches peu pathogènes, notamment chez le canard. Il existe aussi des foyers assez localisés dans les élevages de dindes ou de canard, par exemple en Amérique du nord. Des épizooties meurtrières sont épisodiquement signalées sur des oiseaux sauvages. La réceptivité est totale et égalitaire.

III.5 Répartition géographique

La grippe est une maladie cosmopolite n'épargnant aucune partie du monde. Grâce au développement des transports et au nombre important de voyageurs, les souches virales sont facilement et rapidement « exportées » d'un continent à l'autre. Il n'est donc pas certain qu'une nouvelle souche pandémique mette six mois avant de se répandre mondialement comme cela a pourtant été le cas lors des pandémies de 1957 et 1968[51].

III.6 Facteurs favorisant l'émergence

Les facteurs d'émergence, toujours existants, conduisent à un accroissement du risque épidémique. Diverses raisons peuvent conduire à un certain pessimisme : l'augmentation rapide de la population de la planète, les modifications écologiques majeures, le changement et adaptation des virus, les transports aériens et maritimes qui, permettent des liaisons rapides, mais aussi la diffusion d'hôtes infectieux dont certaines représentent un véritable risque d'amplification nosocomiale . Ces grandes étapes qui font la perversité du virus influenza sont dues à la variabilité de ce dernier (tableau 4) . En effet, plusieurs facteurs sont à mettre en cause quant à la variabilité des virus influenza mais la cause principale réside dans le fait que nous sommes en présence d'un génome segmenté (voir chapitre variations antigéniques)

LE « DRIFT »

C'est une variabilité dite mineure qui s'opère de manière fréquente et relativement souvent de manière indécélable. Ce sont essentiellement des mutations ponctuelles sur l'HA et la NA. La dérive antigénique est responsable des épidémies hivernales. [49]

LE « SHIFT »

Ce sont des variations majeures brutales qui donnent lieu à l'apparition de nouveaux sous types de virus et donc à un virus potentiellement pandémique. Elle correspond au remplacement complet d'un ou plusieurs segments de gène d'une souche virale par un gène équivalent d'une autre souche virale. Ce réassortiment est à l'origine de toutes les grandes pandémies connues à ce jour. [50]

Tableau 4 Modification antigéniques du virus grippale et
Conséquence

	Cassures	Glissements
Types	Virus A	Virus A ++ et B
Mécanismes	Réassortiment de gènes (virus animaux) Changements <u>complet</u> des gènes de NA et HA	Mutations ponctuelles de l'HA et la NA. Modification d'un site de l'Ag. Elle sont <u>progressives</u>
Modifications antigéniques	<i>Majeures</i>	<i>Mineures</i>
Conséquences		
Taxonomiques	Apparition de nouveaux sous-types A	Apparition de nouveaux variants
Immunitaires	Pas ou peu d'immunité croisée entre deux sous-types A	Immunité croisée entre deux variants consécutifs
Épidémiologiques	<i>Pandémies</i>	<i>Épidémies annuelles</i>

III.7 Distribution de cas confirmé de grippe H1N1

Les premiers cas suspects ont été décrits au Mexique fin mars - début avril 2009 dans le village de La Gloria (Etat de Veracruz) : environ 616 cas suspects sur environ 3 000 habitants dont 2 décès suspects .Au 20 mai 2009, 10 367 cas dont 82 décès ont été confirmés biologiquement dans 41 pays (figure 8) [51].

Une transmission communautaire a été confirmée ou est fortement suspectée dans au moins six pays : Canada, Etats-Unis, Japon Mexique, Panama et République Dominicain à eux seuls, le Canada les Etats-Unis et le Mexique représentent 96% des cas biologiquement confirmés (Figure 7)[51] .

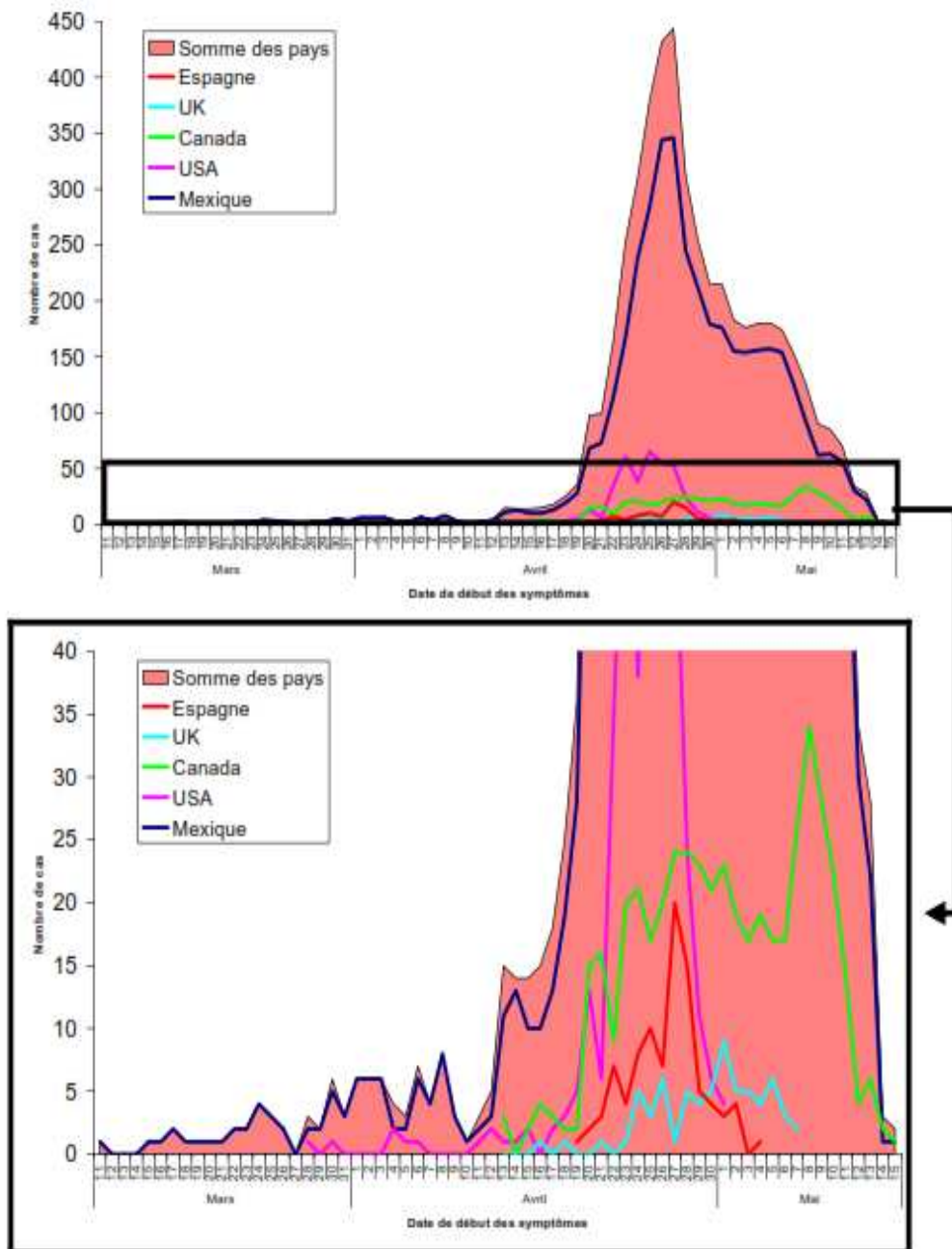


Figure 7 Distribution des cas confirmés de grippe A(H1N1) par date de début des symptômes Canada Espagne GB et USA [51]

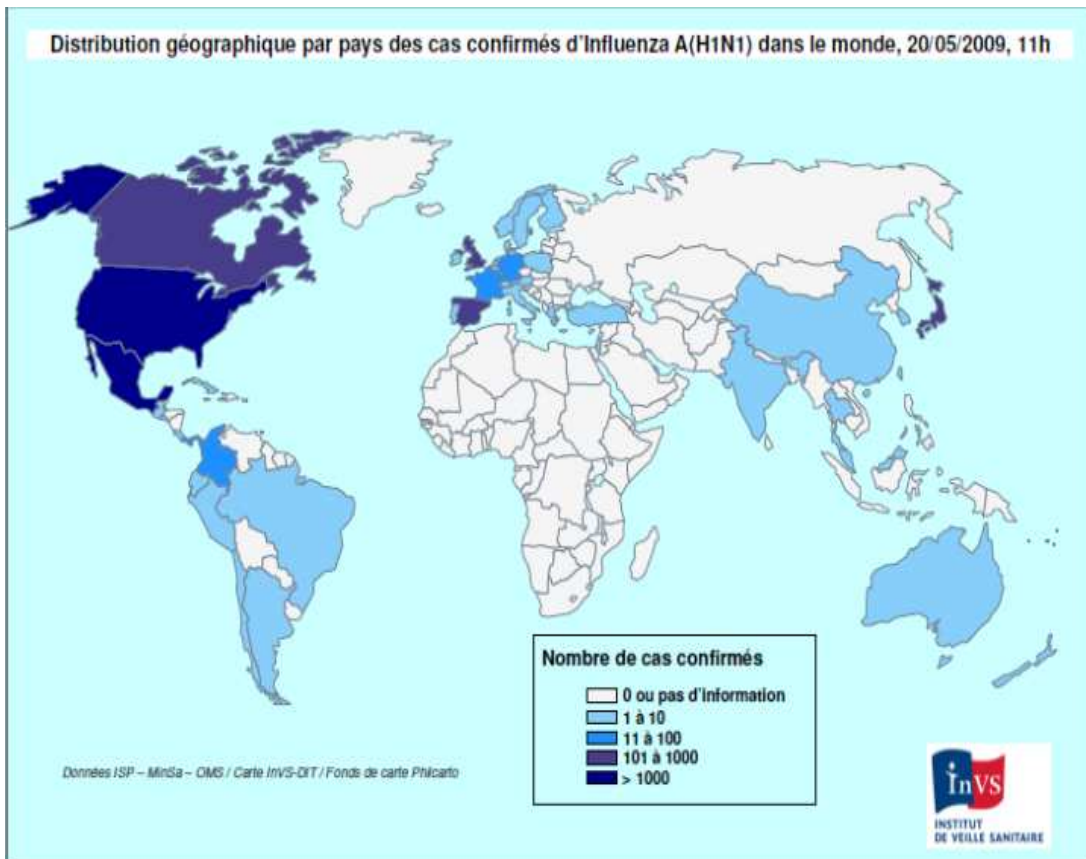


Figure 8 Distribution géographique des cas de grippe A(H1N1) confirmés biologiquement au 20/05/09 (n =10 367) [51]

III.8 Caractéristique de la pandémie de grippe H1N1 par pays

A. MEXIQUE

Chronologie Le début des symptômes du premier cas identifié date du 11 Mars 09. Les travaux de Fraser et al, suggèrent que le premier cas est intervenu à la date du 15 février, voire même plus tôt. L'alerte a été donnée le 17 avril. Les écoles ont été fermées le 24 avril et les activités non essentielles ont été suspendues le 6 mai.

Surveillance En début d'épidémie, le Mexique disposait uniquement d'une surveillance hospitalière. Après l'alerte, la surveillance hospitalière et notamment des formes sévères a été renforcée. On ne dispose cependant pas d'éléments sur l'évolution de la surveillance tant au niveau national que dans les différents Etats [52]

Distribution géographique Les Etats les plus affectés (incidence > 5/100 000 h) sont localisés dans le centre du pays. Le Yucatan (56 cas confirmés) avec une incidence de 2,9/100 000 h. se situe en dessous de la moyenne nationale (3,5/100 000 h), cette zone touristique est très fréquentée et plusieurs cas importés en France, en Espagne et dans d'autres pays venaient de cette région.

A ce jour, les autorités mexicaines ont rapporté 3 648 cas confirmés dont 72 décès (soit une létalité calculée de 2% des cas

confirmés). Les données de létalité sont difficiles à interpréter. Au Mexique, les données d'incidence sont sous estimées (surveillance et détection des cas sévères hospitalisés) et ceci contribue à une surestimation de la létalité alors que le décalage entre la date de la notification des cas et celle, plus tardive, des décès pourrait contribuer à une sous estimation de celle-ci. Ainsi, l'estimation de la létalité qui semble la plus fiable au Mexique est à ce jour celle de Fraser et al. qui la situent aux environs de 0,4% pour le mois d'avril [53].

B. ETATS-UNIS

Les 1^{ers} cas ont été identifiés les 29 et 30 mars 2009 chez deux enfants de 9 et 10 ans de deux comtés du sud de la Californie (San Diego et Imperial), sans lien épidémiologique et qui n'avaient pas voyagé. C'est chez ces 2 enfants que le nouveau virus A(H1N1) a été isolé pour la 1^{ère} fois au monde par le laboratoire des CDC les 15 et 17 avril 09. Du 29/03 au 18/05/09, 5 469 cas confirmés ou probables ont été notifiés par le CDC.

Les Etats-Unis ont abandonné progressivement la surveillance individuelle au profit d'une surveillance de type grippe saisonnière. Depuis le 13 mai 09, la confirmation virologique des cas probables n'est plus systématiquement réalisée (d'après le CDC, la probabilité de confirmation virale des cas probables est supérieure à 99% dans la situation actuelle) (figure 6). Les données cliniques disponibles et

concernant la plupart des cas décrits à travers le Monde correspondent à des tableaux de grippe peu sévères. Néanmoins 3% des cas canadiens et 9% des cas aux Etats Unis (pour lesquels des données sont disponibles) ont été hospitalisés

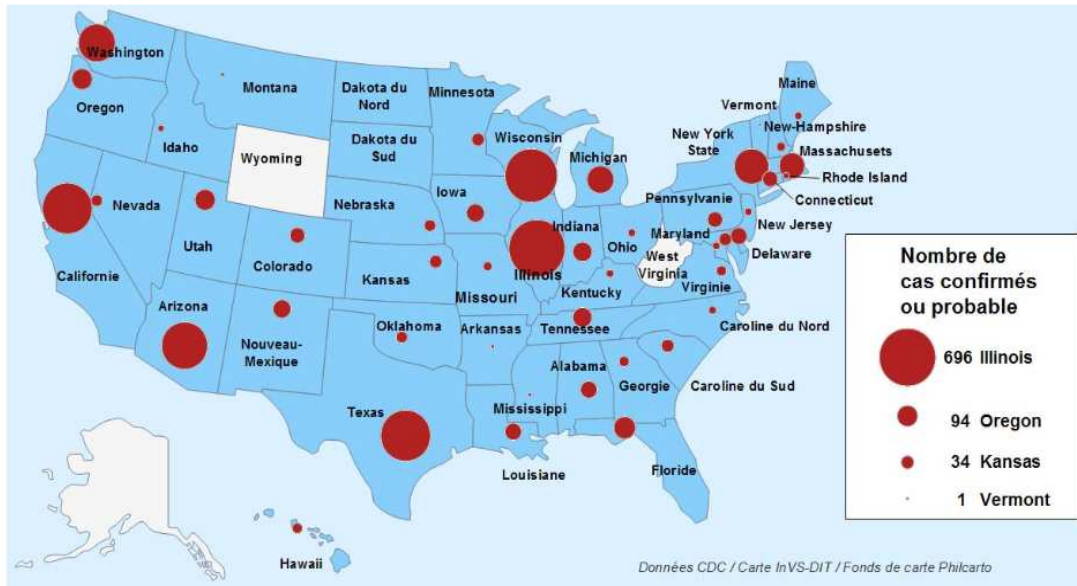


Figure 6 Distribution géographique par Etat des cas confirmés ou probables d’Influenza A(H1N1) aux Etats-Unis au 18/05/09 (n = 5 469) [53].

