

## AVIS

### **relatif à l'actualisation de la conduite à tenir lors d'une exposition à des volailles ou d'autres oiseaux atteints d'influenza aviaire à virus hautement pathogène et à risque établi de transmission humaine sur le territoire national**

21 décembre 2017 et 22 juin 2018

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 16 octobre 2017 une saisine conjointe de la Direction générale de la santé (DGS) et de la Direction générale de l'Alimentation (DGAI) relative à l'actualisation de l'avis de 2006 sur la conduite à tenir lors d'une exposition à des volailles ou d'autres oiseaux atteints d'influenza aviaire à virus hautement pathogène et à risque établi de transmission humaine sur le territoire national.

Depuis octobre 2016, l'Asie connaît une vague importante de cas d'influenza aviaire hautement pathogène A(H7N9) au sein de sa filière avicole. Ce virus a un potentiel zoonotique et parallèlement au nombre de foyers en élevage, le nombre de cas humains touchés par ce virus est significatif, notamment parmi les personnes exposées très étroitement aux volailles contaminées. Une autre souche d'influenza aviaire à potentiel zoonotique, A(H5N6), circule également au sein de la filière avicole en Asie.

En raison de la possible introduction sur le territoire européen d'une des souches zoonotiques dès l'automne prochain, une mise à jour des mesures de prévention des risques professionnels concernant les travailleurs susceptibles d'être en contact avec des volailles ou d'autres oiseaux et notamment des agents de l'Office national de la Chasse et de la Faune sauvage (ONCFS) et des Fédération départementales des chasseurs (FDC) est nécessaire.

#### **Ce document remplace les précédents avis du HCSP :**

- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF) du 23 juin 2006 relatif à la conduite à tenir lors d'une exposition à des volailles ou d'autres oiseaux atteints d'influenza aviaire à virus hautement pathogène et à risque établi de transmission humaine sur le territoire national [1] ;
- Avis du HCSP du 25 avril 2013 relatif à la prise en charge des patients suspects d'infections dues aux virus influenzae aviaires A(H7N9) ou A(H5N1) [2].

#### **Objectifs des mesures recommandées dans cet avis :**

- prévenir et détecter toute transmission à l'homme d'un virus influenza aviaire ;
- prévenir et détecter le plus précocement possible des cas humains et l'installation d'une chaîne de transmission du virus en présence d'une épizootie d'influenza aviaire en élevage ou d'une suspicion sur le territoire national, avec d'éventuels cas humains ;
- détecter, contenir et éradiquer les éventuels foyers de cas groupés et bloquer la chaîne de transmission en présence d'une épizootie à virus influenza aviaire en élevage ou d'une suspicion sur le territoire national, avec d'éventuels cas humains et transmission interhumaine.

Le HCSP a pris en considération les éléments suivants :

## 1 - Epidémiologie de l'influenza aviaire chez les volailles

L'influenza aviaire est une maladie avant tout animale, infectieuse, très contagieuse, causée par des virus Influenza de type A, qui peuvent infecter de très nombreuses espèces d'oiseaux domestiques et sauvages.

Selon leurs caractéristiques de virulence, les virus influenza aviaire (IA) sont classés en deux catégories : les virus faiblement pathogènes (FP) et les virus hautement pathogènes (HP). Alors qu'il existe de nombreux sous-types H de virus FP, les virus HP appartiennent essentiellement aux sous-types H5 ou H7. Lorsqu'une infection à virus HP survient chez une espèce sensible, la maladie est appelée « peste aviaire »; par abus de langage elle est parfois dénommée « grippe » aviaire, un terme qui doit être réservé à la maladie humaine. Sous sa forme HP, la peste aviaire peut entraîner une mortalité très élevée chez les volailles, sa rapidité de propagation pouvant induire des pertes économiques directes et indirectes considérables.

