

## La grippe aviaire : la grande peur du 21<sup>ème</sup> siècle.



### L'épizootie aviaire : d'où vient-elle et où va-t-elle ?

Le poids des mots, la brutalité des images

« Avian flu » (ou grippe aviaire), le masque de la mort et l'éradication par le feu, que de peurs engendrées de par le monde avec le relais des images vues à la télévision. Est la grande peur du 21<sup>ème</sup> siècle ?

Il est essentiel sur un plan sémantique de rappeler ce que l'on entend par « grippe aviaire ». C'est d'abord et avant tout la maladie qui atteint de façon quasi exclusive les oiseaux et il faut alors parler **d'épizootie aviaire** produite par des virus de la famille des Orthomyxovirus, les *Myxovirus influenza*. Ces virus ont des particularités génétiques et donc phénotypiques qui leur permettent d'une part une spécificité d'espèces majoritaires et d'autre part une variabilité évolutive quasi infinie.

Les épizooties aviaires sont connues depuis plus d'un siècle et leurs conséquences sur les élevages des oiseaux domestiques de consommation sont d'autant plus redoutées que des exploitations rurales agricoles familiales de quelques centaines de poules, dindons ou canards ont évolué vers des productions industrielles d'élevage de plusieurs centaines de milliers de bêtes par unité de production. Les vétérinaires parlaient alors de « peste aviaire », décimant les élevages telles les épidémies humaines de si triste mémoire.

Ces épizooties aviaires entraînent une morbidité et une mortalité variable suivant les souches de Myxovirus responsables : les souches Hautement Pathogènes (HP) sont dotées d'une très grande transmissibilité et entraînent une mortalité rapide en quelques jours, chez 100% des oiseaux sensibles (poules, dindes en particulier). C'est une de ces souches (H5N1) qui est en cause dans l'épizootie actuelle. A l'opposé les souches faiblement pathogènes (FP), si elles possèdent la même transmissibilité, ne sont pas létales et ne sont associées qu'à une symptomatologie fruste (plumage ébouriffé, ralentissement de la ponte). Ces épizooties aviaires dues aux souches FP sont parfois non diagnostiquées et leur pérennité peut être la source de l'émergence de souches HP par évolution génétique de la souche initiale.

Le diagnostic est simple et les outils développés depuis 1933 utilisent la mise en évidence des deux antigènes majeurs de la surface des particules virales : l'Hémagglutinine (H) et la Neuraminidase (N). La caractérisation immunologique de ces deux molécules permet l'identification et la classification des *Myxovirus influenzae*. Un Myxovirus possède alors une

carte d'identité suivant la numérotation de chacune des H et N. On compte actuellement environ 19 types de H et une douzaine de type de N. La très grande majorité des *Myxovirus influenzae* isolés et caractérisés appartiennent au groupe aviaire. Le *Myxovirus influenza* circulant de l'épizootie aviaire actuelle est le H5N1.

Une fois le diagnostic virologique fait, des contre-mesures sont mises en place : elles consistent en l'établissement d'un périmètre sécurisé, une désinfection et l'élimination totale de toutes les volailles de l'élevage atteint afin de circonscrire une possible diffusion du virus en dehors de la zone confinée. Plusieurs centaines de millions de poules ont été abattues en quelques jours au cours de l'épizootie aviaire de Hong Kong (H5N1) en 1997. Dans les pays développés les éleveurs reçoivent de leur gouvernement un dédommagement par animal abattu. Ceci est le prix à payer pour endiguer voire éradiquer une épizootie. Cependant ce coût n'est pas toujours à la hauteur de la valeur marchande des animaux sacrifiés et ainsi dans les pays pauvres l'abattage n'est pas radical, l'épizootie n'est pas contrôlée et elle perdure, comme cela a été le cas en Chine en 2003 et au Vietnam fin 2004 et début 2005.

*Pourquoi ces épizooties aviaires à Myxovirus ressurgissent-elles ?  
Et pourquoi une aussi grande variabilité des souches de Myxovirus ?*

A la première interrogation la réponse est que suivant l'espèce aviaire atteinte, même avec un virus HP, celui-ci peut produire seulement une infection et une réplication virale totalement asymptomatique. Par exemple, les oiseaux migrateurs aquatiques infectés (les canards, les sternes,...) sont des porteurs sains, capables d'excréter des quantités importantes de particules virales infectantes dans leurs déjections. Ces virus ont une très grande résistance dans l'environnement aquatique : ils peuvent persister plusieurs semaines dans l'eau de lacs ou d'étangs à une température de quelques degrés. Ainsi le cycle d'infection est établi pour d'autres oiseaux sains venant au contact de cette eau infectée.