C. CANADA

La date de début des symptômes du 1er cas est le 13 avril 2009. Au 20 mai 2009, 719 cas (1 décès) ont été confirmés dans 10 des 13 Provinces.

D. GRANDE BRETAGNE

Le 27 avril 09, le Royaume Uni (RU) a notifié les deux 1ers cas de grippe A(H1N1) survenus en Ecosse chez un couple venant du Mexique. Au 17 mai 2009, le RU rapporte un total de 101 cas confirmés de grippe A(H1N1). La majorité des cas confirmés (58%) a été rapportée dans la région de Londres. [54]

E. Maroc (tableau 5)

Le Maroc a annoncé les deux premiers cas de contamination du virus A H1N1 le 12 juin 2009. Ils concernent une jeune fille et un jeune homme arrivés du Canada dans le même appareil, et dont l'état de santé est stable et évolue favorablement depuis leur hospitalisation respective au CHU de Fès et au centre hospitalier régional Moulay Youssef de Casa-Anfa à Casablanca. Entre le 24 octobre 2009 et le 29 octobre 2009, 145 élèves et étudiants ont été contaminés. Et 51 nouveaux cas enregistrés à Casablanca. Plusieurs établissements ont pris les précautions nécessaires.

Le 15 novembre 2009, le Maroc annonce le premier mort sur son territoire à cause du virus H1N1 à Oujda chez un jeune homme de 23 ans, touché par une infection au poumons, et du diabète. Deux autres personnes l'un à Ouezzane et l'autre à Casablanca décéderont le 27 novembre 2009 à cause de ce virus.

Tableau 5 Répartition de la grippe H1N1 selon les villes marocain [55]

Ville	Morts confirmées	Cas confirmés
<u>Casablanca</u>	4	400
<u>Rabat</u>	2	300
<u>Tanger</u>	2	300
<u>Marrakech</u>	2	250
<u>Taroudant</u>	2	20
<u>Agadir</u>	1	200
<u>Meknès</u>	1	55
<u>Larache</u>	1	15
<u>Oujda</u>	1	10
<u>Guelmim</u>	1	5
<u>Ouezzane</u>	1	5
<u>Settat</u>	1	5
<u>Salé</u>	1	5
<u>Fès</u>	0	120
<u>Tetouan</u>	0	10
<u>Khouribga</u>	0	10
<u>Chefchaouen</u>	0	10
<u>Al Hoceima</u>	0	5
<u>Beni Mellal</u>	0	5
<u>El Hajeb</u>	0	5
<u>Kénitra</u>	0	5
<u>Nador</u>	0	2
<u>Berkane</u>	0	1
Total	60	3033

Les données épidémiologiques et cliniques disponibles concernant les pays les plus touchés sont encore incomplètes, cependant on assiste à une diffusion mondiale de l'infection par le déplacement des personnes suivie de transmission secondaire dans un nombre croissant de pays. La majeure partie des décès est survenue chez des gens jeunes (l'âge moyen des cas décédés aux USA et au Canada est de moins de 40 ans et 64% des décès au Mexique sont survenus chez les moins de 40 ans). Les personnes âgées semblent avoir été moins touchées par la grippe (moins de cas et moins de décès). Ceci pourrait s'expliquer par des facteurs sociologiques (moins de contacts sociaux).

Le rôle d'une immunité acquise vis-à-vis du H1N1 comme explication possible est discuté. On ne dispose pas d'estimation fiable de la létalité observée hors Mexique. Le ratio décès cas confirmés déclarés suggère, pour le moment qu'elle n'est pas supérieure à celle observée pour la grippe saisonnière.

Les premiers constats pour la létalité observée dans des pays industrialisés disposant de bonnes capacités de prise en charge ne sont pas extrapolables aux pays en voie de développement où l'accès aux soins reste très limité et où la prévalence d'autres pathologies (Sida, malnutrition) est élevée. On ignore à ce stade quel peut être le potentiel évolutif de cette souche et notamment pendant la période de transmission saisonnière de la grippe (hiver austral dans l'hémisphère sud).

III.9 Menace pandémique de la grippe aviaire

L'acquisition de nouveaux traits, y compris la létalité aux oiseaux d'eau sauvages, aux furets, aux félinés, et aux êtres humains, indique une expansion d'hôte. Ces caractéristiques ont été acquises à travers des mutations de l'ARN polymérase principalement le gène (PB2), insertions dans le gène HA, et suppressions dans les gènes NA et non structurale N1. Les virus H5N1 a évolué, initialement par réassortiment, et plus récemment par mutation et suppression.

Le H5N1 serait en train d'évoluer dans un sens très favorable au déclenchement d'une pandémie (imprévisible) [56]. Des canards domestiques asymptomatiques excrètent le virus H5N1 sous sa forme hautement pathogène (rôle silencieux important dans le maintien de la transmission).

Les virus grippaux sont très instables et sujets à des petites mutations, ont un génome segmenté ce qui facilite le réassortiment. Le risque majeur est qu'ils s'adaptent à l'homme et qu'une transmission interhumaine s'installe : par mutation, progressive ou par recombinaison avec une souche virale humaine chez un hôte intermédiaire (notamment le porc) ou chez l'homme à l'occasion d'une co-infection. Le risque de dissémination deviendrait alors important, compte tenu de l'absence d'immunité de la population mondiale vis-à-vis de cette nouvelle souche. [56-57]

Chapitre IV :

Physiopathologie

IV.1 Cycle viral

Le virus, pour se répliquer dans la cellule épithéliale et être relargué dans l'organisme, utilise ces glycoprotéines de membrane, en particulier l'hémagglutinine et la neuraminidase.

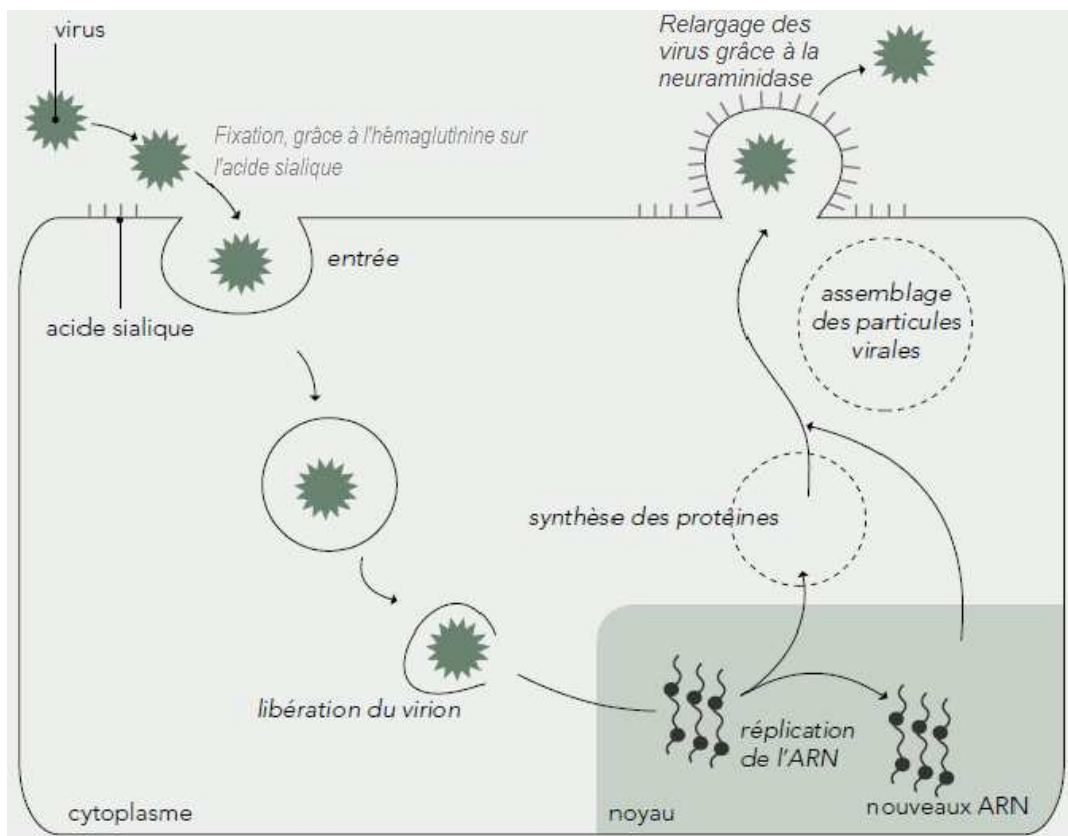


Figure 5 cycles viraux du virus influenza [49] .

L'entrée du virus, dans la cellule s'effectue par le biais des hémagglutinines (HA) de surface. La protéine HA du virus se fixe sur l'acide sialique présent à la surface des cellules hôtes, puis elle est clivée par une protéase cellulaire. Cela permet l'exposition du peptide de fusion. On assiste alors, à la fixation et à la fusion du virus avec la cellule épithéliale.

Le virus se retrouve dans un endosome où le pH faible induit par la protéine sous membranaire M2, entraîne la libération du génome viral dans le cytoplasme. Cet ARN viral migre vers le noyau de la cellule. A partir de là, l'ARN messager viral est synthétisé puis traduit en protéines. Enfin, les nouveaux virions sont assemblés dans le cytoplasme et leurs bourgeonnements s'effectuent à la surface de la cellule grâce à l'hémagglutinine HA, qui se fixe à nouveau sur l'acide sialique. Puis la neuraminidase NA, dégrade l'acide sialique et provoque la libération des virions dans l'organisme (figure5).

La protéine M2 est un des éléments essentiels, lors de l'assemblage et le bourgeonnement des nouveaux virions. La partie intra-cytoplasmique de M2 sert de transporteur au génome lors de la construction des nouveaux virions. De plus, son activité sélective de

canal à protons est responsable de la baisse du pH dans l'endosome. Cette acidification entraîne alors la destruction des interactions, entre les protéines et les lipides du virus et donc la décapsidation du virus dans la cellule.

IV.2 Conséquences

le virus se fixe sur les cellules épithéliales respiratoires, arrête le battement des cils, détruits l'épithélium ,entraîne une réaction inflammatoire sous-muqueuse et une hypersection de mucus, à l'origine de l'obstruction des voies aériennes de petit diamètre .La restauration des voies aériennes de petit diamètre, la restauration de l'épithélium fonctionnel nécessite au moins deux semaines voire un mois .La relation entre grippe et hyperréactivité bronchique entraînent l'exacerbation de l'asthme et des bronchites obstructives .[58]

Les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle majeur à la phase aiguë de la grippe et leur recrutement est intense dans les épithéliums des voies aériennes supérieures et du poumon. Mais la majorité des fonctions bactéricides de ces phagocytes est altérée par le virus [59]. Le virus influenza A n'est pas lymphotrope, mais des altérations lymphocytaires T et d'autres cellules, qui restent à identifier, semblent associées à une perturbation de la régulation de la production de

cytokines pro-inflammatoires [60], une infection grippale modérée, spontanément curable, entraînerait une perturbation transitoire des défenses immunitaires innées, non spécifiques, contre des bactéries pathogènes du tractus respiratoire, ce qui corroborerait les données épidémiologiques et conforterait l'intérêt de stratégies de prévention des infections bactériennes invasives consécutives aux syndromes grippaux.

Chapitre V :
ASPECT CLINIQUE

V.1 Grippe H1N1

1.1 Définitions de cas de grippe A/H1N1

Les patients qui se présentent avec une maladie respiratoire fébrile aiguë. Les critères proposés par le Centre de contrôle des maladies (CDC) pour amener à soupçonner un cas de grippe A (H1N1) sont les suivants :

Début aigu de maladie respiratoire fébrile dans les 7 jours suivants un contact direct avec une personne dont il a été confirmé qu'elle est infectée par le virus de la grippe A (H1N1). Début aigu de maladie respiratoire fébrile dans les 7 jours suivants un voyage dans une communauté où des cas de grippe A (H1N1) ont été confirmés. Maladie respiratoire fébrile aiguë chez une personne qui réside dans une communauté où il y a au moins un cas confirmé de grippe A (H1N1).

Cas probable de grippe pandémique A (H1N1) 2009 :

Cas suspect, plus test de laboratoire positif pour la grippe A dont le sous-type ne peut être défini. : PCR positive pour le virus de la grippe A, OU cas contact d'un cas confirmé.

Cas confirmé de grippe pandémique A (H1N1) 2009 :

PCR positive pour le virus de la grippe A(H1N1)2009 ou culture virale.

CAS GROUPES : survenue en une semaine d'au moins 3 cas de syndrome respiratoire aigu à début brutal dans une même collectivité et en l'absence d'éléments orientant vers un autre diagnostic.

1.2 Différence avec la grippe saisonnière

appariement possible avec les récepteurs A 2,3 en plus du A 2,6 (récepteurs de l'hémagglutine respectivement des souches aviaires et humaines), rendant l'appareil respiratoire inférieur (notamment les alvéoles) particulièrement vulnérables et expliquant une partie des formes les plus sévères (Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë) SDRA.

Déclenchement, dans les cellules des alvéoles pulmonaires, de la production de molécules HLA-G, connues pour inhiber les réactions immunitaires. Les cellules infectées par H1N1, non reconnues par le système immunitaire, ne sont pas détruites, permettant au virus de proliférer dans l'organisme.

1.3 Tableau clinique

D'après les premières observations, les symptômes de la grippe pandémique sont relativement similaires à ceux de la grippe saisonnière classique: Les signes généraux sont retrouvés au premier plan de la présentation clinique a savoir fièvre, asthénie, début brutal, myalgie, frissons, courbatures, L'atteinte des voies respiratoires est quasiment systématique : toux, expectorations, atteintes des voies aériennes supérieures. L'évolution est brève et bénigne le plus souvent avec régression de la fièvre en 2 à 4 jours.

L'interrogatoire et l'examen clinique du patient ne permettent pas de distinguer la grippe A(H1N1) de la grippe saisonnière ou même des autres viroses respiratoires.

Comparativement aux manifestations cliniques de grippe saisonnière, on retrouve fréquemment parmi les cas de grippe pandémique H1N1 des symptômes gastro-intestinaux qui consistent en des nausées et vomissements, de la diarrhée et quelques fois des douleurs abdominales [61]. L'absence de fièvre a été observée dans certains cas [62]. Finalement une minorité d'individus parmi lesquels des jeunes adultes en bonne santé vont présenter une maladie pulmonaire sévère qui progresse vers un syndrome de détresse respiratoire aigue

(SDRA) [63]. Par ailleurs, certains patients qui présentent des conditions médicales pré existantes peuvent se présenter d'emblée avec des complications cardio-pulmonaires telles qu'une crise aiguë d'asthme, une surinfection bronchique, une pneumonie bactérienne, une décompensation cardiaque ou des complications neurologiques à type de convulsions fébriles ou d'encéphalite.

1.4 Complication

La grippe A (H1N1), tout comme la grippe saisonnière, peut, dans de rares cas, entraîner la mort des malades, par trois mécanismes différents :

Le premier est la mort par surinfection bactérienne, devenue rare dans les pays développés en raison de l'accessibilité aux traitements antibiotiques.

