



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 29 octobre 2009

Avis

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur les mesures à mettre en place dans les élevages de volailles au regard de l'épidémie humaine à virus A (H1N1) 2009

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 15 septembre 2009 par la Direction générale de l'alimentation (DGA) afin d'évaluer la pertinence de diverses mesures à mettre en œuvre dans les élevages de volailles au regard de l'épidémie de grippe humaine à virus A (H1N1) 2009.

Rapport des Groupes d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire » et « Influenza porcine »

Les membres mobilisables du groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire » (Gecu « IA »), nommés par décision du 22 août 2005, modifiée les 3 et 7 mars 2006 et le 16 novembre 2007, et du groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza porcine » (Gecu « IP »), nommés par décision du 22 mai 2009, se sont réunis à l'Afssa et par moyens télématiques les 8 et 16 octobre 2009 et ont formulé les éléments suivants :

« Contexte »

- *Le 21 août 2009, les autorités sanitaires chiliennes ont officiellement notifié à l'OIE la contamination par le virus A (H1N1) 2009 de deux élevages de dindes de reproduction appartenant à la même compagnie, à Las Palmas et à Pucalan, dans la région de Valparaiso, situés à une trentaine de kilomètres l'un de l'autre.
Dans le premier foyer situé à Las Palmas, le 23 juillet 2009, 24 000 animaux environ sur 30 000 ont présenté des chutes de ponte et une réduction de la qualité de la coquille des œufs. Par ailleurs, aucun symptôme respiratoire ni mortalité anormale n'ont été rapportés. Les seules lésions observées ont été des salpingites, des péritonites et une interruption du développement folliculaire.
Dans le second élevage, les mêmes signes cliniques sont apparus le 29 juillet 2009 chez environ 12 000 dindes de reproduction, parmi 30 000.
Les deux foyers ont été placés sous surveillance.*

Le rapport des autorités chiliennes à l'OIE indique que, dans le foyer de Las Palmas, les premiers cas sont apparus dans un bâtiment d'élevage et la maladie a diffusé à trois autres bâtiments.

Les enquêtes épidémiologiques (rapport OIE du 26 octobre 2009) privilégient une source de contamination d'origine humaine via les équipes d'insémination. En effet, avant l'apparition des premiers signes cliniques chez les volailles, des symptômes respiratoires ont été relevés chez des personnes travaillant à leur contact.

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701

Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

Deux rapports sur la situation épidémiologique rédigés par les autorités sanitaires chiliennes, en date du 31 août et 3 septembre 2009 et transmis respectivement à l'OIE et la DG-SANCO, indiquent qu'une enquête sérologique a été menée dans les autres élevages de dindes de la compagnie, qui se sont tous avérés négatifs vis-à-vis du virus A (H1N1) 2009. Des échantillons provenant d'oiseaux sauvages présents près des foyers et les prélèvements réalisés dans le cadre de la surveillance des virus influenza aviaries dans les élevages chiliens ont également donné des résultats négatifs aux tests de diagnostic.

L'analyse des prélèvements effectués chez les dindes dans les deux exploitations par l'Institut de santé publique chilien, d'une part, et par le laboratoire de l'USDA à Ames, d'autre part, a montré une très forte homologie de séquences génomiques entre le virus isolé chez les dindes de ces élevages et le virus A (H1N1) 2009 responsable concomitamment de l'épidémie de grippe dans la population humaine au Chili.

Le rapport OIE du 26 octobre 2009 révèle qu'une ponte normale n'a pu être récupérée que 7 semaines après le début des symptômes, alors que le virus ne pouvait plus être détecté 3 à 4 semaines après le début des symptômes.

- Par ailleurs, les autorités canadiennes de la province de l'Ontario ont annoncé le 20 octobre 2009¹, ce qui a été confirmé dans un rapport à l'OIE en date du 23 octobre, la mise en évidence d'un foyer d'influenza à virus A (H1N1) dans un élevage de dindes reproductrices grand-parentales présentant un haut niveau de biosécurité, très vraisemblablement à la suite d'une contamination d'origine humaine, comme le suggère la forte homologie du virus détecté avec ceux mis en évidence dans des échantillons d'origine humaine. Les animaux infectés ont présenté, comme dans le cas chilien, des chutes de ponte, sans augmentation de la mortalité spécifique attribuable à l'infection virale. L'éleveur a décidé de mettre son élevage en quarantaine. L'abattage des dindes n'est pas prévu.

Questions posées

A la suite de la découverte de la circulation du virus A (H1N1) 2009 dans deux élevages chiliens, la DGAI a souhaité recevoir l'avis de l'Afssa sur la pertinence de la mise en œuvre de mesures de prévention, de surveillance et de lutte dans les élevages de volailles en France, plus particulièrement sur :

- les risques de circulation du virus A (H1N1) 2009 entre l'homme et les volailles :
 - « quels seraient le risque et les voies de contamination des volailles par le [virus A (H1N1) 2009] à partir d'éleveurs ou de personnes infectées ? ;
 - quels seraient le risque et les voies de contamination de l'homme par le [virus A (H1N1) 2009] à partir de volailles, si des élevages étaient contaminés ? ;
 - quel serait le rôle joué par les volailles dans le maintien (ou la diffusion) d'une circulation du [virus A (H1N1) 2009] dans les populations animales ? Quel serait le risque de circulation de ce nouveau virus au sein des populations de volailles et, notamment, l'émergence de nouvelles souches ? ;
 - ces différents risques varient-ils en fonction de l'espèce considérée ? »
- la protection d'une contamination des élevages de volailles par le virus A (H1 N1) 2009 :
 - « l'objectif de prévenir la contamination des élevages de volailles est-il justifié par rapport au risque vis-à-vis de la santé publique ? Cet objectif doit-il concerner tous les élevages de volailles ou seules certaines espèces ? ;