La réponse à la deuxième interrogation est double. D'une part la structure segmentaire des 8 acides nucléiques (ARN monocaténaire) des *Myxovirus influenza* de type A leur permet de se recombiner facilement avec d'autres souches de type A de Myxovirus. D'autre part les gènes exprimant les deux antigènes de surface subissent des mutations avec une fréquence élevée entraînant des changements structuraux de protéines de surface. Ces deux types de changements génétiques et phénotypiques entraînent l'apparition de nouveaux variants antigéniques. Ces modifications sont désignées, pour les premiers sous les termes de *cassure antigénique* et pour les seconds de *glissement antigénique*. Cette évolution permanente permet aussi la parfaite adaptabilité des souches en fonction des cibles qu'elles vont atteindre. Leur survenue est le résultat d'une sélection de ces nouvelles souches à échapper à la réponse immunitaire produite par la souche précédente dont elles sont issues. Il est bien entendu que cette adaptabilité se manifestera dans le succès d'une souche à pouvoir entraîner une forte transmissibilité et une réplication massive chez l'hôte atteint. Ces deux paramètres sont liés à l'avidité de l'hémagglutinine aux récepteurs des cellules de l'hôte, à sa capacité à se libérer des cellules qui ont servi à sa réplication et à ses capacités de survie dans l'environnement (par exemple sa résistance aux températures froides). Toutes les souches HP isolées dans les épizooties aviaires mortelles sont issues de telles modifications génétiques et immunologiques. Ce glissement antigénique peut aussi s'accompagner d'autres mutations qui vont permettre une meilleure adaptabilité des virus avec dans certains cas une augmentation soit de leur virulence soit de leur spectre d'hôtes. Il semble bien qu'une telle évolution se soit produite entre les souches de H5N1 isolées en 1997 à HongKong et celles isolées en 2004 au Vietnam et en Thaïlande. Ainsi ont été décrites des espèces animales nouvelles cibles du H5N1 : les tigres d'un Zoo en Thaïlande, les otaries, ...., et l'homme.

Est-ce ce *Myxovirus influenza* H5N1 la source potentielle d'une nouvelle pandémie mondiale telles celles que le 20<sup>ème</sup> siècle a connues (en 1918, en 1957, en 1968) ?

Sous sa forme actuelle, la réponse est non.

En effet, cette épizootie dure maintenant depuis 3 ans et aucune adaptabilité pour une transmission interhumaine efficace n'a été observée. Les Myxovirus humains, circulant chaque année, touchent des millions de personnes et entraînent des centaines de milliers de morts de part le monde. Par comparaison, l'épizootie aviaire à H5N1 en 3 ans n'a entraîné à ce jour (25 11 2005) que la maladie chez 132 personnes mais avec une mortalité élevée pour 68 d'entre elles. Les causes de cette faible morbidité sont liées à une très faible adaptation du H5N1 actuel aux récepteurs humains et qu'il faut une contamination massive et prolongée entre les oiseaux malades et les personnes dans un environnement proche et confiné. Il a par ailleurs été parfaitement démontré que les mesures simples d'hygiène et convenablement mises en œuvre sont capables d'éviter l'infection et la maladie chez les personnes exposées.

Alors où est le danger si souvent mis en exergue sous le terme « Pandémie : la grande menace ! » et qui fait régulièrement la une des médias !

La question ainsi posée n'est pas si une nouvelle pandémie par un *Myxovirus influenza* humain parfaitement adapté et nouveau va survenir, mais quand va-t-elle arriver ?

Ainsi, l'OMS affirmait dans un communiqué du 31/10/04: « *Nous pensons que nous sommes plus près de la prochaine pandémie que jamais* »

Chaque nouveau siècle doit voir éclore une ou plusieurs pandémies comme le passé nous l'enseigne. Ceci est lié à la mise en circulation de nouveaux variants qui après cassure antigénique trouvent une population naïve vis-à-vis de ce nouveau Myxovirus humain. Quels sont les paramètres scientifiques qui devraient permettre de prédire la survenue d'un tel événement, et avec quelle probabilité ? L'analyse des recombinants viraux responsables des pandémies du 20<sup>ème</sup> siècle permettent de dire qu'ils sont issus de la recombinaison avec des Myxovirus aviaires. Cela suffit-il ?