Le deuxième est une infection pulmonaire virale entraînant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) léthal dans 50 % à 60 % des cas.

Le troisième, le plus fréquent, est l'aggravation de maladies préexistantes chez une personne fragile (insuffisance cardiaque ou respiratoire, diabète).

A noter que la mortalité directe due à ce virus estimée à 1 pour 10 000 infections, 100 fois plus que dans les épidémies saisonnières [64].

Parmi ces complications on peut noter un tableau de détresse respiratoire aiguë (SDRA) au deuxième ou troisième jour, nécessitant ventilation assistée, voire oxygénation extracorporelle, une pneumonie sévère et défaillance multi viscérale dont les signes de gravité se résument en des troubles respiratoires avec essoufflement pendant l'effort ou au repos, cyanose Hémoptysies ou expectorations hémoptoïques, une douleurs thoraciques, des vomissements incoercibles ou persistants, troubles de la conscience : confusion avec fièvre élevée plus de 3 jours ou hypotension et déshydratation surtout chez l'enfant, pneumonie bactérienne secondaire. Les complications neurologiques sont à type de : méningo-encéphalites très rares, syndrome de Reye aigu, avec encéphalopathie, atteinte hépatique, hypoglycémie, hyperammoniémie, associé à la prise d'acide acétylsalicylique, syndrome de Guillain-Barré (GBS) ; myocardites et péricardites exceptionnelles myosites observés au cas de grippe B chez l'enfant.

1.5 Signes de gravités cliniques nécessitant une hospitalisation

Les complications digestives à type de difficulté alimentaire chez un nourrisson de moins de 6 mois avec signes de déshydratation, intolérance aux liquides. Une dyspnée mal tolérée avec ou sans oxygénéodépendance, la présence de signes de mauvaise tolérance clinique de la fièvre. La présence de signes de choc. Les complications neurologiques: troubles de la vigilance, convulsions, des considérations liées à l'administration du traitement.

V.2 Grippe H5N1

2.1 Définitions de cas de grippe A/H5N1 (appliquées en période d'alerte à la pandémie) [65]

Cas probable :

Sujet présentant un syndrome respiratoire aigu et fébrile (température > 38°C, avec toux ± dyspnée) et ayant eu dans les 10 jours précédents le début des signes :

- ❖ Une exposition à un élevage de volaille dans une zone où existe une épizootie due au virus A/H5N1,
- ❖ Une exposition dans un laboratoire à des prélèvements biologiques, humains ou animaux, infectés.
- ❖ Une exposition à des malades ou des animaux infectés par le virus A/H5N1,
- ❖ Un contact rapproché et prolongé et/ou répété avec des oiseaux vivants ou morts, ou bien avec leurs fientes,
- ❖ Un contact très proche et répété avec un cas humain confirmé de groupe H5.

Est aussi considéré « cas probable » tout patient présentant un syndrome grippal avec détresse respiratoire et une notion de retour, depuis moins de 10 Jours, d'un pays où sévit une épizootie due au virus A/H5N1.

Cas confirmé : Cas de grippe avec isolement du virus A/H5N1 par un laboratoire agréé, national ou international.

Cas exclu : Cas probable avec recherche négative du virus A/H5N1 par un laboratoire agréé, national ou international.

2.2 Tableau clinique [66]

La maladie provoquée par le virus H5N1 évolue, chez de nombreux patients, de manière étonnamment agressive, avec une dégradation

rapide de l'état clinique, et l'on observe un fort taux de létalité. Comme pour la plupart des maladies émergentes, on comprend mal la grippe H5N1 chez l'homme. Les données cliniques provenant des cas de 1997 et ceux des dernières flambées permettent de commencer à discerner le tableau clinique, mais il reste encore beaucoup à apprendre. De plus, le tableau actuel pourrait encore changer, compte tenu de la capacité de ce virus à muter rapidement et de manière imprévisible.

La durée d'incubation de la grippe aviaire H5N1 pourrait être plus longue que pour la grippe saisonnière normale, de 2 à 3 jours environ. Les données actuelles indiquent qu'elle se situe entre 2 à 8 jours et peut même atteindre éventuellement 17 jours.

Toutefois, les possibilités d'expositions multiples au virus font qu'il est difficile de l'établir avec précision. L'OMS recommande actuellement de partir du principe d'une durée d'incubation de 7 jours pour les investigations sur le terrain et le suivi des sujets contacts. Les symptômes initiaux comportent une forte fièvre, normalement au-dessus de 38 °C, et un syndrome grippal. On a également signalé dans les symptômes précoces des diarrhées, des vomissements, des douleurs abdominales, thoraciques et des saignements du nez et des gencives pour certains patients.

La diarrhée aqueuse sans présence de sang semble être plus courante avec la grippe aviaire H5N1 qu'avec la grippe saisonnière

normale. La gamme des symptômes cliniques pourrait toutefois être plus large et certains patients confirmés n'ont pas présenté de symptômes respiratoires. Pour deux patients du sud du Viet Nam, le diagnostic clinique a été une encéphalite aiguë et aucun d'eux ne présentait de symptômes respiratoires. Dans un autre cas, en Thaïlande, le patient avait de la fièvre et de la diarrhée, mais pas de symptômes respiratoires. Tous trois avaient des antécédents récents d'exposition directe à des volailles infectées.

Un trait observé chez de nombreux patients est le développement au début de la maladie de manifestations concernant les voies respiratoires inférieures.

D'après ce que l'on sait actuellement lorsque les patients consultent pour la première fois, les difficultés respiratoires apparaissent environ cinq jours après les premiers symptômes. On observe fréquemment une détresse respiratoire, une raucité de la voix et des craquements à l'inspiration. La production d'expectorations est variable. Elles sont parfois teintées de sang. (Cas observé en Turquie). Presque tous les patients ont développé une pneumonie.

Au cours de la flambée de Hong Kong, les patients gravement atteints avaient une pneumonie virale primaire ne réagissant pas aux antibiotiques. Les données limitées sur les patients de la flambée actuelle évoquent la présence d'une pneumonie virale primaire à H5N1, en

général sans signe de surinfection bactérienne lorsqu'ils se présentent. Les cliniciens turcs ont également signalé la pneumonie comme l'une des caractéristiques régulières dans les cas graves. Comme ailleurs, ces patients n'ont pas réagi à l'antibiothérapie.

2.3 Evolution

Chez les patients infectés par le virus H5N1, l'état clinique se dégrade rapidement. En Thaïlande, il s'est écoulé environ six jours entre l'apparition de la maladie et le développement d'une détresse respiratoire aiguë, cette période allant de quatre jours au minimum à 13 jours au maximum. Dans les cas graves en Turquie, par exemple, les cliniciens ont observé une insuffisance respiratoire dans les 3 à 5 jours suivant l'apparition des symptômes. La défaillance multiorganique est une autre caractéristique commune. La maladie évolue rapidement vers une détresse puis une insuffisance respiratoire dans la semaine qui suit l'apparition des symptômes. La plupart des cas sont morts malgré l'assistance respiratoire.

Les anomalies couramment observées consiste en : leucopénie (lymphopénie principalement), thrombopénie faible à modéré, élévation des aminotransférases et dans certains cas, coagulation intravasculaire disséminées.

2.4 Diagnostique différentiel

De nombreux agents pathogènes peuvent provoquer des syndromes grippaux puisque, à partir du tableau clinique classique de la grippe, toutes les variations sont possibles. Il est important de conserver en mémoire qu'un syndrome grippal peut être l'expression ou l'épiphénomène d'une pathologie d'étiologie virale, bactérienne ou parasitaire qu'il est vital de détecter (*Mycoplasma pneumoniae*, adénovirus, virus respiratoire syncytial, rhinovirus, *Legionella sp*) ; la grippe est difficile à diagnostiquer, se basant seulement sur le symptôme cliniques Par ailleurs, étant donnée l'existence de forme atypique (fièvre et diarrhée mais aucuns symptômes respiratoire) la grippe aviaire A(H5N1) devrait être incluse dans le diagnostic différentiel pour les malades dont le symptôme prépondérant sont gastro-intestinal, en particulier si ils ont une histoire d'exposition à la volaille [67].

Chapitre VI :

**ROLE DU LABORATOIRE DANS
LE DIAGNOSTIC**

La stratégie pour les premiers tests de laboratoire appliqués à chaque prélèvement doit être le diagnostiquer rapide d'une infection par le virus grippal A et d'exclure les autres infections respiratoires virales communes. L'idéal serait que les résultats soient disponibles dans les 24 heures (OMS).

REGLE D'OR. Les échantillons cliniques prélevés chez l'homme et le porc ou chez les oiseaux ne doivent jamais être analysés dans le même laboratoire.

VI.1. diagnostic virologique de la *Grippe H1N1*

De façon générale, le diagnostic d'une infection virale repose sur le diagnostic direct qui permet de mettre en évidence le virus soit par microscopie électronique soit par culture cellulaire ou un de ses constituants (antigènes viraux, ARN viral) et le diagnostic sérologique réalisé sur une paire de sérums prélevés à deux semaines d'intervalle. Ce dernier permet d'objectiver, dans le cadre d'une infection actuelle, la présence d'IgM spécifiques ou une ascension significative du titre des anticorps. Dans le cadre de la nouvelle grippe pandémique, la confirmation virologique d'un cas d'infection par le nouveau virus A(H1N1)v est définie chez un individu par la positivité des tests de

laboratoire suivants : RT-PCR et /ou culture virale et /ou quadruplement du taux d'anticorps sur deux sérums prélevés à 15 j d'intervalle.

Les circonstances où le diagnostic virologique de certitude a un intérêt médical ou de santé publique sont les suivantes : patients présentant un syndrome grippal et examinés en consultation dédiée hospitalière, patients présentant un syndrome grippal vus en consultation par certains médecins du secteur libéral participant à la surveillance virologique, patients présentant des signes de gravité, patients traités et présentant une aggravation clinique, sujets contact bénéficiant d'une chimioprophylaxie et développant des signes de grippe.

IV.1.1 Diagnostic direct

1.1.1 Précautions de manipulation

En matière de sécurité microbiologique, les virus grippaux sont classés parmi les pathogènes du groupe 2. Cependant, s'agissant d'un virus grippal d'un nouveau sous-type ou de l'émergence d'une souche inédite, non décrite dans le passé et dont le niveau de virulence est inconnue au moment de son apparition, comme l'actuel virus A(H1N1) d'origine porcine, le principe de précaution a conduit à manipuler les prélèvements suspects dans les centres nationaux de référence (CNR) et laboratoires hospitalo-universitaires dotés d'une zone de confinement de niveau 3 (laboratoire P3) conforme à l'arrêté français du 16 juillet 2007 .

Ce type de laboratoire est en dépression par rapport au milieu ambiant et garantit la protection de l'opérateur et de l'environnement. Toutefois, s'agissant de l'actuelle grippe pandémique A(H1N1)v, cette exigence réglementaire est relative puisque la majorité des structures hospitalières ou les instituts de santé publique ne disposant pas de laboratoire de niveau 3 peuvent réaliser ce diagnostic au sein de laboratoires de niveau 2 mais avec des pratiques de biosécurité de niveau 3.

1.1.2 Prélèvements

Le diagnostic biologique de cette nouvelle grippe se fait à partir des sécrétions nasales prélevées dans les 3-4 premiers jours de la maladie, période où l'excrétion virale est la plus abondante, par écouvillonnage de la paroi de la cavité nasale ou par aspiration nasopharyngée (et non par prélèvement de gorge qui n'est pas tapissée par l'épithélium respiratoire cilié. Plusieurs types d'écouvillons adaptés avec milieu de transport pour virus (milieu contenant des protéines , antibiotiques, antifongiques, solution tampon) sont disponibles dans le commerce. Les écouvillons en coton ou en alginate ne sont pas recommandés. Il ne faut surtout pas expédier d'écouvillons secs. Les virus sont fragiles d'où l'importance du milieu de transport fourni dans le kit de prélèvement. En effet, il existe un kit de prélèvement viral destiné aux professionnels de santé réalisant des prélèvements chez des patients classés possibles d'une grippe due à un virus grippal émergent.

1.1.3 Diagnostic moléculaire

Les méthodes de biologie moléculaire par PCR en temps réel sont actuellement des outils de choix pour le diagnostic d'urgence lié à un agent biologique émergent et en particulier, pour le diagnostic de l'infection grippale par le virus A(H1N1) en raison de leur rapidité (résultats obtenus après 4-6h), leur bonne sensibilité et spécificité.

La fluorescence est utilisée pour mesurer l'accumulation des produits de la réaction de polymérisation en chaîne après chacun de ses cycles. Les mesures de fluorescence permettent d'extrapoler la quantité d'ARN cible présent dans l'échantillon avant l'amplification. La détection et la quantification sont ainsi obtenues dans un même test. Elles sont utilisées sur des échantillons respiratoires (écouvillon naso-pharyngé, liquide broncho-alvéolaire) après une étape d'extraction des ARN viraux.

Il existe des kits d'extraction manuelle des acides nucléiques sur colonnes, validés sur les prélèvements respiratoires. A l'heure actuelle, l'automatisation de l'extraction permet un rendu de résultat très rapide et en fonction de la taille de la série, divers systèmes sont disponibles dans le marché.

L'identification spécifique du virus A(H1N1) requiert l'amplification des gènes cibles suivants : Le gène de la matrice M, spécifique au type grippal A et le gène de l'hémagglutine HA, spécifique au sous-type H1N1 d'origine porcine. Divers protocoles de référence sont actuellement disponibles dont le principal, publié sur Internet dès le 29 avril 2009, est le protocole du CDC (Centers for Disease Control) d'Atlanta.

Ce protocole par RT-PCR en temps réel permet la détection et la caractérisation du virus pandémique A(H1N1)v d'origine porcine[65]. Il permet l'amplification de quatre gènes : le gène M universel des virus *Influenza*, le gène M des virus *Influenza* porcins, le gène spécifique de l'hémagglutinine porcine H1 ainsi que le gène cellulaire humain RNase P qui sert de contrôle interne et permet de valider la bonne réalisation du prélèvement et l'absence d'inhibiteurs de la PCR. Des trousseaux standardisés de RT-PCR en temps réel, récemment commercialisés permettent la détection du gène M2 des virus *Influenza* de type A et du gène H1 spécifique du virus A(H1N1) [67]

1.1.4 Diagnostic immunologique

A-Tests rapides immunochromatographiques et immunoenzymatiques

Des tests de diagnostic rapides (TDR) des virus *Influenza*, facilement réalisables, permettent de détecter après un délai de 30

minute, la présence des virus saisonniers de type A et B dans des échantillons respiratoires et théoriquement, le virus A(H1N1)v en raison du caractère très conservé des antigènes de la nucléoprotéine des virus *Influenza* de type A. Ils reposent sur 2 méthodes: les méthodes d'immunochromatographie sur membrane et bandelette ou les méthodes immunoenzymatiques sur membrane de cellulose. Le principe est le suivant : l'échantillon testé est déposé à l'une des extrémités du dispositif. Si l'antigène recherché est présent, il se lie avec des anticorps spécifiques marqués à l'or colloïdal. Sous l'effet d'un tampon de lyse migration, les complexes antigène-anticorps migrent par capillarité et sont arrêtés par des anticorps de capture fixés sur la membrane.