¹ <http://www.radio-canada.ca/regions/Ontario/2009/10/20/004-h1n1-dindes.shtml?ref=rss> ; Ontario Ministry of Agriculture Food and Rural Affairs ; Canadian Press

- certaines mesures de biosécurité sont déjà définies par arrêté ministériel, au vu du risque de transmission de virus influenza aviaire vers les élevages de volailles :
 - au vu des réponses précédentes, est-il pertinent de recommander aux éleveurs et professionnels de la filière qui présenteraient des signes cliniques correspondant à la définition d'un cas possible [*d'infection par le virus A (H1N1) 2009*] selon l'InVS d'éviter tout contact avec les volailles (ou seulement avec certaines espèces de volailles) ? Le port d'un masque chirurgical peut-il être une mesure efficace pour prévenir dans ce cadre la contamination des animaux à partir de l'homme ?
 - y aurait-il d'autres mesures de biosécurité spécifiques à conseiller dans les élevages de volailles, de façon générale, et plus particulièrement lorsque l'éleveur présente des signes cliniques correspondant à un cas possible [*d'infection par le virus A (H1N1) 2009*] ?
 - la vaccination vis-à-vis du nouveau virus pour les personnes en contact avec les volailles (éleveurs, vétérinaires, salariés d'élevage) doit-elle être un objectif prioritaire dès la mise à disposition des vaccins en France ? »
- *les mesures de surveillance :*
 - « au vu du cas chilien, une surveillance particulière dans les élevages de volailles (ou de certaines espèces de volailles) est-elle justifiée ? ;
 - les modalités de surveillance doivent-elles prendre en compte le facteur épidémiologique (à savoir, la présence d'un cas humain [*d'infection par le virus A (H1N1) 2009*] en lien avec l'élevage de volailles, comme cela est proposé pour la surveillance des élevages de porcins ? »
- *les mesures de lutte en cas de découverte de [virus A (H1N1) 2009] chez les volailles :*
 - « quelles seraient les mesures à préconiser en cas de détection du [*virus A (H1N1) 2009*] en élevage de volailles ? Ces mesures doivent-elles dépendre de l'espèce considérée ? ;
 - quelles seraient les mesures préventives à recommander aux personnes les plus exposées professionnellement (éleveurs, vétérinaires, techniciens, salariés d'élevages) ayant été ou se trouvant être exposées à un contact avec des animaux susceptibles d'être infectés par le virus [*A (H1N1) 2009*] en cas de foyer dans un élevage ? »

Méthode d'expertise

A la suite de la réunion à l'Afssa et par téléphone les 8 et 16 octobre 2009, la coordination scientifique du Comité d'experts spécialisé « Santé animale » a élaboré un projet d'avis qui a été étudié par les membres des Gecu « IA » et « IP » par moyens télématiques, et validé le 26 octobre 2009.

L'expertise a été conduite sur la base :

- *des documents fournis par le demandeur :*
 - *la lettre de saisine en date du 15 septembre 2009 ;*
 - *du fax de la Commission européenne concernant la découverte d'un cas d'influenza à virus A (H1N1) 2009 sur des dindes au Chili ;*
- *de l'avis de l'Afssa 2009-SA-0230 relatif aux risques représentés par le virus A (H1N1) 2009 pour l'homme, sur les mesures de surveillance et de lutte dans les populations porcines prévues par les lignes directrices communautaires vis-à-vis de ce virus et sur les mesures de biosécurité spécifiques en élevage porcin, en date du 30 septembre 2009 ;*

- de l'avis de l'Afssa 2009-SA-0229 relatif aux mesures de surveillance à mettre en place en France dans les élevages porcins au regard de ce virus et les mesures de lutte à considérer en cas de découverte de foyers porcins à virus A (H1N1) 2009 ;
- des notifications officielles des autorités chiliennes à l'OIE de cas d'influenza à virus A (H1N1) 2009 chez des volailles dans deux élevages, disponibles aux liens URL suivants :
http://www.oie.int/wahis/public.php?page=single_report&pop=1&reportid=8389;
http://www.oie.int/wahis/public.php?page=single_report&pop=1&reportid=8404;
- du rapport de suivi épidémiologique chilien en date du 1^{er} septembre 2009 transmis à la DG-SANCO le 3 septembre 2009 ;
- de divers articles scientifiques listés dans l'annexe « Principales références bibliographiques » ;
- des échanges entre les experts du Gecu « IA » et « IP ».

Argumentaire et recommandations

En préambule, les Gecu « IA » et « IP » rappellent les derniers éléments scientifiques disponibles concernant l'infection de volailles par le virus A (H1N1) 2009.