La réponse est oui et non. Il est affirmé que la survenue des nouveaux Myxovirus humains s'était effectuée au décours d'une circulation prolongée des Myxovirus aviaires, et que la recombinaison s'était réalisée chez un hôte intermédiaire : le porc. Or, malgré la très forte augmentation du nombre de porcs et de volailles élevés en Asie du Sud Est depuis ces dernières trois décennies (par exemple en Chine en 2005 le nombre de volailles a été multiplié par un facteur mille par rapport à 1968, atteignant le chiffre de 13 milliards et pour les porcs par un facteur 100 atteignant un chiffre de 500 millions en une trentaine d'années), qui vivent dans un environnement aviaire infecté et qui auraient dû être coïnfectés et capables ainsi d'être le creuset d'une recombinaison avec un Myxovirus humain, un seul rapport fait état d'un isolement viral dans un élevage de porcs au Vietnam en février 2004.

Les résultats du séquençage des acides nucléiques (ARN) produites à partir des isollements réalisés chez des personnes décédées de la « grippe espagnole » de 1918-1919 apportent un très grand nombre de renseignements sur la structure du virus responsable et de son origine. Il semble que ce virus très pathogène ne soit pas issu d'une recombinaison avec un type humain, comme on le pensait antérieurement, mais soit directement issu d'un type aviaire qui se soit humanisé après mutation. Ceci renforce l'idée que la souche actuelle H5N1 pourrait alors évoluer dans une direction similaire. Cependant, la survenue du virus de

la pandémie de 1918-1919 pourrait avoir été précédée par la circulation d'un virus aviaire adapté à l'homme, mais peu virulent aux début des années 1900. Si tel était le cas, cette hypothèse indiquerait que la probabilité d'une prévention par un vaccin adapté serait grande et permettrait de juguler une pandémie potentiellement issue de la souche H5N1 actuelle.

Même si aucun variant nouveau n'a été isolé jusqu'à ce jour, *ceci ne préjuge en rien de sa survenue et aucun modèle ne peut actuellement prédire l'heure et le jour de celle-ci.*

Aussi par anticipation doit-on mettre en place un système d'alerte mondiale afin de détecter au plus tôt cette survenue potentielle. Il ne suffit pas d'alerter, il faut aussi anticiper les conséquences d'une telle pandémie qui devrait multiplier par un facteur non connu le nombre de personnes atteintes sans que l'on sache à l'avance la réelle pathogénie du nouveau variant. Ce nouveau variant pouvant s'installer en même temps que circule le *Myxovirus influenza* annuel, il viendra alors augmenter la morbidité de la grippe humaine annuelle. C'est une des raisons qui a fait relancer la campagne de vaccination de cette année. Non pas pour promouvoir une protection vis-à-vis du nouveau variant, mais pour diminuer la charge médicale en cas de morbidité mixte.

Quel est le rôle des oiseaux migrateurs dans la circulation des Myxovirus ? Il est majeur en ce qui concerne l'épizootie aviaire et nul pour ce qui est de la venue d'un nouveau variant. Celui-ci circulera avec des moyens plus rapides et plus modernes : l'avion.

A quel moment le risque de survenue de l'épizootie aviaire sera-t-il important pour les élevages de volailles en France ? Les ornithologues répondent que les migrations d'oiseaux potentiellement infectant ne devraient concerner le territoire national qu'au printemps prochain. Peut-on éviter ce danger ? La réponse est oui, du moins partiellement en évitant que les migrateurs venant de l'Afrique à cette période ne soient infectés. Il faudra donc que les alertes et les contre-mesures aux différents points antérieurs de la migration des oiseaux infectants venant du Sud-est asiatique soient opérationnelles. Ces mesures, en particulier les alertes semblent bien fonctionner comme nous le font savoir les médias quasi quotidiennement : tel perroquet infecté a été signalé à Londres, ou tel cygne infecté a été diagnostiqué en Croatie ! Les contre-mesures semblent aussi efficaces avec l'abattage des volailles et les mesures de désinfection des élevages atteints en Roumanie, en Grèce, Russie ou en Turquie... !

Cette excitation médiatique est bien car elle démontre que les différentes mesures pour limiter l'épizootie aviaire mondiale fonctionnent bien et ceci en temps réel. Mais cette excitation et ce matraquage sont disproportionnés car ils induisent un amalgame dans la perception de la gravité de l'épizootie aviaire pour la santé humaine. Une des raisons majeures de cette peur engendrée par les médias est l'utilisation d'un terme unique de « grippe aviaire » pour indiquer l'épizootie et la probable mais incertaine dans sa survenue d'une pandémie grippale humaine, comme si il y avait un lien direct entre les deux à la fois dans l'espace et dans le temps !

Professeur Philippe H LAGRANGE  
Service de Microbiologie  
Hôpital Saint Louis  
Paris.