Un résultat positif se traduit par l'apparition d'une ligne colorée, avec la présence de la ligne du contrôle interne qui permet de valider le test. En cas de réaction négative, seule la ligne de contrôle doit être colorée (Figure 9). Les performances de ces tests pour la grippe saisonnière sont globalement satisfaisantes surtout en termes de spécificité (82,6 à 95%), comparable à la culture cellulaire ou la PCR. En revanche leur sensibilité constatée varie de 39 à 76% selon les études [68,69]. Des résultats préliminaires d'une étude réalisée sur trois TDR (test de diagnostic rapide) mis sur le marché pour détecter le nouveau virus A(H1N1) dans des échantillons respiratoires ont confirmé qu'il pouvait être détecté par ces tests, mais pas dans tous les cas. En effet, ces tests ont fréquemment donné des faux négatifs dans les échantillons

où le virus n'était pas fortement présent, leur sensibilité étant faible, [70, 71,72]. A l'heure actuelle, l'impossibilité d'interpréter un résultat négatif du fait de la mauvaise valeur prédictive négative de ces tests rend difficile leur utilisation généralisée. En cas de résultat négatif et si une confirmation virologique du diagnostic est nécessaire, une recherche du virus A(H1N1) par RT-PCR devra impérativement être réalisée

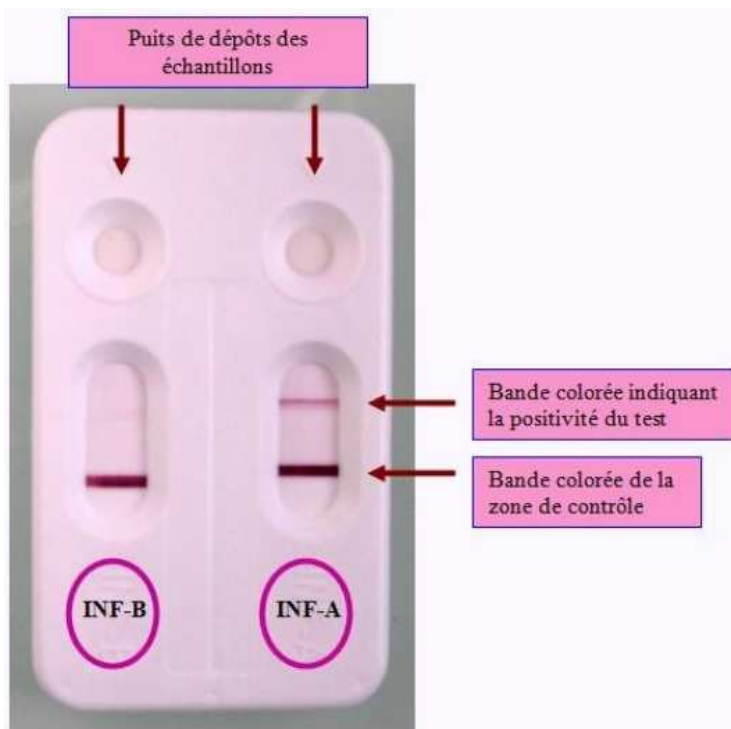


Figure 9 Test de diagnostic rapide par immuno- chromatographie sur membrane. [72]

Noter la positivité de l'échantillon pour la grippe A et la négativité pour la grippe B.

B-Méthodes d'immunofluorescence

Ces méthodes sont largement utilisées par les laboratoires de virologie pour le diagnostic des viroses respiratoires. Par ailleurs, elles présentent l'avantage d'apprécier la qualité du prélèvement effectué et permettent d'obtenir rapidement un résultat (1 à 2 heures). Par ailleurs, cette technique est conditionnée par la qualité du prélèvement (qui doit être riche en cellules) et l'expérience de l'opérateur pour une bonne interprétation de la lecture.

Dans le contexte actuel de la pandémie grippale, un patient avec un test d'immunofluorescence direct positif avec le type A est un cas suspect mais il est impossible de distinguer une grippe due au virus émergent A(H1N1) d'une grippe A saisonnière. Cette méthode ne possède pas à l'heure actuelle, de sensibilité et de spécificité connues pour la détection du nouveau virus pandémique, même si théoriquement elles devraient être similaires à celles des gripes saisonnières. Alors qu'il existe un kit OMS contenant un pool d'anticorps monoclonaux dirigés contre les types A et B, les sous-types saisonniers A/H1 et A/H3 et le sous-type type A/H5, il n'existe pas encore de réactif spécifique de typage et sous-typage validé par l'OMS pour poser un diagnostic

d'infection liée à la nouvelle grippe pandémique A(H1N1)v. Les méthodes d'immunofluorescence sont connues, en dépit de leur bonne spécificité, pour posséder une sensibilité plus faible que la RT-PCR pour la détection des virus grippaux saisonniers ou émergents [73].

1.1.5 Diagnostic par isolement en culture cellulaire

L'isolement viral est le gold standard et la technique la plus sensible pour le diagnostic au laboratoire [74,75]. La culture cellulaire demeure indispensable car elle permet un suivi épidémiologique et une caractérisation antigénique des souches grâce à l'isolement, l'identification des types, sous-types et variant. Elle autorise aussi l'étude de la sensibilité aux antiviraux, ce qui permet de surveiller l'apparition de souches résistantes aux inhibiteurs de la neuraminidase.

La majorité des virus grippaux A de sous-type H1 détectés dans le monde sont des virus de la grippe pandémique, une proportion décroissante d'entre eux étant constituée de virus grippaux saisonniers, distincts des virus de la grippe pandémique A(H1N1). Les virus peuvent être isolés sur œufs de poule embryonnés de 9 à 11 jours après inoculation intra-allantoïque seule ou combinée à une inoculation intra-amniotique. Après une incubation de 2 à 4 jours, les liquides allantoïque et amniotique sont mis en contact d'hématies de cobaye ou de poulet

afin de détecter la présence d'une hémagglutinine virale par phénomène d'hémagglutination. Actuellement, ce système est délaissé au profit des cultures cellulaires sur cellules canines MDCK (*Madin-Darby canine kidney*). En effet, l'inoculation aux cellules MDCK est devenue la méthode de référence et la plus sensible pour l'isolement des virus grippaux. Cette lignée continue de rein de chien présente l'avantage de cultiver facilement et donne de très bons rendements en virus et permet des isollements faciles de virus grippaux en deux à dix jours.

L'identification du type de virus grippal (A, B ou C) à partir des cultures est déterminée par la réaction d'immunocapture-Elisa ou par immunofluorescence indirecte sur les cellules infectées à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques de la nucléoprotéine NP (nucléoprotéine). La caractérisation antigénique des sous-types et variants fait appel à la réaction d'inhibition de l'hémagglutination du surnageant de culture cellulaire à l'aide de sérums de référence polyclonaux hyperimmuns de furet ou grâce à un panel d'anticorps monoclonaux de spécificité connue.

L'identification du type et sous-type peut se faire aussi sur les surnageant de culture cellulaire par RT-PCR en temps réel. Les analyses antigéniques par tests d'inhibition de l'hémagglutination à l'aide de sérums de furet post-infectieux indiquent que les virus pandémiques A(H1N1) sont antigéniquement très proches et l'analyse de leurs séquences a montré qu'ils étaient génétiquement homogènes. Ils ne

réagissent pas avec des sérums post-infectieux dirigés contre les virus A/H1N1 saisonniers [76].

VI.1.2 Diagnostic sérologique

Le diagnostic sérologique de l'infection liée au nouveau virus *Influenza A(H1N1)v* consiste à mettre en évidence des anticorps spécifiques du sous-type H1 Swine *Influenza*. Il a peu d'indication en pratique clinique car c'est un diagnostic tardif par rapport aux signes cliniques mais peut contribuer à conforter le diagnostic d'une infection récente par la détection d'une augmentation supérieure ou égale à quatre du titre des anticorps spécifiques anti-H1 Swine *Influenza*, sur une paire de sérums prélevés à 2 semaines d'intervalle. Les principales techniques utilisées sont la réaction d'inhibition de l'hémagglutination mais aussi la technique de microneutralisation qui sont les techniques recommandées pour la mesure des anticorps spécifiques anti-H1.

VI.1.3 Stratégie du diagnostic en période pandémique

En période pandémique, lorsque la circulation du virus dans la communauté est active et en raison du nombre important de prélèvements à traiter, la stratégie du diagnostic au laboratoire doit tenir compte de l'utilisation conjointe des TDR et de la RT-PCR en temps réel. Un résultat négatif par un TDR justifie obligatoirement le recours à un test moléculaire pour confirmer ou infirmer l'infection.

En revanche, un résultat positif par un TDR conduit à considérer le patient comme infecté par le virus de la grippe pandémique A(H1N1)v et en fonction de son appartenance ou non à une population cible (nourrissons < 2 ans, sujets âgés avec facteur de risque, femmes enceintes, patients hospitalisés avec diverses pathologies sous-jacentes), une confirmation sera réalisée par RT-PCR en temps réel (figure 10)

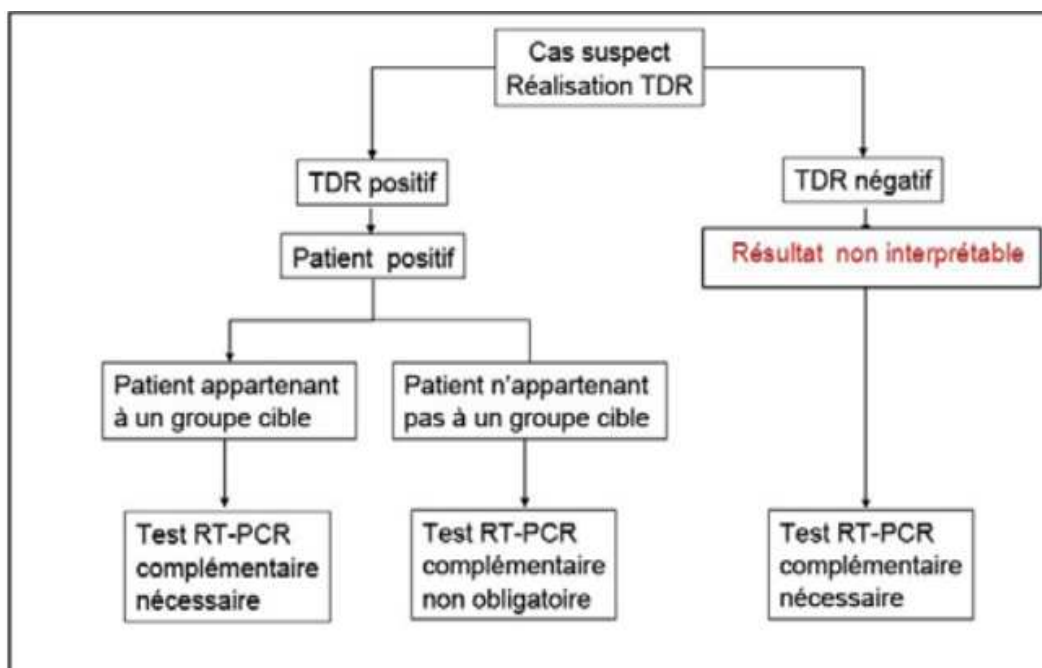


Figure 10 : Algorithme décisionnel de l'indication des tests de diagnostic rapide (TDR) et de la RTPCR en temps réel.

Plusieurs trousse de diagnostic standardisées sont commercialisées et sont adaptables sur différents automates de RT-PCR en temps réel, la technique de référence demeurant celle qui a été développée au CDC d'Atlanta. La culture cellulaire reste indispensable, car elle permet un suivi épidémiologique des souches grâce à l'isolement, l'identification des types, sous-types et variants. L'étude de la sensibilité aux antiviraux permet de surveiller l'apparition de souches résistantes aux inhibiteurs de la neuraminidase. Les tests rapides immunologiques ont une faible sensibilité, ce qui devrait limiter leur utilisation et les méthodes d'immunofluorescence sont en cours d'évaluation et il n'existe pas à l'heure actuelle de réactifs validés par l'OMS pour le virus pandémique A(H1N1). Le diagnostic sérologique a peu d'indication en pratique clinique car c'est un diagnostic tardif par rapport aux signes cliniques mais permet de conforter le diagnostic d'une infection récente par la détection d'une augmentation supérieure ou égale à quatre du titre des anticorps spécifiques anti-H1 Swine *Influenza*. Il est en revanche utile à titre rétrospectif pour des études de séroprévalence, en particulier pour l'évaluation du statut immunitaire post-vaccinal.

VI.2 Diagnostic virologique de la Grippe H5N1 [77]

VI.2.1 Diagnostic directe

L'échantillon optimal pour la recherche du virus grippal A est un prélèvement nasopharyngée obtenu par aspiration dans les 3 jours suivant la déclaration des symptômes. Les lavages et écouvillons nasopharyngés sont aussi bien acceptables. Des données publiées récemment sur les cas humains de grippe aviaire en Asie suggèrent que le virus H5N1 infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire inférieur. C'est ce qui pourrait expliquer que dans certaines études, les échantillons de gorge ont donné de meilleurs rendements que les spécimens nasaux. Dans ce contexte, il est préférable d'effectuer des prélèvements de plusieurs sites respiratoires afin d'augmenter les chances d'isoler le virus dans les cas suspects d'infection respiratoire sévère par un nouveau virus influenza A d'origine aviaire ou autre.

Tout prélèvement donnant un résultat positif avec les méthodes ci-dessus de recherche du virus grippal A et dont on soupçonne qu'il est infecté par un virus grippal aviaire doit être testé et vérifié de façon plus approfondie par un laboratoire de référence pour le virus H5 désigné par l'OMS.

Les épreuves disponibles pour les infections à virus grippal A sont les suivantes (la sensibilité et la spécificité de chaque test peuvent varier selon le laboratoire qui exécute l'épreuve et le type de test utilisé) :

2.1.1 Détection antigénique rapide

Les résultats peuvent être obtenus en 15 à 30 minutes. Tests de diagnostics réalisés au chevet du malade. Ces tests sont disponibles dans le commerce. Immunofluorescence (IF), méthode sensible, largement employée pour le diagnostic des infections à virus grippal A et B et de celles dues à cinq autres virus respiratoires importants sur le plan clinique. Test immunoenzymatique : recherche de la nucléoprotéine (NP) du virus grippal A.

2.1.2 PCR et RT-PCR en temps réel

Des séries d'amorces spécifiques du gène de l'hémagglutinine (HA) des virus grippaux A/H1, A/H3 et B circulant actuellement sont de plus en plus largement utilisées. Les résultats sont disponibles en quelques heures à partir de prélèvements cliniques ou de cultures cellulaires infectées. De plus, plusieurs centres collaborateurs de l'OMS sont en train de mettre au point des réactifs destinés à la PCR ou à la RT-PCR pour la mise en évidence des souches de virus grippaux aviaires/humains non typiques. [78,79]

2.1.3 Immunofluorescence

On peut utiliser l'IF indirecte pour le dépistage du virus dans des prélèvements cliniques ou des cultures cellulaires. Les prélèvements cliniques obtenus dès que possible après le début des symptômes sont préférables car le nombre de cellules infectées présentes diminue au fur et à mesure que l'infection évolue. Il est préférable de pratiquer l'épreuve d'IF indirecte sur des cultures cellulaires inoculées car cela permet d'amplifier tout virus présent. Cette épreuve doit être effectuée conformément aux instructions figurant dans la trousse de réactifs OMS. Parce que les anticorps monoclonaux disponibles dans le commerce pour le sous-typage des virus grippaux A/H1 ont montré des réactions croisées avec les sous-types A/H5, y compris avec les souches de (2004), les tests de confirmation doivent être effectués au moyen d'anticorps monoclonal fourni dans la trousse OMS.