- Une étude expérimentale récente (Swayne, 2009), non encore publiée, portant sur l'infectiosité, la transmission du virus A (H1N1) 2009 aux volailles et la pathogénie de l'infection chez différentes espèces, a montré, après instillation intra-nasale d'une souche mexicaine du virus A (H1N1) 2009 à des poulets, canards, dindes adultes, dindonneaux et cailles, à des doses bien supérieures à celles mises en jeu lors d'une infection naturelle, :
 - l'absence de symptômes chez les poulets, les canards, les dindes et les dindonneaux infectés par cette voie ;
 - l'absence de détection d'ARN viral et/ou de séroconversion chez ces volailles ;
 - en revanche, une séroconversion et des lésions microscopiques de rhinite, associées à une détection positive en immunohistochimie et la présence d'ARN viral dans des écouvillons oropharyngés chez les cailles infectées ;
 - l'absence de transmission secondaire des cailles contacts.
- Une étude anglaise (Russell et al., sous presse) fait état de résultats similaires lors d'infection expérimentale par instillation oculo-nasale d'une souche californienne de virus A (H1N1) 2009 à des dindes, en utilisant plusieurs doses inférieures ou égales à celles utilisées dans l'étude de Swayne (2009), et en mettant en contact des dindonneaux. La seule différence relevée est la détection transitoire et en quantité très faible d'ARN viral chez seulement deux sujets infectés expérimentalement sur les 10 ayant reçu la dose la plus forte, tous les autres dindonneaux infectés avec des doses inférieures ou mis en contact restant négatifs.
- Une équipe italienne (Terregino et al., 2009) vient de publier des résultats cohérents avec ceux obtenus dans les études précédentes, après infection expérimentale de dindes et dindonneaux par voie oro-nasale avec une très forte dose (10 fois supérieure à la dose la plus élevée des deux essais précédemment cités) d'une souche italienne du virus A (H1N1) 2009, et mise en contact de dindes et dindonneaux avec les oiseaux inoculés. Cette souche présentait la particularité d'avoir acquis, après ovoculture, une mutation au niveau du site de liaison avec le récepteur cellulaire, associée à une affinité pour des acides sialiques glycoconjugués en alpha 2,3 (alors que le virus A (H1N1) 2009 présente normalement une affinité pour les acides sialiques glycoconjugués en alpha 2,6). Chez les sujets inoculés les plus jeunes, des "symptômes non spécifiques légers" ont été observés ainsi qu'une séroconversion chez une partie d'entre eux, vraisemblablement en relation avec la forte dose administrée.
Le virus ou l'ARN viral n'a pu être retrouvé ni dans les écouvillons cloacaux et trachéaux, ni dans les organes respiratoires et digestifs, ni dans le sang, ni dans le

muscle, quel que soit le groupe d'oiseaux. Il n'y a pas eu transmission du virus des animaux inoculés aux animaux contacts.

- Une étude canadienne, non publiée, aurait mis en évidence la séroconversion de dindes inoculées par voie intracloacale (J. Pasick, communication orale, septembre 2009).
- Enfin, Lange et al. (2009) ont montré que des poulets, mis en contact avec des porcs infectés expérimentalement par le virus A (H1N1) 2009, n'ont pas développé de signes cliniques, n'ont pas excrété le virus A (H1N1) 2009 et n'ont pas développé d'anticorps dirigés contre ce virus, au contraire de porcs contacts également utilisés dans l'étude. Les auteurs en ont conclu que, contrairement à la transmission entre porcs du virus A (H1N1) 2009, celle entre porcs et poulets n'est pas efficace. Lange et al. (2009) ont également tenté d'infecter directement des poulets avec le virus A (H1N1) 2009, sans succès.

Les Gecu « IA » et « IP » soulignent la discordance au plan clinique et virologique entre les constatations de terrain, faites au Chili et au Canada, où l'origine de l'infection semblerait être humaine, et les observations réalisées au cours d'infections expérimentales chez les dindes.

Par ailleurs, selon le rapport des autorités chiliennes, le virus, notamment dans le premier foyer de Las Palmas, se serait propagé rapidement et facilement par transmission horizontale entre les bâtiments d'élevage et de reproduction, ce qui est peu cohérent avec les observations expérimentales démontrant une absence de transmission par contact.

Ces constatations pourraient suggérer plusieurs hypothèses pour le foyer de Las Palmas, notamment que :

- i) l'infection des dindes dans les autres bâtiments puisse résulter d'une contamination humaine l'homme étant alors vecteur biologique ; cette hypothèse semble se confirmer, les inséminateurs pouvant avoir été responsables de la contamination, selon le rapport OIE du 26 octobre ;
- ii) le virus ait muté et se soit adapté aux dindes ;
- iii) d'autres facteurs aggravants associés expliquent la clinique observée dans cet élevage.

Les différents niveaux de risque, présentés dans la suite de cet avis, devraient donc être réévalués au regard de toute nouvelle donnée épidémiologique et scientifique concernant l'infection des volailles par le virus A (H1N1) 2009.

1°/Risques de circulation du virus A (H1N1) 2009 entre l'homme et les volailles

- a) « Quels seraient le risque et les voies de contamination des volailles par le [virus A (H1N1) 2009] à partir d'éleveurs ou de personnes infectées ? »
- L'excrétion du virus A (H1N1) 2009 par les personnes infectées se produisant principalement par voie aérienne, la contamination des volailles par ce virus à partir d'éleveurs ou de personnels infectés et excréteurs s'effectue vraisemblablement par voie respiratoire, via le jetage et les aérosols. Toutefois, compte tenu des données expérimentales suggérant une possible infection des dindes par le virus A(H1N1) 2009 par la voie cloacale (Pasick, 2009), d'une part, des observations chiliennes suggérant fortement l'implication des inséminateurs, d'autre part, il convient de considérer avec attention la possibilité d'infection des dindes par voie cloacale et/ou vaginale.
 - On peut considérer qu'au fur et à mesure de l'augmentation du nombre de cas d'infections par le virus A (H1N1) dans la population humaine, l'exposition de volailles à partir de personnels infectés ira en augmentant. Toutefois, les Gecu « IA » et « IP » rappellent les limites de la surveillance des symptômes grippaux dans la

population humaine. En effet, les symptômes évocateurs d'une infection chez l'homme ne mènent pas à des confirmations systématiques, et la pression d'infection des élevages de volailles à partir des personnels à leur contact est donc difficile à évaluer.

- Aucune infection de volailles par le virus A (H1N1) n'a été rapportée en France à ce jour. On ne peut exclure que d'autres cas aviaires imputables au virus A (H1N1) 2009 soient passés inaperçus dans le monde, ailleurs qu'au Chili et au Canada, y compris en France. Cependant, si de tels phénomènes avaient pris de l'ampleur au plan clinique dans des pays bénéficiant comme la France d'un bon maillage du territoire par des vétérinaires spécialisés en aviculture, il est très probable que ces cas d'infection de volailles aient été détectés.
- Compte-tenu de la faible réceptivité des espèces de volailles précitées à l'infection par le virus A (H1N1) 2009 rapportée dans les études expérimentales et du fait de l'absence d'infection d'espèces aviaires par ce virus rapportée en Europe à la date du 26 octobre 2009, les Gecu « IA » et « IP » considèrent que le risque de contamination des espèces de volailles précitées par le virus A (H1N1) 2009 à partir d'éleveurs ou de personnes infectées dans l'hexagone peut être qualifié de « quasi-nul » (niveau 1 sur une échelle de 0 à 9).

b) « Quels seraient le risque et les voies de contamination de l'homme par le [virus A (H1N1) 2009] à partir de volailles, si des élevages étaient contaminés ? »

- Il est généralement admis que les virus influenza se multiplient chez les espèces aviaires dans les systèmes digestif et respiratoire pour les virus faiblement pathogènes, et dans un plus grand nombre d'organes, voire leur totalité, pour les virus hautement pathogènes (HP), en fonction des espèces concernées et de l'âge des oiseaux infectés (Afssa, 2008).

Les données provenant des infections expérimentales de volailles par le virus A (H1N1) 2009 montrent l'absence de multiplication virale et d'excrétion dans la plupart des espèces inoculées expérimentalement sauf chez la caille qui peut multiplier le virus au niveau respiratoire mais insuffisamment pour permettre une transmission secondaire à des cailles contact.

La contamination de l'homme par des virus influenza aviaires reste rare et concerne principalement des virus HP. Quand elle se produit, elle s'effectue par voie respiratoire, via le jetage et les aérosol émis par les animaux infectés ou générés par des opérations de saignée, de plumaison et d'éviscération ou à partir du manuportage, via les fientes, les cadavres infectés ou tout matériel contaminé vers la muqueuse oro-nasale. En ce qui concerne le virus A (H1N1) 2009, compte tenu des résultats des études expérimentales, il paraît vraisemblable que la contamination de l'homme par ce virus à partir de volailles s'effectuerait par voie respiratoire. Il convient d'être circonspect sur les possibilités de multiplication du virus dans l'oviducte de dindes adultes, puisqu'il a déjà été montré que des virus influenza d'origine aviaire s'y multipliaient à haut titre (Pillai et al., 2009). Il pourrait en résulter une plus grande probabilité d'exposition de l'homme par manuportage, et non plus seulement par la voie aérienne, notamment pour les inséminateurs. Cette éventualité est cependant relativisée par la très faible présence de récepteurs $\alpha 2,6$ (adaptés à l'attachement des virus A (H1N1) 2009) au niveau du tractus génital de la dinde (Pillai et al., 2009) (cf. 2c).

- Les Gecu « IA » et « IP » considèrent que le risque de contamination de l'homme par le virus A (H1N1) 2009 à partir des espèces de volailles infectées déjà mentionnées peut être considéré comme inférieur à celui estimé à partir de porcs infectés et donc compris entre « nul » et « quasi-nul » (entre le niveau 0 et le niveau 1 sur une échelle de 0 à 9).