2.1.4 Culture virale

L'isolement du virus est une technique sensible qui présente l'avantage de permettre une identification et une caractérisation antigénique et génétique approfondies de ce dernier, des tests de sensibilité aux médicaments et la préparation de vaccins. La lignée cellulaire de choix pour la culture des virus grippaux est constituée par les cellules MDCK.

L'identification d'un virus grippal inconnu peut être effectuée en immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques ou par hémagglutination (HA) et l'analyse antigénique (sous-typage) par inhibition de l'hémagglutination au moyen d'immunsérums de référence choisis. Contrairement aux autres souches du virus grippal A, le virus grippal A/H5 poussera également dans d'autres lignées cellulaires courantes telles les cellules Hep-2 et RD(rhabdomyosarcome) Des agglutinines non spécifiques peuvent être présentes dans les sérums et donner lieu à des faux-négatifs ; à l'inverse, certains isolements peuvent être extrêmement sensibles à des inhibiteurs non spécifiques présents dans les sérums, donnant lieu à des faux-positifs. L'isolement du virus H5N1 sur culture cellulaire doit être réalisé dans un laboratoire de niveau de confinement BSL3.

2.1.5 Amplification génique

La méthode d'amplification de l'ARN (RT-PCR), efficace pour l'identification des génomes du virus grippal, exigeant deux amorces oligonucléotidiques. Ces deux amorces sont conçues à partir de la séquence HA connue des sous-types grippaux A et de la séquence N1 et n'amplifieront l'ARN que d'un seul sous-type. Les ADN obtenus en utilisant ces amorces spécifiques de sous-types peuvent être ensuite analysés par des techniques de génétique moléculaire comme le séquençage.

L'OMS a émit une liste des amorces recommandées par le réseau de laboratoires OMS de référence pour le virus H5. La taille attendue des produits de la PCR pour la grippe A/H5 est de 219 pb(paire de base). L'absence des bons produits de la PCR (c'est-à-dire un résultat négatif) ne permet pas d'exclure la présence du virus grippal. Les résultats doivent être interprétés avec les données cliniques et épidémiologiques disponibles. Les prélèvements provenant de malades pour qui la probabilité d'une infection par le virus de la grippe A/H5 (ou H9) est élevée doivent être testés par d'autres méthodes (IF indirecte, culture virale ou sérologie) afin d'écarter une infection par le virus grippal A (A/H5 ou H9).

Une RT-PCR en temps réel ciblant un fragment du gène de l'hémagglutinine H5 permet un diagnostic spécifique de la grippe A/H5N1. Ces procédures sont actuellement en place dans les laboratoires de virologie afin de diagnostiquer les éventuels premiers cas de grippe à virus A/H5N1 ou la réémergence du virus du SRAS. A l'aide d'un PCR multiplex, il est possible de détecter plusieurs gènes appartenant à des virus respiratoires différents dans une même réaction .

VI.2.2 Diagnostic sérologique d'une infection grippale A H₅N₁

Les tests sérologiques dont on dispose pour la mesure des anticorps spécifiques de la grippe A comprennent l'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination, l'épreuve immunoenzymatique et les tests de neutralisation virale. Le microtest de neutralisation est celui que l'on recommande pour la mesure des anticorps spécifiques dirigés contre le virus A/5. Parce qu'il demande l'utilisation de virus vivants, son utilisation pour la détection des anticorps spécifiques dirigés contre le virus A/5 est restreinte aux laboratoires disposant d'installations de confinement L 3.

Chapitre VII :
Modalité thérapeutique

La prescription d'antiviraux a pour objectif de pallier une absence ou une inefficacité de la vaccination antigrippale et de prévenir les formes graves de la grippe, dues aux virus influenza de type A ou B. Deux types d'antiviraux, spécifiquement actifs sur le virus influenza, existent : les inhibiteurs de la pompe à protons ou anti-M2 (amantadine et rimantadine) et les INA Les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir).

VII.1 Inhibiteurs de la pompe à protons (amantadine et rimantadine)

Les inhibiteurs du canal à protons M2 sont des molécules plus anciennes que les INA et présentent aujourd'hui quelques limites, étant donné une résistance naturelle de nombreuses souches de virus influenza. Elles sont représentées par l'amantadine et la rimantadine. Ces molécules se fixent dans la lumière du canal ionique et bloquent de façon réversible le passage des protons. Ils empêchent la libération des RNPv (ribonucléoprotéine) mais provoquent aussi une maturation incorrecte de la HA et des fusions anarchiques des organites intracellulaires. Les anti-M2 ne sont efficaces à doses thérapeutiques que sur les virus de type A, mais aujourd'hui 30% de ces souches sont résistantes [80,81]. Leur efficacité semble se limiter à une réduction de la durée des symptômes et leur contre-indication formelle lors de la grossesse font des anti-M2 des molécules qui ne sont pas recommandées en

monothérapie. Elles peuvent néanmoins améliorer l'efficacité des INA lorsqu'elles leur sont associées.

VII.2 Inhibiteurs de la neuraminidase (INA)

L'oseltamivir et le zanamivir sont deux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) (figure 11) actifs sur les virus influenza A et B. Ce sont des analogues qui ont été développés à partir de la structure de l'acide sialique, substrat naturel de la neuraminidase (NA). Il existe des résistances aux INA, principalement liées à des mutations survenant sur le gène codant la NA. Ces antiviraux étaient encore peu utilisés dans la grippe saisonnière même s'ils permettent la diminution de la durée du syndrome grippal d'environ un jour s'ils sont administrés dans les 48 heures qui suivent le début des signes cliniques. Utilisés en prophylaxie post exposition, ils présentent également un effet protecteur significatif. Des résistances à l'oseltamivir pouvaient être détectées mais sont restées très rares jusqu'à l'émergence naturelle d'un variant A(H1N1) saisonnier résistant au cours de l'hiver 2007–2008.

Dans le cas de gripes sévères, en particulier lors d'infections par le virus A(H5N1), un traitement précoce par l'oseltamivir a été associé à une meilleure survie. Enfin, dans le contexte de la grippe pandémique A(H1N1)2009, l'utilisation des INA a très largement augmenté en prophylaxie et en curatif pour le traitement des formes sévères, mais aussi pour le traitement des formes classiques. Cette utilisation massive

risque d'entraîner la résistance des virus, ce phénomène reste isolé et doit être surveillé.

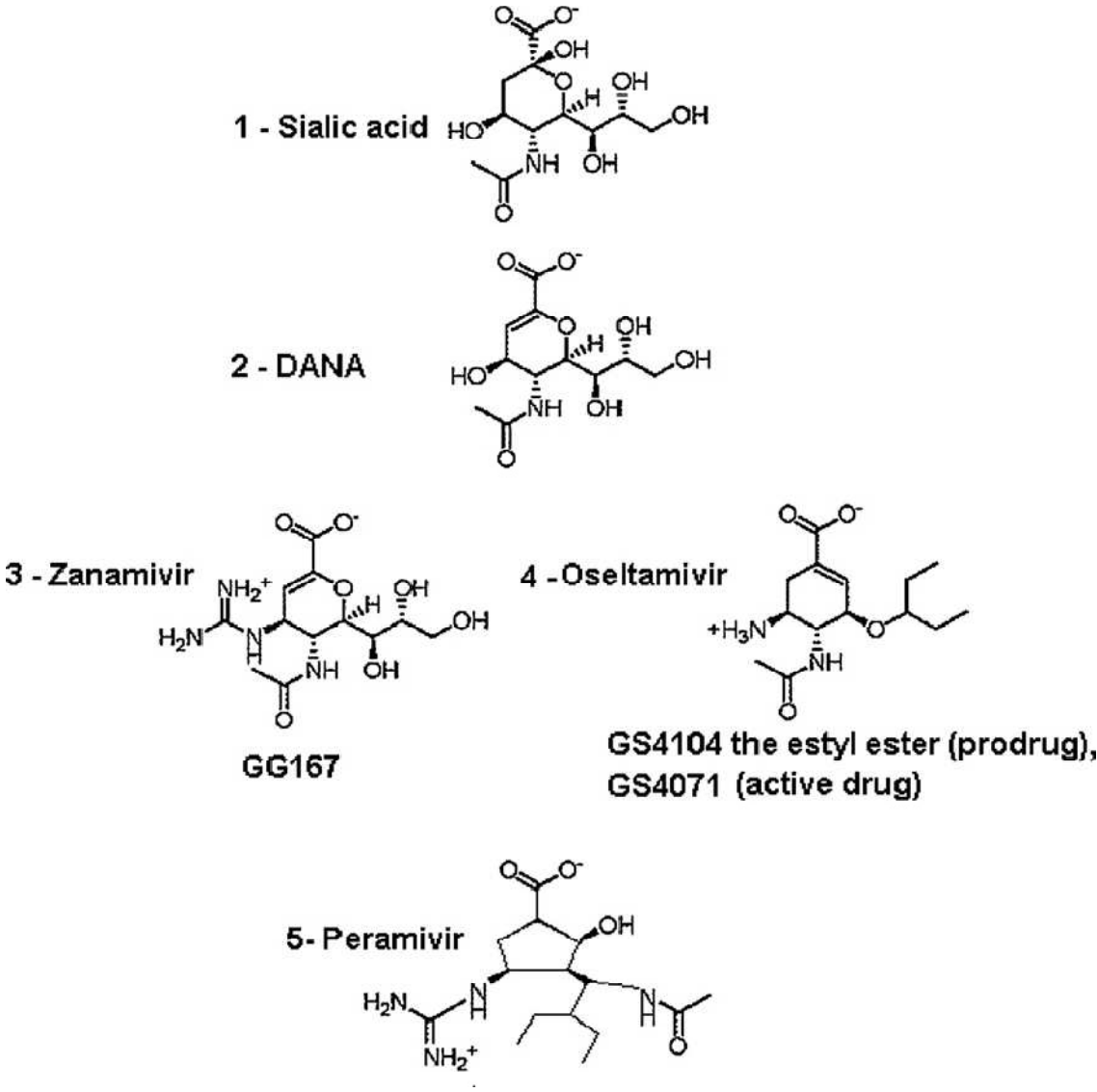


Figure 11 Structures chimiques de l'acide sialique et des inhibiteurs de la neuraminidase. [81]

VII.3 Utilisation des inhibiteurs de neuraminidase dans la grippe pandémique A(H1N1)2009

Même si la majorité des infections dues au virus pandémique A(H1N1)2009 sont peu sévères, des formes graves ont néanmoins été observées chez les sujets jeunes, les patients présentant des facteurs de risque (pathologie cardiaque ou respiratoire, obésité, grossesse) et les sujets immunodéprimés [82]. Il a été confirmé très tôt par l'OMS que le virus pandémique était sensible aux deux INA, oseltamivir et zanamivir, et résistant à l'amantadine et la rimantadine. Ainsi, les recommandations préconisent un traitement antiviral le plus précoce possible, même si l'efficacité de la prise en charge de ces infections sévères à virus A(H1N1)2009 par les antiviraux classiquement utilisés pour la grippe saisonnière reste à évaluer précisément.

3.1 Traitement des formes classiques

Le traitement curatif des formes classiques des infections à virus A(H1N1)2009 est indiqué dans les 48 heures qui suivent le début des signes cliniques. Il permet de diminuer la durée de l'excrétion virale. Une étude menée à Hong-Kong sur plus de 100 patients a mis en évidence que 74 % des patients traités par oseltamivir aux doses standards pendant cinq jours n'excrétaient plus de virus une semaine après le début des signes cliniques, contre 43 % des patients non traités. La mise en place plus ou moins systématique d'un traitement prophylactique par

les INA reste controversée [83]. Une large utilisation prophylactique des INA peut permettre de limiter la diffusion d'une épidémie en limitant les cas secondaires, comme cela a été mis en évidence dans un modèle de diffusion d'une épidémie à virus A(H5N1) [84]. Mais le risque principal de cette stratégie réside dans l'augmentation de la probabilité d'une sélection de virus résistants et de leur diffusion [85].

3.2 Traitement des formes sévères

La plupart des études rapportent un taux élevé de traitement par les INA dans les formes sévères. En Argentine tous les patients présentant une atteinte pulmonaire ont été traités par de l'oseltamivir à fortes doses [85]. Dans une étude réalisée aux Etats-Unis, 75 % des patients hospitalisés ont été traités par oseltamivir (90 %), zanamivir (10 %) et pour quelques patients par des associations amantadine + oseltamivir ou rimantadine + oseltamivir . De la même façon, 80 % des patients hospitalisés en Irlande ont été traités par de l'oseltamivir dans 98 % des cas [86]. Enfin, une étude réalisée au Mexique chez des patients présentant des formes sévères d'infection à virus A(H1N1)2009 (le taux de mortalité a atteint 40 %) a montré que le traitement par l'oseltamivir dans la majorité des cas, était associé de façon significative à un meilleur taux de survie. [87]

Les premières recommandations de l'OMS ont porté sur un traitement précoce et systématique de tous les patients présentant des

formes sévères, incluant les enfants de moins d'un an et les femmes enceintes, ajoutant que le traitement pouvait passer à 150 mg deux fois par jour, soit deux fois la dose classiquement recommandée, et être prolongé jusqu'à dix jours en cas de réponse insuffisante. L'oseltamivir a été préconisé en première intention, en réservant le zanamivir aux cas de résistance à l'oseltamivir. Par ailleurs, la prise en charge des formes sévères peut également reposer sur l'utilisation des INA administrables par voie intraveineuse : zanamivir (600 mg deux fois par jour pendant cinq à dix jours, disponible par le biais d'une autorisation temporaire d'utilisation) ou péramivir. Le zanamivir intraveineux n'étant disponible actuellement qu'en quantités très limitées, il est réservé aux patients présentant des formes graves ne répondant pas à un traitement par l'oseltamivir ou ne pouvant pas recevoir la forme orale de l'oseltamivir.

3.3 Traitement chez les patients immunodéprimés

Chez les patients immunodéprimés, en particulier chez les greffes de moelle osseuse, une excrétion virale prolongée, observée avec les virus saisonniers, peut justifier une durée de traitement supérieure aux cinq jours habituellement préconisés. [88] Cette donnée motive également un suivi ciblé de l'émergence de résistance aux INA ; le traitement antiviral étant prolongé, le risque de sélection d'une souche résistante est également accru dans cette population. La suspicion clinique d'une résistance à l'oseltamivir, confirmée éventuellement par

une détection de la mutation H274Y et/ou un test phénotypique, peut conduire au changement de la thérapeutique au profit du zanamivir.

Du fait de ce risque accru de résistance, un traitement prophylactique ne doit être mis en place que dans des cas particuliers ; il apparaît ainsi préférable de s'orienter sur un traitement très précoce, dès l'apparition des signes cliniques. [88]

3.4 Traitement chez les femmes enceintes

Une étude récente sur l'impact d'un traitement par un INA chez des femmes enceintes fait apparaître que l'oseltamivir est le traitement de choix, en particulier pour un traitement curatif, car il y a de nombreuses données disponibles sur cette molécule qui montrent toutes un effet tératogène très limité. Peu de données existent sur l'utilisation du zanamivir, mais il reste indiqué, comme l'oseltamivir, dans le cadre d'un traitement prophylactique. Les deux molécules peuvent être utilisées en cas d'allaitement, le traitement de la mère exposant l'enfant à des doses inférieures aux doses pédiatriques recommandées [89]. Il n'y a actuellement pas de données disponibles sur l'utilisation par voie intraveineuse du zanamivir ou du peramivir chez la femme enceinte.