- c) « Quel serait le rôle joué par les volailles dans le maintien (ou la diffusion) d'une circulation du [virus A (H1N1) 2009] dans les populations animales ? Quel serait le risque de circulation de ce nouveau virus au sein des populations de volailles et, notamment, l'émergence de nouvelles souches ? »
- La circulation de virus influenza chez les volailles est liée à la capacité de multiplication de ces virus dans les différentes espèces aviaires. Cette multiplication est conditionnée à la fois par l'affinité de l'hémagglutinine virale pour le récepteur cellulaire (en l'occurrence des acides sialiques : AS liés au galactose en $\alpha 2,3$ ou $\alpha 2,6$), l'activité du complexe de réplication selon l'environnement cellulaire, la libération hors de la cellule des virions néoformés, plus ou moins efficace selon la compatibilité de la neuraminidase virale avec les récepteurs cellulaires (Matrosovich et al., 2006 ; Subbarao et al., 1993).
 - Alors que le canard présente dans son tube digestif des cellules épithéliales possédant des récepteurs avec des AS uniquement liés en $\alpha 2,3$ au galactose, la caille et le poulet possèdent dans leur tube digestif des cellules épithéliales ayant à la fois des récepteurs avec des AS liés en $\alpha 2,3$ et $\alpha 2,6$, ces derniers permettant l'attachement de virus humains ou porcins (Baum et Paulson, 1990 ; Guo et al., 2007 ; Ito et al., 2000 ; Suzuki et al., 2000). De plus la dinde présente dans sa trachée des récepteurs $\alpha 2,6$ en quantités notables (Yassine et al., 2007). Le pigeon possède également ces mêmes récepteurs $\alpha 2,6$ en quantités abondantes dans les cellules du tractus respiratoire (Liu et al., 2009).
 - La dinde se montre capable de multiplier des virus porcins de sous-types H1N1, H1N2 et H3N2 (Andral et al., 1984 ; Hinshaw et al., 1983 ; Massin et al., sous presse ; Yassine et al., 2007). Il a été montré que l'hémagglutinine de certains d'entre eux est d'origine humaine avec une spécificité de type $\alpha 2,6$ (Yassine et al., 2007).
 - L'hémagglutinine des virus A (H1N1) 2009 montre une affinité pour les récepteurs cellulaires $\alpha 2,6$ (Maines et al., 2009). Néanmoins, les données expérimentales actuelles rapportées en introduction de l'argumentaire suggèrent que la réplication de ces virus est inefficace dans les cellules aviaires des espèces concernées. Ainsi, les diverses espèces de volailles infectées expérimentalement (poulet, dinde, canard, caille) n'ont pas excrété de virus ou en ont excrété de façon très transitoire et pas suffisamment pour permettre la diffusion efficace à des volailles saines, appartenant aux mêmes espèces, mises à leur contact.
 - Cette absence de diffusion du virus permet de considérer, au regard des informations disponibles à ce jour, que le rôle joué par les espèces de volailles précitées dans le maintien (ou la diffusion) d'une circulation du virus A (H1N1) 2009, est mineur, voire inexistant.
 - A ce jour, chez ces volailles, le risque de circulation du virus A (H1N1) 2009 et de diffusion associée peut donc être estimé comme compris entre « nul » et « quasi-nul ».
 - Compte tenu de la fréquence élevée des mutations chez les virus influenza, générant des sous-populations virales dont les proportions respectives sont susceptibles de varier selon les conditions de multiplication, il n'est pas possible de prévoir les mutations qui pourraient émerger et être sélectionnées, ni leurs éventuelles conséquences sur les propriétés biologiques du virus. C'est pourquoi la surveillance permanente, par les laboratoires de référence habilités, de l'évolution des caractéristiques des virus détectés dans les différentes espèces animales, dont les espèces aviaires domestiques, demeure indispensable.

- *Par ailleurs, la première condition (nécessaire mais non suffisante) rendant possible l'émergence d'un nouveau virus réassortant suppose la co-infection d'une même cellule par deux virus différents. L'émergence d'un virus réassortant dérivé d'un virus parental A (H1N1) 2009 à partir d'une cellule des espèces aviaires précitées paraît pour le moment très improbable compte tenu, d'une part, de l'affinité de ce virus pour des récepteurs AS liés en $\alpha 2,6$, et des restrictions de multiplication des virus A (H1N1) 2009 observés lors des essais de reproduction expérimentale in vivo déjà mentionnés et, d'autre part, de la préférence des virus strictement aviaires (dont tous les gènes sont d'origine aviaire en particulier celui codant l'hémagglutinine) pour les récepteurs AS liés en $\alpha 2,3$. Concernant le cas particulier du virus H5N1 HP, dans les pays où celui-ci est devenu enzootique chez les volailles et où le virus A (H1N1) 2009 a circulé dans la population humaine, avec des contacts étroits entre les volailles et les hommes, il n'a pas été rapporté à ce jour de co-infection ou de réassortiment entre ces deux virus ni chez l'homme, ni chez les volailles.*
- *Les premiers stades du cycle de multiplication du virus A (H1N1) 2009 étant possibles dans un certain nombre de cellules aviaires (attachement et pénétration du virus dans la cellule puis libération de l'ARN viral), on ne peut exclure, dans ces cellules, l'éventualité d'échanges de gènes avec des virus isolés d'espèces aviaires mais appartenant à des lignées porcines ou humaines, et ciblant les mêmes cellules. En effet, l'existence de virus isolés d'oiseaux (dinde et canard sauvage) présentant respectivement un génome complet d'origine porcine ou humaine a déjà été rapportée (Massin et al., sous presse). Cependant, de tels virus ont été rarement décrits chez les espèces aviaires. De plus, les bases moléculaires pour la génération de virus réassortants chez les oiseaux étant encore peu connues, il serait très hasardeux de formuler des prédictions quant aux possibilités d'émergence de réassortants constitués de gènes d'origines différentes chez les volailles.*
- *Au regard des éléments actuellement disponibles, les Gecu « IA » et « IP » considèrent qu'à ce jour le risque de co-infection de volailles par un virus influenza strictement aviaire et le virus A (H1N1) 2009 peut être considéré comme « quasi-nul » et que le risque de réassortiment de ces virus au sein d'une même cellule peut être estimé compris entre « nul » et « quasi-nul ». Néanmoins, il n'est pas possible d'exclure, notamment chez la dinde, la possibilité d'émergence d'un nouveau virus réassortant résultant d'une co-infection des mêmes cellules par le virus A (H1N1) 2009 et un virus aviaire d'origine porcine, ni de qualifier le risque associé.*

d) « Ces différents risques varient-ils en fonction de l'espèce considérée ? »