VII.4 Utilisation des inhibiteurs de neuraminidase dans la grippe aviaire A(H5N1)

Depuis 2003, seuls 447 cas d'infection par le virus A(H5N1) ont été rapportés dans le monde au 21 décembre 2009, mais la plupart des sujets infectés ont présenté des formes cliniques sévères. Au cours de l'infection par le virus A(H5N1), un très grand nombre de ces patients évoluent rapidement vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et une défaillance multi-organe. La mortalité observée est de l'ordre de 60 %, ce qui fait du virus A(H5N1) un des agents infectieux les plus dangereux pour l'homme.

Cette virulence et la gravité des formes cliniques observées imposent une étroite surveillance de la circulation et de l'évolution du virus A(H5N1) ainsi que la mise en œuvre de recommandations pour la prise en charge thérapeutique de ces patients. Actuellement, le faible nombre de cas observés n'a pas permis de réaliser des études cliniques contrôlées mais l'expérience accumulée des différentes équipes médicales ayant pris en charge ces patients, les données collectées concernant la grippe saisonnière et les informations obtenues sur les virus A(H5N1) circulant ont permis à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de proposer en 2007 des recommandations sur l'utilisation des antiviraux [90].

4.1 Traitement par oseltamivir

Des rapports récents en Égypte [91] et en Indonésie [92] suggèrent qu'un traitement précoce pourrait prévenir les formes graves. Dans une série de sept patients souffrant de formes sévères d'infection A(H5N1) traités par oseltamivir, la survie était liée à une instauration précoce d'un traitement [91]. L'OMS recommande l'utilisation en première intention de l'oseltamivir. Il est donc important que devant toute suspicion de grippe A(H5N1), un traitement par oseltamivir soit instauré immédiatement selon le schéma thérapeutique classique (75 mg deux fois par jour pendant cinq jours) avant même la confirmation virologique de l'infection.

Parce que l'excrétion virale semble prolongée lors d'une infection par le virus A(H5N1) [93], ce traitement doit être instauré même lorsque le délai de 48 heures après le début des symptômes est dépassé. Face à la gravité des tableaux observés, différentes questions peuvent se poser concernant la bonne absorption de l'oseltamivir chez des patients dont les fonctions métaboliques sont perturbées, le bénéfice d'une augmentation des doses administrées, la durée du traitement sur l'évolution de l'infection et l'intérêt de l'association d'antiviraux.

4.2 Traitement par zanamivir

Le zanamivir, administré uniquement par voie inhalée, montre une biodisponibilité faible (20 %) qui est diminuée en cas de pneumonie sévère [94]. Peu d'informations sont disponibles sur l'administration de zanamivir chez des patients présentant des atteintes respiratoires basses sévères lors d'une infection A(H5N1).

Du zanamivir nébulisé à été utilisé chez un faible nombre de patients hospitalisés pour une infection grippale saisonnière et à montré une bonne tolérance mais un bénéfice incertain. Des études animales évoquent le bénéfice apporté par le péramivir intramusculaire, le zanamivir intraveineux [94] ou l'interféron de type I mais aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de ces molécules chez des patients atteints d'infection A(H5N1). En revanche, les autorisations actuellement obtenues pour des formes injectables dans la prise en charge des infections dues au virus A(H1N1)2009 devraient désormais permettre leur utilisation dans le cas d'infections à virus A(H5N1).

4.3 Associations d'antiviraux

L'association d'antiviraux dans le cadre de l'infection par le virus A(H5N1) présente plusieurs intérêts : une plus grande efficacité sur la réduction de la réplication virale et de la dissémination de l'infection [97] et la diminution du risque d'émergence de mutants résistants. Certains auteurs préconisent d'utiliser des associations d'antiviraux, en particulier oseltamivir–amantadine, dans la prise en charge des cas d'infections A(H5N1) [98]. Par ailleurs, chez la souris, l'association oseltamivir–ribavirine a montré une meilleure efficacité que l'oseltamivir seul sur les virus A(H5N1) appartenant aux clades 1 et 2.

4.4 Résistance du virus A(H5N1) aux antiviraux

Le risque d'émergence de mutations de résistance est très élevé pour le virus A(H5N1) qui présente une très forte variabilité génétique. Actuellement, dix clades différents ont été détectés chez l'oiseau [99] et des variations de sensibilité aux différents antiviraux ont déjà été rapportées. La plupart des virus A(H5N1) appartenant aux clades 1 (Cambodge, Thaïlande, Vietnam) et 2.1 (Indonésie) sont résistants à l'amantadine et la rimantadine. Chez l'homme, il a été rapporté des souches de virus A(H5N1) résistants aux INA chez 0,4 à 4 % des patients. La résistance à l'oseltamivir observée pour les souches du clade 1 est associée à la mutation H274Y chez des patients ayant reçu de l'oseltamivir.

Ces virus résistants à l'oseltamivir restent sensibles au zanamivir. Une diminution de sensibilité associée à d'autres mutations de la NA (N294S) a été rapportée, avant ou après traitement par l'oseltamivir, chez des patients infectés par des souches du clade 1 et du sous-clade 2.2. Chez l'oiseau, une sensibilité diminuée à l'oseltamivir a été détectée pour des souches virales appartenant aux sous-clades 2.3.4 et 2.2. Ces virus présentent une sensibilité réduite au zanamivir mais restent sensibles aux adamantanes .

Chapitre VIII :
PROPHYLAXIE

VIII.1 Vaccination

La vaccination, quand elle existe, semble la stratégie la plus efficace pour lutter contre les infections émergentes.

VIII.1.1 Vaccin contre la grippe H₁N₁

La fabrication de vaccins contre la souche A (H1N1) 2009 a été entreprise par quelque 26 producteurs en Amérique, en Asie, en Europe et en Australie. Vaccins inactivés à virions intacts ou fragmentés, avec ou sans adjuvants, et vaccins vivants atténués ont ainsi été produits au cours de l'été 2009 sur œufs embryonnés ou en culture de cellules. Ces vaccins ont ensuite été testés en études cliniques de Phase I et Phase II sur chez plusieurs milliers de volontaires pour faire la preuve de leur innocuité et de leur immunogénicité (mesure de l'inhibition de l'hémagglutination et/ou microneutralisation) et tout particulièrement, pour déterminer le nombre d'injections nécessaires pour induire une réponse immunitaire potentiellement protectrice.

À l'instigation de l'OMS, de nouveaux producteurs de vaccins grippaux sont en train de voir le jour dans les pays émergents :

Institut Butantan au Brésil, Serum Institute of India en Inde, BioFarma en Indonésie, BirMex au Mexique, GPO en Thaïlande et IVAC au Vietnam, pour ne citer que les principaux.

C'est une heureuse nouvelle pour ces pays. Cela l'est aussi dans la perspective de la lutte contre la grippe, pandémique ou saisonnière, dans la mesure où l'industrie pharmaceutique des pays développés n'était capable de produire, jusqu'ici, que moins de 900 millions de doses de vaccin monovalent par an.

Les effets secondaires décelés avec tous les vaccins H1N1 ont été de type bénin et de courte durée, qu'il s'agisse d'effets locaux (rougeur, douleur au point d'inoculation) ou systémiques (fièvre, céphalée), les vaccins à base de virus entier étant souvent plus réactogènes que les vaccins à base de virus fragmenté.

Aucun effet grave n'a, à aucun moment, été relevé, y compris chez la femme enceinte avec les vaccins contenant un adjuvant à base de squalène.

Dans leur grande majorité, les vaccins inactivés se sont avérés par ailleurs capables, après une seule injection, de conférer à plus de 70% des volontaires adolescents, adultes ou seniors, des taux d'anticorps inhibant l'hémagglutination supérieurs ou égaux au 1/40, taux que l'on considère comme la marque d'une immunité potentiellement protectrice dans le cas des vaccins saisonniers [100].

Chez les enfants, notamment les bébés de plus de six mois et les jeunes enfants de moins de trois ans, il a été préconisé, par contre, de procéder à deux immunisations successives en utilisant une demi-dose de vaccin à chaque fois. L'addition d'adjuvants au vaccin permet, par ailleurs, de diminuer la dose d'antigène requise, comme cela avait été mis en évidence avec les vaccins contre la grippe aviaire due au virus H5N1 [101]. Ainsi, les vaccins inactivés à base de virus fragmenté H1N1 contiennent 15 µg d'hémagglutinine par dose, alors qu'en présence d'adjuvant huile dans l'eau, la dose a pu être réduite à 3,75 µg d'antigène sans perte d'immunogénicité. Dans le cas des vaccins H5N1, même avec adjuvant, deux injections de vaccin à trois ou quatre semaines d'intervalle s'étaient avérées nécessaires chez l'homme. Avec les vaccins A (H1N1) 2009, même sans adjuvant, on sait aujourd'hui qu'il en suffit d'une seule. L'exemple de la faible immunogénicité des vaccins H5N1 explique pourquoi les autorités de santé des pays industrialisés, notamment les autorités françaises, ont commandé un nombre tellement élevé de doses de vaccins H1N1: on ne savait tout simplement pas, à ce moment-là, s'il faudrait une ou deux injections de vaccin par personne.

VIII.1.2 Vaccin contre la grippe H5N1

Les vaccins produits chaque année pour lutter contre la grippe sont constitués de virus inactivés produits par culture sur œufs embryonnés de poulet. Étant donné la forte pathogénicité du virus A/H5N1 vis-à-vis des poulets, la production d'un vaccin par cette méthode classique est impossible. Différentes approches ont été développées pour contourner ce problème : méthode de génétique inverse, synthèse d'une hémagglutinine recombinante, vaccination par de l'ADN [102]. Un vaccin expérimental basé sur une méthode de génétique inverse pour protéger spécifiquement contre le virus A/H5N1 a été testé. Il apporte une immunité protectrice chez l'animal contre le virus A/H5N1 ayant servi à synthétiser le vaccin (virus homologue) et aussi contre d'autres souches H5 (virus hétérologues). Les essais cliniques chez l'homme sont en cours.

D'autres essais de vaccination ont été réalisés avec une souche de virus A non pathogène H5N3 isolée en 1997. Ce candidat-vaccin induit la synthèse de taux élevés d'anticorps protecteurs mais nécessite l'utilisation de quantités importantes d'adjuvant MF59 qui peut induire des effets secondaires sévères. Enfin, les essais de vaccination par de l'ADN se sont révélés décevants, les anticorps induits par la vaccination ne protégeant pas contre les virus A/H5N1 hétérologues.

VIII.2 Mesures préventives

Afin de maîtriser la diffusion du virus sur le territoire français, une campagne de prévention a été menée afin d'informer la population sur les principales règles d'hygiène à respecter.

Quelles sont ces mesures?

- Prévention de la transmission par contact direct: limiter les contacts physiques notamment par les mains, utilisation régulière et répétée de solution hydro-alcoolique.

- Prévention de la transmission par contact indirect (objets et surfaces souillés) éviter le passage d'objet des patients infectés aux patients non infectés, lavage réguliers des surfaces avec une solution hydro-alcoolique.

- Prévention de la transmission aérienne par le respect d'une distance d'au moins 2 mètres: Mettre la main devant la bouche en cas de toux et d'éternuement, utiliser des mouchoirs à usage unique, utiliser des masques de protection de type chirurgicaux FFP1. Les masques évitent la projection de sécrétions des voies aériennes supérieures ou de salive Les masques utilisés par la population doivent être de type FFP1, ils doivent être portés dès les premiers symptômes et changés toutes les 4 heures.

VIII.3 STRATEGIES DE RIPOSTES

La lutte contre les viroses émergentes reste un grand défi : Les problèmes sont imprévisibles, globaux et complexes ; « le virus n'est pas tout ». Plus que jamais, l'investigation épidémiologique s'impose. La surveillance des maladies émergentes doit impliquer des réseaux actifs de veille et d'information.

Omniprésent, le risque d'épidémies peut en effet toucher l'ensemble de la planète (pandémies). Dans les pays développés, l'idée d'un partenariat solide entre praticiens, politiques, chercheurs et industriels pour riposter à ces menaces sont maintenant à l'ordre du jour [103]. Dans les pays en développement, il s'agit de détecter suffisamment tôt les flambées, d'éviter les épidémies et/ou l'endémisation de certaines maladies. Une coopération mondiale s'impose, mais les écarts entre les systèmes nationaux de surveillance et les systèmes internationaux sont grands.

3.1 Surveillance des populations

3.1.1 Déclaration obligatoire (DO)

Aujourd'hui, la plupart des pays possèdent ce principal instrument, le plus anciens des systèmes de surveillance. Seuls les pays développés

complètent ce dispositif par une veille sanitaire organisée et active (suivi des tendances).

Les DO concernent aussi bien des maladies humaines que des maladies animales. Au Etats-Unis, la surveillance épidémiologique, conduite par le CDC, basée sur les DO et la mortalité brute, comparée aux statistiques habituelles, a permis la découverte de l'épidémie de légionellose à Philadelphie en 1976. La DO par syndrome est une spécificité nouvelle qui a subi un grand développement aux Etats-Unis ; beaucoup d'Etats ont dressé à l'heure actuelle une liste de situations cliniques justifiant une déclaration par syndromes qui permettent de repérer les phénomènes anormaux.

3.1.2 pharmaco-surveillance

C'est la collecte systématique de la consommation d'un certain nombre de molécules anti-infectieuses d'usage limité (antiviraux, antifongiques). Ceci a permis de repérer le début de l'épidémie de SIDA aux Etats-Unis par la surconsommation de Lomidine. Les surconsommations, dont l'origine peut être multiple, peuvent être liées à l'apparition d'une nouvelle maladie ou à une sur prescription irrationnelle ; elles doivent déclencher une investigation. La pharmaco-surveillance est important, à la fois sur le plan économique et épidémiologique [104].

3.1.3 vaccinovigilance

La collecte des données en termes de vaccinovigilance doit être aussi faite au niveau national, même si le traitement des données peut se faire en rapport avec un centre. Au total, la détection de phénomènes anormaux est un élément essentiel de la surveillance, qu'il s'agisse de syndrome, de mort ou de consommation d'antibiotiques.

3.2 Autres stratégies

- ❖ Surveillance des agents pathogènes
- ❖ Surveillance des cas suspects et des cas probables.
- ❖ Détection précoce et alerte précoce :
 - Développement d'une veille prospective scientifique et technologique qui, outre le suivi de l'actualité scientifique du domaine
 - Préparation a priori avec l'organisation d'un système complexe anticipé de détection, d'investigation, de réponse et de recherche qui doit pouvoir disposer en continu de ressources adaptées au défi.
 - Disposition d'une capacité de détection, de maîtrise et prise en charge des émergences : une infrastructure de santé publique performante et réactive, doublée d'une capacité de

surveillance et d'investigation épidémiologique, clinique et microbiologique opérationnelle à visée décisionnelle et mobilisable à tout moment (Exemple du CDC aux Etats-Unis, de l'InVS en France).

❖ Surveillance en amont

- Modes de transmissions
- Surveillance animale : un défi vétérinaire basé sur le contrôle des douanes et services vétérinaires aux frontières pour les importations
- Surveillance des foyers épidémiologiques intéressant les humains, les vertébrés et les vecteurs, action sur les hôtes vertébrés sauvages reste illusoire alors que celle des domestiques est toujours limitée.

VIII.4 Système de surveillance de la grippe saisonnière au Maroc

Au Maroc, la surveillance épidémiologique de la grippe se faisait à travers deux systèmes sentinelle complémentaires : [105]

A. surveillance virologique

- ❖ Mise en place par le laboratoire de virologie de l'INH depuis la saison 1995/1996, à travers un réseau de médecins volontaires du

secteur libéral (généralistes, pédiatre et pneumo-phtisiologues) répartis géographiquement au niveau de 9 villes du royaume.

- ❖ La surveillance des infections Respiratoire Aigue Sévère(IRAS) au niveau des services hospitaliers des hôpitaux régionaux depuis 2008 : service de pédiatrie, service de pneumologie (ou à défaut service de médecine) et service de réanimation
- ❖ La surveillance des IRA au niveau des services des urgences.

Les objectifs de surveillance de la grippe saisonnière virologique sont comme suit :

- Ce système a pour objectifs d'identifier les types de virus en circulation et de participer à la mise au point annuelle du vaccin de la grippe saisonnière.
- Suivre la tendance et la distribution des cas d'IRA ;
- Suivre la proportion des IRAS due au virus grippale ;
- Détecter le début des épidémies de grippe, voire même d'une éventuelle pandémie ;proposer, au plus vite, les mesures de riposte et de contrôle adéquats .

B. La surveillance sentinelle clinique

A travers 380 centres de santé sélectionnés au niveau de chaque province et préfecture. Ce réseau mis en place en 2004, est animé par le service de la surveillance épidémiologique (SSE) à la Direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies (DELM).Il vise le suivi

de la tendance et de la distribution de l'infection grippale ainsi que la détection du début des épidémies saisonnière.

VIII.5 Mieux gérer les émergences virales du futur

Les enseignements que l'on peut tirer de l'observation des émergences virales passées et, tout particulièrement de la récente pandémie A/H1N1 2009, sont multiples. Le premier serait probablement de reconnaître que, malgré les progrès décisifs de nos connaissances en virologie et en épidémiologie,

Les émergences virales restent pour l'essentiel imprévisibles, même si elles sont inéluctables. La grippe en fournit un exemple particulièrement édifiant. L'ignorance ne doit, cependant, pas conduire à faire n'importe quoi et appliquer un principe de précaution mal assimilé qui ferait abstraction des rapports coût bénéfice et risque bénéfice des interventions prévues, paramètres en général évaluables en toutes circonstances. Il ne faut donc pas hésiter à promouvoir des mesures générales éprouvées, applicables systématiquement et non pas de façon opportuniste, même si elles sont triviales :

- les mesures d'hygiène générale concernant les pratiques communautaires, le lavage des mains, les protections individuelles car elles sont efficaces contre toutes les maladies infectieuses ; plusieurs

collègues ont ainsi observé que le nettoyage des mains avec les solutions hydro-alcooliques pendant la pandémie grippale a entraîné un recul spectaculaire des cas de gastroentérites virales ;

- la recherche et le partage des connaissances sur les virus, leurs propriétés structurales, fonctionnelles, épidémiologiques ainsi que les méthodes pour les détecter et les molécules pour les inhiber ; la caractérisation rapide du virus A/H1N1 2009 qui a rendu immédiatement possible son diagnostic et son traitement n'a été possible que parce qu'il existait un immense fond de données et pratiques disponibles. Alors que la fin de la pandémie vient d'être annoncée et que tout un chacun insiste sur la faible pathogénicité du virus A/H1N1 2009, il faut impérativement continuer à l'étudier, notamment en ce qui concerne sa dynamique évolutive chez l'homme et dans le monde animal ainsi que l'immunité de la population vis-à-vis de lui.

CONCLUSION

La réponse à la question du titre de cette thèse est incontestablement positive. Malgré sa complexité, la grippe reste un modèle remarquable tant théorique que pratique pour la compréhension des émergences virales. L'analyse des émergences grippales des dernières décennies confirme leur caractère imprévisible tout comme leur survenue inéluctable.

Il faut souligner encore une fois le risque majeur qu'elles représentent pour la santé humaine et animale, et partant pour l'organisation sociale et économique. Si la référence obligée à la pandémie de grippe espagnole de 1918 peut lasser à la longue, considérer que la pandémie « bénigne » de 2009 (tout de même, au moins 18 449 décès et des formes d'une gravité inhabituelle chez des sujets jeunes) est représentative des alertes sanitaires à venir serait une erreur d'appréciation. La lutte contre les émergences virales exclut la désinvolture mais ne doit pas céder non plus à la facilité d'un principe de précaution inflationniste et irresponsable que nos sociétés humaines ne peuvent matériellement se permettre. L'analyse scientifique rigoureuse, la promotion des principes de base de la lutte contre les maladies infectieuses, la coopération internationale sont autant de pistes sérieuses pour essayer de maîtriser les futures émergences virales et faire mentir un peu Charles Nicolle quand il écrivait « Il aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine ».

RESUME

Résumé :

Les infections virales émergentes sont un défi pour l'organisation des politiques de santé publique dans nos sociétés. Au cours des dernières décennies, de nombreux pathogènes viraux ont fait irruption en médecine, qu'il s'agisse de virus nouvellement apparus dans la population humaine, de virus déjà présents mais nouvellement identifiés ou de virus connus exprimant des propriétés épidémiologiques inattendues.

Les virus grippaux restent un modèle classique et persistant d'émergence virale, du fait de la convergence de plusieurs propriétés favorisantes, en particulier, un réservoir animal constitué par les oiseaux et les mammifères ainsi qu'un génome à ARN segmenté propice à la survenue de mutations ponctuelles et de réassortiments génétiques. Deux exemples récents, la grippe aviaire due au virus A/H5N1 et la pandémie due au virus A/H1N1 2009, montrent les difficultés à prédire le déroulement des émergences virales et définir la stratégie de contrôle la mieux adaptée.

Le rôle du laboratoire est fondamental pour le diagnostic virologique de cette grippe émergente. La confirmation virologique d'un cas d'infection due à ce virus est apportée par la positivité des tests de laboratoire suivants: RT-PCR et/ou culture virale.

La RT-PCR en temps réel, représente à l'heure actuelle un outil de choix en raison de sa rapidité, sensibilité et spécificité. Les tests immunologiques de diagnostic rapide (TDR) permettent de détecter la présence des antigènes de la nucléoprotéine des virus grippaux saisonniers de type A et B.

Les infections grippales sont une incitation permanente à mieux connaître et mieux gérer les émergences virales.

SUMMARY :

Emerging viral infections is a crucial challenge to the organization of human public health policies. In the past decades, numerous viral pathogens barged into the field of medicine, being viruses either newly appeared in the population or newly identified or exhibiting unexpected epidemiological properties

Influenza viruses remain a classic persisting model of emerging pathogens, which is supported by the coalescence of many contributing characteristics, particularly reservoir birds and mammals .The segmented RNA genome improve mutations and reassortments .Two recent examples: the avian flu due to A/H5N1 virus and the pandemic flu due to A/H1N1 2009, Both of their predict the outcome of flu emergences and defin the right strategy for their control.

The laboratory makes for the virological diagnosis of this emerging flu. The main test are viral culture and RT-PCR.

The real time RT-PCR is the best tool,it has a better sensitivity and specificity. Immunological rapid diagnostic tests (RDTs) can detect the nucleoprotein antigens of seasonal influenza viruses type A and B.

Influenza virus infections provide a permanent incitement to improve our knowledge and monitoring of viral emergences.

ملخص:

تشكل العدوى الفيروسية الناشئة تحدياً لتنظيم السياسة الصحية العامة في مجتمعاتنا. في العقود الأخيرة، ظهرت العديد من مسببات الأمراض الفيروسية في الطب، سواء الفيروسات الناشئة حديثاً في المجتمع أو الفيروسات الموجودة أصلاً أو الفيروسات التي تم تشخيصها حديثاً معرفة عن خصائص وبائية غير متوقعة.

تظل فيروسات الأنفلونزا شكلاً كلاسيكياً و مستمراً للنشأة الفيروسية، وذلك بسبب التقارب بين العديد من الخصائص الممهدة، لا سيما في الخزان الحيواني الذي يتكون من الطيور والثدييات، وجينوم الحمض النووي الريبي المجزأ الذي يؤدي إلى وقوع الطفرات الوراثية والاندماج. يوضح المثالين الجديدين: أنفلونزا الطيور A/H5N1 و الوباء الناتج عن الفيروس H1N1 2009/A ، صعوبة التنبؤ بمجرى النشأة الفيروسية وبتحديد استراتيجية المكافحة الأنسب.

يعتبر دور المختبر أساسياً لتشخيص الأنفلونزا الفيروسية الصاعدة. وتقدم التأكيدات الفيروسية لاكتساب العدوى بهذا الفيروس عن طريق النتائج الإيجابية للتحاليل المخبرية RT-PCR و / أو الزراعة الفيروسية .

في الوقت الحالي، تعتبر RT-PCR في الوقت الحقيقي الأداة المفضلة لحساسيتها وسرعتها ودقتها. تمكن الاختبارات المناعية السريعة TDR من الكشف عن وجود مستضدات من البروتين النووي لفيروسات الإنفلونزا B و A.

تعتبر عدوى الأنفلونزا حافزاً دائماً من أجل فهم أفضل وإدارة أفضل للظهور الفيروسي.

REFERENCES
BIBIOLOGRAPHIQUES

- [1]** B Toma, E Thiry, qu'est ce qu'une maladie émergente ?
Epidémiol. Et santé anim, 2003, 44, 1-11.
- [2]** Saluzzo J F et al, les virus émergents édition IRD 2004.
- [3]** Académies des sciences, la maîtrise des maladies infectieuses, un défi de santé publique, une ambition médico-scientifique. Direction : Gérard Orth et Philippe Sansonetti, EDP science (2006).
- [4]** P Door, M Blandin, le risque épidémique Tome I. Rapport de l'OPECST n° 332 (2004-2005).
- [5]** Haut comité de la santé publique (France) Infections virales aiguës, importées, hautement contagieuses, et leur prise en charge Décembre 2001 ISBN 2-85952-811-3.
- [6]** Desenclos, J.C. Maladies émergentes : mythes ou réalités ? 2002. <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/CRC/emergence.ppt> (Dernier accès: Juin 2006).
- [7]** S.S. Morse Factors and determinants of disease emergence
Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 2004, 23 (2), 443-451.

- [8]** Vabret A. Emergence and species barriers. *Med Mal Infect* 2004;34:506—13.
- [9]** J.-C. Desenclos, H. De Valk. *les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention* (Elsevier.SAS) *Médecine et maladies infectieuses* 35 (2005) 49-61.
- [10]** John S. Mackenzie. *Emerging viral diseases: some comments from a regional perspective*. *Papua New Guinea Medical Journal* 1998 Mar;41(1):1-6.
- [11]** Morse SS. *Examining the origins of emerging viruses*. In: Morse SS, ed. *Emerging viruses*. New York: Oxford University Press, 1993:10-28.
- [12]** Morse SS. *Emerging viruses: defining the rules for viral traffic*. *Perspect Biol Med* 1991;34:387-409.
- [13]** Agence française de sécurité sanitaire des aliments. *Table ronde : "Santé humaine, santé animale, liens et conséquences sur la sécurité sanitaire"*, 2006.
<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/TableRonde.pdf> (Dernier accès: Juin 2006).

- [14]** P Charles, D Gwenaëlle et Z Stéphan. Actualités en pathologie comparée : sur quelques maladies animales menaçantes pour l'homme. Bull. Acad. Natle Méd., 2004, 188, no 5, 823-836, séance du 25 mai 2004.
- [15]** Commission Européene, maladies transmissible de l'animal à l'homme RDT i n f o novembre 2003 ISSN: 1023-9006
- [16]** B.W.J. Mahy C.C. Brown. Emerging zoonoses: crossing the species barrier Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 2000, 19 (1), 33-40
- [17]** A.Vabert, 2004- Émergences et barrières d'espèces (Elsevier SAS) Médecine et maladies infectieuses 34 (2004) 506-513 .
- [18]** J. Slingenbergh, M. Gilbert, K. de Balogh & W. Wint. Ecological sources of zoonotic diseases Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 2004, 23 (2), 467-484.
- [19]** C. Chastel & G. Charmot. Epidémies bactériennes et virales d'origine z o o n o t i q u e. Rôle de la chasse et du dépeçage d'animaux sauva g e s. Bull Soc Pathol Exot, 2004, 97, 3, 207-21.

- [20]** Torrey E.F. & Yolken R.H.- *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg. infect. Dis*(2003). 9 (11), 1375-1380.
- [21]** Sejvar JJ et al. West Nile virus-associated flaccid paralysis. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:10217.
- [22]** D.E. Onions & C.J. Witt Xenotransplantation: an overview of microbiological risks and potentials for risk management *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2000, 19 (1), 289-301.
- [23]** Bishop, M.T., et al., Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *Lancet Neurol*, 2006. 5 (5): p. 393-8.
- [24]** Chastel C. Emergences virales chez l'homme et réussite émergentielle. *Virologie* 2000;4:273—9.
- [25]** Etienne L, Peeters M. Origine du VIH : une réussite émergentielle. *Virologie* 2010;14:171—84.
- [26]** Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Human Coronaviruses. *Pathol Biol (Paris)* 2009;57:149—60.

- [27]** Flodoart - Histoire de l'Eglise de Rheims - Livre IV - Chapitre XXI 2002.
- [28]** Hannoun C. La petite histoire du virus grippal H1N1 : de 1918 à 2009. Bull Soc Fr Microbiol 2010;25:9—20.
- [29]** Tumpey T.M., Basler C.F ; Aguilar P.V , Zeng H., Solorzano A., Swayne D.E Cox N.J ., Tautenberger J.K, Palese P .Garciasastre A., Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus ,science 310 (2005)77-80.
- [30]** Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghafar, A., Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N. Engl J Med 2008;358:261—73.
- [31]** Pollack C.V . Kam C.W. , Mak Y.K., Update :isolation of avian influenza A (H5N1) viruses from human benign Hong Kong 1997-1998 ann.Emerg.Med.31(1998) 647-649.
- [32]** Webster R.G ., Guan Y ., Poon L., Krauss S ., Webby R., Govorkovai E ., Perris M., The spread of the H5N1 bird flu epidemic in Asia in 2004 Arch.Virol.Suppl.19 (2005) 117-129 .

- [33]** Neumann, G., Noda, T. & Kawaoka, Y. Emergence and pandemic potential of swineorigin H1N1 influenza virus. *Nature* 459, 931-939 (2009).
- [34]** RWH Ruigrok. Structure of influenza A, B and C viruses. KG Nicholson, RG Webster, AJ Hay (Eds.) *Textbook of Influenza* (Blackwell Science, 1998) (29 - 42).
- [35]** Varghese JN, Laver WG, Colman PM. Structure of the influenza virus glycoprotein antigen neuraminidase at 2.9 Å resolution. *Nature* 1983;303:35–40.
- [36]** HORIMOTO T. , KAWAOKAY. Pandemic Threat posed by avian influenza A viruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 2001, 14 (1), 129-149.
- [37]** ZAMBON M. C. The pathogenesis of influenza in humans. *Reviews in Medical Virology*, 2001, 11, 227-241.
- [38]** WEBSTER R. G. , GUAN Y. , PEIRIS M. , et al .Characterization of H5N1 influenza viruses that continue to circulate in geese in southeastern China. *Journal of virology*, 2002, 76, 118-126.