Compte tenu des éléments développés ci dessus, le risque pour le canard semblerait nul tant que les virus A (H1N1) 2009 conservent une affinité marquée pour les AS $\alpha 2,6$.

Le risque est inconnu pour les espèces de volailles mineures (perdrix et faisan d'élevage, pintade, autruche, pigeon) n'ayant pas encore fait l'objet d'essais de reproduction expérimentale.

Pour la dinde et le poulet, les différences dans les risques estimés sont discutés ci-avant.

*Il sera pertinent toutefois de **réévaluer ces risques à la lumière de toute nouvelle information virologique, expérimentale ou épidémiologique.***

2°/ Protection d'une contamination des élevages de volailles par le virus A (H1 N1) 2009

- a) « L'objectif de prévenir la contamination des élevages de volailles est-il justifié par rapport au risque vis-à-vis de la santé publique ? Cet objectif doit-il concerner tous les élevages de volailles ou seules certaines espèces ? »
- *Au regard des données expérimentales disponibles et comme présenté au point 1°/b) du présent avis, le risque de contamination humaine à partir des espèces de volailles (mentionnées en 1°/a et 1°/b) infectées par le virus A (H1N1) 2009, peut être considéré comme « nul » à « quasi-nul ».*
 - *Toutefois, du fait de la discordance entre les données de terrain, provenant de la situation chilienne et canadienne, et les données issues des infections expérimentales, les Gecu « IA » et « IP » considèrent comme pertinent l'objectif de prévention de la contamination des élevages de volailles, tout particulièrement pour les dindes et les cailles.*
- b) « Au vu des réponses précédentes, est-il pertinent de recommander aux éleveurs et professionnels de la filière qui présenteraient des signes cliniques correspondant à la définition d'un cas possible [d'infection par le virus A (H1N1) 2009] selon l'InVS d'éviter tout contact avec les volailles (ou seulement avec certaines espèces de volailles) ? Le port d'un masque chirurgical peut-il être une mesure efficace pour prévenir dans ce cadre la contamination des animaux à partir de l'homme ? Y aurait-il d'autres mesures de biosécurité spécifiques à conseiller dans les élevages de volailles, de façon générale, et plus particulièrement lorsque l'éleveur présente des signes cliniques correspondant à un cas possible [d'infection par le virus A (H1N1) 2009] ? »
- *Comme indiqué dans l'avis de l'Afssa 2009-SA-0230 et détaillé ci dessus en 1°/c, du fait de la réceptivité de certaines espèces de volailles aux virus influenza humains et porcins, notamment des dindes et des cailles, les Gecu « IA » et « IP » considèrent comme nécessaire le renforcement de l'application des mesures de biosécurité générales dans les élevages de ces espèces en France.*
 - *Concernant les mesures spécifiques à mettre en place dans ces élevages au regard du risque posé par le virus A (H1N1) 2009, elles devraient être semblables à celles qui sont proposées pour les élevages porcins dans l'avis de l'Afssa 2009-SA-0230 et concerner notamment les personnels suspects d'être infectés par ce virus, en limitant leur contact avec les animaux de l'élevage, et, si ce contact s'avérait nécessaire, en leur recommandant le port de masques, de tenues adaptés et de gants.*
 - *Pour les élevages mixtes, où coexistent porcs et volailles d'espèces particulièrement sensibles ou réceptives (dindes et cailles notamment), les membres des Gecu « IA » et « IP » rappellent l'importance de séparer les personnels et les matériels dédiés à chaque espèce dans ces élevages, afin de réaliser des unités épidémiologiques distinctes et indépendantes, et d'éviter ainsi une éventuelle circulation virale d'un bâtiment d'élevage à l'autre.*
- c) « La vaccination vis-à-vis du nouveau virus pour les personnes en contact avec les volailles (éleveurs, vétérinaires, salariés d'élevage) doit-elle être un objectif prioritaire dès la mise à disposition des vaccins en France ? »
- *Les arguments épidémiologiques présentés par l'Afssa dans l'avis 2009-SA-0230 concernant l'opportunité de vaccination des personnels de l'élevage porcin en France étaient :*
 - *« de limiter l'exposition des élevages au virus A (H1N1) 2009 qui circule désormais de façon pandémique, afin d'éviter la co-infection par ce virus et*