- [39]** PALESE P., GARCIA-SASTRE A. Influenza vaccines : past and future. *The Journal of Clinical Investigation*, 2002, 110, 9-13.
- [40]** ACHA P. N., SZWIFRES B. Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux. 2ème édition Paris, OIE, 1989, 480-492.
- [41]** Pandemie porcine www.france24.com/fr/20090501-grippe-change-nom-virus-AH1N1-oms-porcine-mexicaine-pandemie France24.com, publié le 1er mai 2009.
- [42]** DE La Grippe porcine à la grippe mexicaine : L'épicentre de l'épidémie [archive], Santé log, publié le 29 avril 2009
http://www.santelog.com/modules/connaissances/actualite-sante-de-la-grippe-porcine-a-la-grippe-mexicaine-l%C3%A9picentre-de-l%C3%A9pid%C3%A9mie_1043.htm
- [43]** Virus A H1N1, c'est quoi ? [archive], web-libre.org, publié le 28 avril 2009.
<http://www.web-libre.org/breves/H1N1,4993.htm>.
- [44]** Varghese JN, Epa VC, Colman PM. Three-dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase. *Protein Sci* 1995;4:1081-7.

- [45]** TOLLIS M. , DI TRANI L. Recent developments in avian influenza research : epidemiology and immunoprophylaxis. The Veterinary Journal, 2002, 164, 202-215.
- [46]** WEBSTER R. G. The importance of animal influenza for human disease. Vaccine, May 2002, 20, S16-S20.
- [47]** Webster R.G et al, 2006-H5N1 Outbreaks and Enzootic Influenza Emerg. Inf. Dis Vol. 12, No. 1
- [48]** ALEXANDER D. J. , BROWN I. H. Recent zoonoses caused by influenza A viruses.Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics), 2000, 19(1), 197-225.
- [49]** BROWN I. H. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs.Veterinary Microbiology, 2000, 74, 29-46.
- [50]** HINSHAW V. S. , BEAN W. J. , WEBSTER R. G. et al: Interspecies transmission of influenza A viruses.,Proceedings of the third International Symposium on Avian Influenza, 1992, 106-110.
- [51]** NGUYEN-VAN-TAM 2003, OXFORD 2000) NGUYEN-VAN-TAM J. S. , HAMPSON A. W. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza.Vaccine, 2003, 21, 1762-1768.

- [52]** México Dirección General Adjunta de Epidemiología, Brote de influenza humana A H1N1 México (4 and 5 May 2009).
- [53]** Christophe Fraser et al. Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings DOI: 10.1126/science.1176062 Science 324, 1557 (2009).
- [54]** Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, et al. 2009 H1N1 influenza. Mayo Clin. Proc 2010;85 :64-76.
- [55]** WHO, Swine Influenza—Update 15 (www.who.int/csr/don/2009_05_05/en/index.html; accessed 5 May 2009).
- [56]** OMS- Grippe aviaire : évaluation du risque de pandémie Janvier 2005 WHO/CDS/2005.29.
- [57]** Picoux J B, Bureau E, le point sur l'influenza aviaire Supplément technique n° 97 à La Dépêche Vétérinaire du 24 décembre 2005 au 6 janvier 2006.
- [58]** Hofmann P, Halbach U, Lehmann C, Sprenger H, Jacob M, Bussfeld D, et al. Activation of macrophages by influenza A virus infection: priming for cytokine production and death by apoptosis. In: Brown LE, Hampson AW, Webster RG, editors.

Options for the control of influenza III. Elsevier Science B.V; 1996. p. 466–73.

[59] Hartshorn KL. Etiology of bacterial superinfections complicating influenza virus infection 8. In: Brown LE, Hampson AW, Webster RG, editors. Options for the control of influenza III. Elsevier Science B.V; 1996. p. 499–550.

[60] Baumgarth N, Brown L, Jackson D, Kelso A. Novel features of the respiratory tract T-cell response to influenza virus infection: lung T cells increase expression of gamma interferon mRNA in vivo and maintain high levels of mRNA expression for interinterleukin-5 (IL-5) and IL-10. *J Virol* 1994;68:7575–81.

[61] Douville-Fradet M. et coll, 2009; Bartlett JG, 2009; CDC 14 octobre 2009;

[62] Douville-Fradet M. et coll CDC, 5 juin 2009 CDC, 14 octobre 2009.

[63] Russell, C. J., and Webster, R. G. (2005). The genesis of a pandemic influenza virus. *Cell* 123(3), 368-71.

[64] Jain S et coll., 2009; Kumar A. et coll., 2009; The ANZIC Influenza Investigators, 2009

[65] World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1), 28 April 2009 revision 1 (30 April 2009)

[66] La grippe aviaire [document internet] avliable from :
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/fr/index.html

[67] Anucha Apisarnthanarak, Atypical Avian Influenza (H5N1).
Emerg Infect Dis Vol. 10, No. 7 July 2004

[68] Weinberg A, Walker ML. Evaluation of three immunoassay kits for rapid detection of influenza virus A and B . Clin. Diagn. Lab. Immunol, 2005, 12, p 367-370.

[69] Lavigne JP, Jeandrot A, Sotto A. Les tests rapides de diagnostic des infections virales et parasitaires. Spectra Biologie 2006, N° 151, p33-41.

[70] Evaluation of Rapid Influenza Diagnostic Tests for Detection of Novel Influenza A (H1N1) Virus. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) United States, August 7, 2009, 58(30) p826-829.

- [71]** Hurt AC, Baas C, Deng YM and al. Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage A (H1N1) influenza viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses* , 2009, 3: p171-6.
- [72]** Chan KH, Lai ST, Poon LL and al. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol* , 2009, 45: p205-7.
- [73]** Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection and Their Close Contacts. Available from:
www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm.
- [74]** Aymard M. Physiopathologie de la grippe et diagnostic virologique. In: Nicolas JC, Freymuth F, editors. *Infections virales respiratoires-Tome 1: Grippe et infections virales des voies aériennes supérieures*. Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier, 2001, p.61-74.
- [75]** Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S, Agius G. La grippe humaine: aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. *Médecine et maladies infectieuses*, 2003, Vol 33, N°3, p134–142.

- [76]** Vincent Enouf, Maude Bouscambert- Duchamp, Martine Valette and al. Le point sur le virus de la nouvelle grippe A(H1N1)v. Bulletin épidémiologique hebdomadaire , 29 juin 2009, N°1.
- [77]** Patrick Gérardin et al, Epidémiologie et clinique des formes néonatales de chikungunya dans le sud de la Réunion Bull. Soc. Path. Exot. T.99, 2006, n° 2, sous presse.
- [78]** Nancy J Cox, Kanta Subbarao Influenza Lancet 1999; 354: 1277-82.
- [79]** Beby-Defaux et al. La grippe humaine: Aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique (Elsevier SAS) .Médecine et maladies infectieuses 33 (2003) 134-142.
- [80]** Meunier I, Pillet S, Simonsen JN, von Messling V. Influenza pathogenesis: Lessons earned from animal studies with H5N1, H1N1 Spanish, and pandemic H1N1 2009 influenza. Crit Care Med 2009.
- [81]** Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, et al. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:977-81.

- [82]** Longini IM, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005;309:1083–7.
- [83]** Moghadas S, Bowman CS, Ross G, Fisman DN, Wu J. Postexposure prophylaxis during pandemic outbreaks. *BMC Med* 2009;7:73.
- [84]** Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghafar, A., Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N. Engl J Med* 2008;358:261–73.
- [85]** Zala C, Gonzalez R. Respiratory disease in adults during pandemic (H1N1)2009 outbreak, Argentina. *Emerging Infect Dis* 2009;15:2060–1.
- [86]** Cullen G, Martin J, O'Donnell J, Boland M, Canny M, Keane E, et al. Surveillance of the first 205 confirmed hospitalised cases of pandemic H1N1 influenza in Ireland, 28 April – 3 October 2009. *Euro Surveill* 2009;14. pii: 19389.

- [87]** Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880–7.
- [88]** Kumar D, Morris MI, Kotton CN, Fischer SA, Michaels MG, Allen U, et al. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009.
- [89]** Girard, M.P., Osterhaus, A., Pervikov, Y., Palkonyay, L., Kieny, M.P. 2008. Report of the third meeting on “influenza vaccines that induce broad spectrum and long-lasting immune responses”, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 3-4 December 2007. *Vaccine* 26: 2443–2450.
- [90]** Greenberg, M.E., Lai, M.H., Hartel, G.F., Wichems, C.H., Gittleson, C., Bennet, J., Dawson, G., Hu, W., Leggio, C., Washington, D., Bassler, R.L. 2009. Response to a 2009 Monovalent Influenza A (H1N1) Vaccine. *N Engl J Med*. 361: 2405–2413.
- [91]** Govorkova EA, Ilyushina NA, Boltz DA, Douglas A, Yilmaz N, Webster RG. Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1414–24.

- [92]** Kandun IN, Tresnaningsih E, Purba WH, Lee V, Samaan G, Harun S, et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. *Lancet* 2008;372:744–9.
- [93]** Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Chunsuthiwat S, Sawanpanyalert P, Kijphati R, et al. Human disease from influenza A (H5N1). Thailand, 2004. *Emerging Infect Dis* 2005;11:201–9.
- [94]** De Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005;353:2667–72.
- [95]** Arabi Y, Gomersall CD, Ahmed QA, Boynton BR, Memish ZA. The critically ill avian influenza A (H5N1) patient. *Crit Care Med* 2007;35:1397–403.
- [96]** Stittelaar KJ, Ilyushina NA, Arnold CS, Babu YS, Webster RG, Govorkova EA. Evaluation of intravenous zanamivir against experimental influenza A(H5N1) virus infection in cynomolgus macaques. *Antiviral Res* 2008;80:225–8.

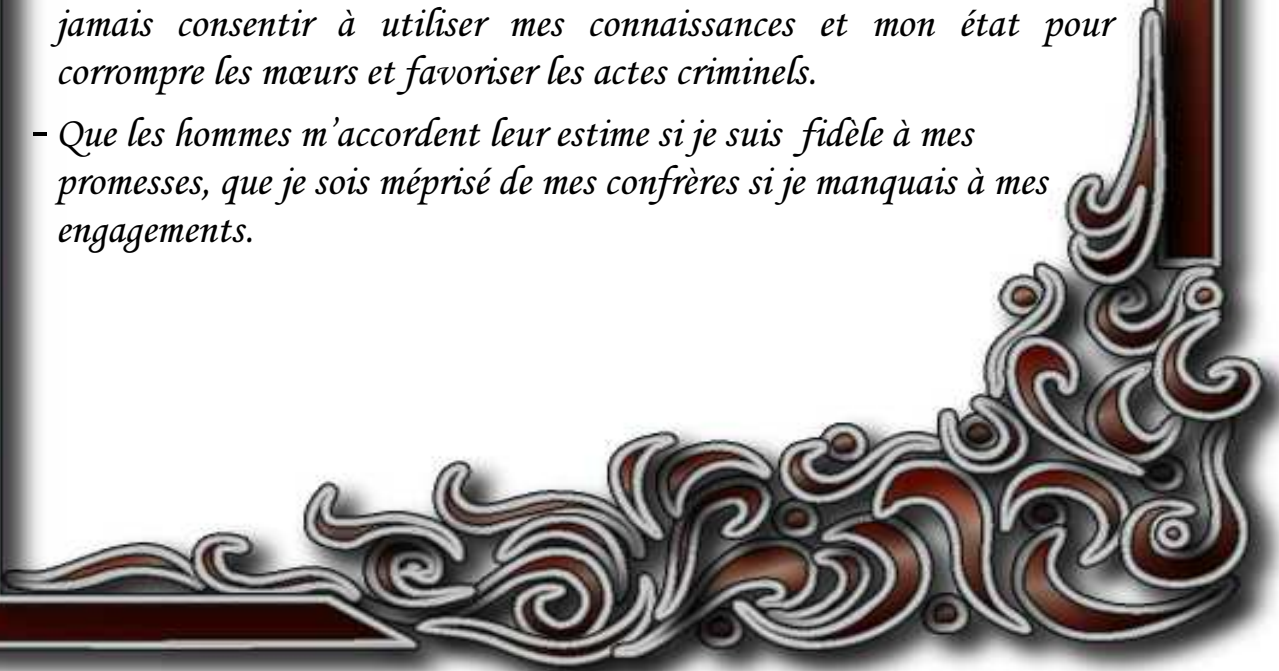
- [97]** Ilyushina NA, Hoffmann E, Salomon R, Webster RG, Govorkova EA. Amantadine-oseltamivir combination therapy for H5N1 influenza virus infection in mice. *Antivir Ther (Lond)* 2007;12:363–70.
- [98]** White NJ, Webster RG, Govorkova EA, Uyeki TM. What is the optimal therapy for patients with H5N1 influenza? *PLoS Med* 2009;6:e1000091.
- [99]** World Health Organization. Continuing progress towards a unified nomenclature system for the highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses. Available at: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/nomenclature/en/index.html. Accessed May 12, 2009.
- [100]** Greenberg, M.E., Lai, M.H., Hartel, G.F., Wichems, C.H., Gittleson, C., Bennet, J., Dawson, G., Hu, W., Leggio, C., Washington, D., Bassler, R.L. 2009. Response to a 2009 Monovalent Influenza A (H1N1) Vaccine. *N Engl J Med*. 361: 2405–2413.
- [101]** Garten R. J., Analysis of H5N1 Influenza Viruses from Humans and Birds Between 2003 and 2005 Reveals an Increase in the Spectrum of Viruses with Pandemic Potential ICEID 2006 March 19-22 Atlanta , Georgia, USA.

- [102]** Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ 2009;181:55–8.
- [103]** Haut comité de la santé publique (France) Infections virales aiguës, importées, hautement contagieuses, et leur prise en charge Décembre 2001 ISBN 2-85952-811-3.
- [104]** Préparation à une pandémie de grippe : lignes directrices à l'intention des cliniciens et des laboratoires du Québec sur l'utilisation des épreuves de laboratoire pour les virus influenza. Laboratoire de santé publique du Québec association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec octobre 2006.
- [105]** Ministère de la santé direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies .Surveillance épidémiologique de la grippe situation mondiale et nationale, février 2013.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أحضر يا الله العظم

- أن أراقب الله في مهنتي،
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم،
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية،
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع،
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية،
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

" هل تزال الانفلونزا نموذجا من العدوى الفيروسية الناشئة ؟ "

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرفه

السيد : **الحمزاني محمد**

المزاداد في 02 دجنبر 1988 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

**الكلمات الأساسية: الظهور الجائح للفيروسات، الوباء، أنفلونزا H1N1،
أنفلونزا H5N5، التشخيص الفيروسي**

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : ميمون الزهدي

أستاذ في علم البكتريات

مشرفة

السيدة : سكيمة حمزاوي

أستاذة في علم البكتريا

السيدة : سعيده طلال

عضو

أستاذة في الكيمياء الإحيائية