- par des VIP enzootiques en circulation dans la population porcine, phénomène propice aux réassortiments ;
- protéger les populations humaines contre un retour éventuel de ce virus après passage au porc, passage qui pourrait s'accompagner d'éventuelles modifications des caractéristiques de pathogénicité. »
 - *Les résultats des études expérimentales discutées dans le présent avis tendent à montrer que le virus A (H1N1) 2009 est mal adapté aux espèces de volailles qui ont fait l'objet d'études, n'est pas transmis de façon efficace entre ces animaux et que pour ces espèces le risque de co-infection est « nul » à « quasi-nul ».*
 - *Par ailleurs, le risque de transmission du virus A (H1N1) 2009 de volailles infectées (appartenant aux espèces étudiées) à l'homme a été évalué comme « nul » à « quasi-nul » au point 1° b).*
 - *Les Gecu « IA » et « IP » considèrent donc comme **non pertinent** l'objectif de vaccination **prioritaire** de ces personnes au regard du risque constitué par le virus A (H1N1) 2009 chez les espèces de volailles étudiées, comme pour les autres espèces de volailles.*
Ainsi, ces personnes pourraient être vaccinées au même titre que le reste de la population générale, selon les recommandations sur les modalités d'utilisation des vaccins pandémiques contre le virus A (H1N1) 2009 du Haut conseil de la santé publique.

3°/ Mesures de surveillance

- a) « Au vu du cas chilien, une surveillance particulière dans les élevages de volailles (ou de certaines espèces de volailles) est-elle justifiée ? »

Comme indiqué dans l'avis de l'Afssa 2009-SA-0229, une surveillance clinique devrait s'appliquer aux élevages de dindes et de cailles, qui seraient notamment mitoyens d'un foyer porcin ou en lien avec une suspicion d'infection humaine par le virus A (H1N1) 2009, compte tenu de la sensibilité ou réceptivité de ces espèces avicoles (Andral et al., 1984 ; Hinshaw et al., 1983 ; Jestin V., données du LNR influenza aviaire, communication personnelle, septembre 2009 ; Swayne, 2009). Toute manifestation clinique évocatrice, et en particulier une chute de ponte dans les troupeaux de reproducteurs (Afssa, 2008), devrait donc conduire à des prélèvements pour analyses virologiques.

- b) « Les modalités de surveillance doivent-elles prendre en compte le facteur épidémiologique (à savoir, la présence d'un cas humain [d'infection par le virus A (H1N1) 2009] en lien avec l'élevage de volailles), comme cela est proposé pour la surveillance des élevages de porcins ? »

- *Les Gecu « IA » et « IP » considèrent comme pertinent de poursuivre l'application des modalités de surveillance des virus influenza chez les espèces aviaires telles que déjà mises en place en France.*
- *Lors de confirmation d'une infection chez une personne travaillant au contact des volailles par le virus A (H1N1) 2009, les membres des Gecu recommandent également:*
 - *de procéder à la surveillance clinique des affections respiratoires des volailles et des chutes de ponte, et ce quelle que soit l'espèce considérée ;*
 - *en cas de suspicion d'infection des volailles par ce virus, d'analyser les échantillons provenant de cet élevage afin de confirmer ou d'infirmer la présence de virus influenza, puis du virus A (H1N1) 2009, en recourant au réseau de laboratoires agréés déjà en place pour l'influenza aviaire et au LNR influenza aviaire ;*

- en cas de confirmation de l'infection(s) des volailles par le(s) au virus A (H1N1) 2009, la recommandation indiquée au paragraphe 4a s'applique.

4°/ Mesures de lutte en cas de découverte de [virus A (H1N1) 2009] chez les volailles

- a) « Quelles seraient les mesures à préconiser en cas de détection de [virus A (H1N1) 2009] en élevage de volailles ? Ces mesures doivent-elles dépendre de l'espèce considérée ? »
- Les membres des Gecu « IA » et « IP » recommandent que, dans le cadre de l'application de bonnes pratiques d'élevage, la sortie des volailles du foyer vers d'autres élevages soit suspendue pendant la période d'expression des symptômes grippaux (chute de ponte et/ou signes respiratoires) et pendant sept jours après la fin de ces symptômes. La sortie pourrait cependant être rendue possible avant la reprise complète de la ponte, dès que deux contrôles virologiques successifs par RT PCR ne permettent plus de détecter la présence de virus.
- b) « Quelles seraient les mesures préventives à recommander aux personnes les plus exposées professionnellement (éleveurs, vétérinaires, techniciens, salariés d'élevages) ayant été ou se trouvant être exposées à un contact avec des animaux susceptibles d'être infectés par le virus [A (H1N1) 2009] en cas de foyer dans un élevage ? »
- Les mesures préventives à considérer pour les personnes les plus exposées professionnellement en cas de foyer de virus A (H1N1) 2009 dans un élevage de volailles sont de nature sanitaire et médicale.
 - **Mesures sanitaires :** les mesures classiques de bonnes pratiques d'hygiène en élevage doivent être recommandées (port de masques adaptés et de tenues spécifiques à l'élevage, utilisation de gants et séparation des personnels et des matériels utilisés pour les élevages mixtes).
 - **Mesures de prophylaxie médicale :** les mêmes arguments et conclusions que ceux évoqués au point 2°c) du présent avis s'appliquent. »

Tels sont les éléments d'analyse que l'Afssa est en mesure de fournir concernant la pertinence de diverses mesures à mettre en œuvre dans les élevages de volailles au regard de l'épidémie de grippe humaine à virus A (H1N1) 2009.

Le Directeur général de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Marc MORTUREUX

Mots clés : influenza, volailles, dindes, cailles, virus A (H1N1) 2009, surveillance, transmission, infections expérimentales

ANNEXE
Principales références bibliographiques

- Afssa (2008).** Rapport sur l'influenza aviaire hautement pathogène à virus H5N1 d'origine asiatique. Février 2008, 190 pp.
- Andral B., Lorant J.M., Fontaine M., Toquin D. (1984)** Infections à myxovirus et chutes de ponte chez des dindes reproductrices- 2- infections par le virus influenza H1 sw N1 swine. Rec. Méd. Vét., 160: 111-117.
- Baum L.G., Paulson J.C. (1990)** Sialyloligosaccharides of the respiratory epithelium in the selection of human influenza virus receptor specificity. Acta Histochemica Supplementband, 40: 35–38.
- Guo C.T., Takahashi N., Yagi H., Kato K., Takahashi T., Yi S.Q., Chen Y., Ito T., Otsuki K., Kida H., Kawaoka Y., Hidari K.I.P.J., Miyamoto D., Suzuki T., Yasuo Suzuki Y. (2007)** The quail and chicken intestine have sialyl-galactose sugar chains responsible for the binding of influenza A viruses to human type receptors. Glycobiology, 17(7): 713-24.
- Hinschaw V.S., Webster R.G., Bean W.J., Downie J., Senne D.A. (1983)** Swine influenza like viruses in turkeys : potential source of virus for humans? Science, 220: 206-208.
- Ito T., Suzuki Y., Suzuki T., Takada A., Horimoto T., Wells K., Kida H., Otsuki K., Kiso M., Ishida H., Kawaoka Y. (2000)** Recognition of N-glycolylneuraminic acid linked to galactose by the α 2,3 linkage is associated with intestinal replication of influenza A virus in ducks. Journal of Virology, 73: 9300–9305.
- Lange E., Kalthoff D., Blohm U., Teifke J.P., Breithaupt A., Maresch C., Starick E., Fereidouni S., Hoffmann B., Mettenleiter T.C., Beer M., Vahlenkamp T.W. (2009)** Pathogenesis and transmission of the novel swine-origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. Journal of General Virology, 90: 2119-2123.
- Liu Y., Han C., Wang X., Lin J., Ma M., Shu Y., Zhou J., Yang H., Liang Q., Guo C., Zhu J., Wei H., Zhao J., Ma Z., Pan J. (2009)** Influenza A virus receptors in the respiratory and intestinal tracts of pigeons. Avian Pathology, 38(4): 263-266.
- Maines T.R., Jayaraman A., Belser J.A., Wadford D.A., Pappas C., Zen H., Gustin K.M., Pearce M.B., Viswanathan K., Shriver Z.H., Raman R., Cox N.J., Katz J.M., Tumpey T.M. (2009)** Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. Science, 325: 484-487.
- Massin P., Kuntz-Simon G., Barbezange C., Deblanc C., Oger A., Marquet-Blouin E., Bougeard S., van der Werf S., Jestin V.** Temperature sensitivity on growth and/or replication of H1N1, H1N2 and H3N2 influenza A viruses isolated from pigs and birds in mammalian cells. Veterinary Microbiology, sous presse.
- Matrosovich M.N., Klenk H.D., Kawaoka Y. (2006)** Receptor specificity, host-range and pathogenicity of influenza viruses. In: Kawaoka Y, editor. Influenza virology: current topics. England: Causer Academic Press; 2006. p. 95–114.
- Pasick J. (2009)** H1N1 in swines. OFFLU meeting, Paris, 15-16 september 2009.
- Pillai S.P.S., Pantin-Jackwood M., Jadhao S.J., Suarez D.L., Wang L., Yassine H.M., Saif Y.M., Lee C.-W. (2009)** Pathobiology of triple reassortant H3N2 influenza viruses in breeder turkeys and its implication for vaccine studies in turkeys. Vaccine, 27: 819-824.

Russell C ., Hanna A., Barrass L., Matrosovich M., Núñez A., Brown I. H., Choudhury B., Banks J. *Experimental Infection of Turkeys with Pandemic (H1N1) 2009 Virus (A/H1N1/09v).* *Journal of Virology*, sous presse.

Subbarao E.K., London W., Murph, B.R. (1993) *A single amino acid in the PB2 714 gene of influenza A virus is a determinant of host range.* *Journal of Virology*, 67 (715): 1761-1764.

Suzuki Y., Ito T., Suzuki T., Holland R.E., Chambers T.M., Kiso M., Ishida H., Kawaoka Y. (2000) *Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses.* *Journal of Virology*, 74: 11825–11831.

Swayne D. (2009) *Experimental infection of poultry with the pandemic H1N1/2009.* Oral communication annual meeting of the National reference laboratories for avian influenza and Newcastle disease, Pulawy Poland 3-4 juin 2009 ; OFFLU meeting, Paris, 15-16 september 2009;

Terregino C., De Nardi R., Nisi R., Cilloni F., Salviato A., Fasolato M., Capua I. (2009) *Resistance of turkeys to experimental infection with an early 2009 Italian human influenza A(H1N1)v virus isolate.* *Eurosurveillance*, 14(41), pii=19360.

Yassine H. M., Al-Natour M. Q., Lee C-W. and Saif Y. (2007) *Interspecies and intraspecies transmission of triple reassortant H3N2 influenza A viruses.* *Virology Journal*, 4: 129.