Des variétés de sous-types de virus IA FP circulent chez les oiseaux sauvages et peuvent être disséminés lors des migrations. Elles font l'objet d'une attention particulière lors de leur introduction dans les élevages d'oiseaux domestiques et d'une notification pour les virus de sous-types H5 et H7 qui ont la capacité à évoluer en virus HP. Selon le dernier rapport de l'OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale) concernant les foyers à virus IA dans les élevages [3], alors qu'aucun foyer à virus IA n'a été notifié récemment dans les Amériques ou au Moyen-Orient, des virus H5 de différents sous-types (H5N1, H5N2, H5N6, H5N8) ainsi que des virus H7N9 circulent dans différents pays de la région Asie-Pacifique et des virus H5N1 et H5N8 circulent dans différents pays d'Afrique. En Europe, différents pays ont fait état de foyers d'infection à virus IA de sous-type H5N5 ou H5N8.

Les virus IA FP de sous-type H9N2, détectés pour la première fois en Chine en 1992, ont diffusé largement dans les années 2000. Ils représentent actuellement le sous-type de virus IA FP le plus commun dans les élevages de volailles en Asie, le sous-continent Indien, au Moyen-Orient et en Afrique du Nord. Ils ont été plus rarement rapportés en Europe. Ces virus H9N2 font fréquemment l'objet de réassortiments. En dépit du potentiel zoonotique avéré de certains virus H9N2, ils ne font pas partie de la liste des virus IA notifiables et, de ce fait, leur distribution et leur prévalence chez les oiseaux sauvages ou domestiques sont mal définies [4].

Certains virus IA actuellement absents en Europe mais circulant en Asie chez les oiseaux peuvent infecter les mammifères et l'Homme par contact direct avec des oiseaux infectés, leur cadavre, leurs produits (déjections, plumes ...) ou des environnements très fortement contaminés.

La situation épidémiologique chez les volailles est détaillée ci-dessous pour les virus IA FP ou HP de sous-type H5 ou H7 dont le potentiel zoonotique est avéré ou qui en sont dérivés (i.e. H5N8).

L'épidémiologie récente des virus IA peut se résumer de la façon suivante :

### Les virus H5N1

- L'épizootie à IA H5N1 se poursuit depuis 2003. Les zones touchées demeurent l'Asie, et quelques pays d'Afrique.  
[http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/2017\\_10\\_30\\_tableH5N1.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2017_10_30_tableH5N1.pdf?ua=1).
- Si l'Egypte et l'Indonésie sont particulièrement touchées, le Cambodge a récemment déclaré début décembre 2017 un foyer sur des volailles domestiques, témoignant d'une circulation persistante du virus A/goose/Guangdong/1/1996 (H5N1) (Gs/Gd/1/96) au sein des populations de volailles domestiques en Asie.  
<http://healthmap.org/promed/p/184>.
- Au cours des deux dernières décennies, la lignée H5N1 Gs/Gd/1/96 s'est diversifiée en de multiples sous-lignées et a connu de fréquents réassortiments qui ont entraîné des

altérations génétiques majeures du virus, tout en conservant généralement le sous-type initial de neuraminidase N1.

- Au cours de la période 2013-2015, une sous-lignée d'IA HP H5N1, dénommée clade 2.3.4.4, détectée pour la première fois en Chine en 2008, s'est répandue de manière explosive chez des oiseaux dans la majeure partie du monde. Cette sous-lignée de virus a connu de multiples réassortiments aboutissant à des virus IAHP H5 chez lesquels la neuraminidase N1 a été remplacée par d'autres sous-types, dont N2, N3, N5, N6 et N8, générant de multiples virus dénommés H5Nx, c'est à dire des virus H5 du clade 2.3.4.4 incluant une neuraminidase autre que N1.

### Les virus H5Nx (H5N6, H5N8)

- Au cours de la période 2013-2015, ces virus H5Nx ont diffusé de manière panzootique à partir de la Chine, les virus H5N6 étant prédominants en Asie, tandis que les virus H5N8 se répandaient sous différentes sous-lignées vers l'ouest en Europe et vers l'est en Amérique du Nord. En Amérique du Nord, ce virus H5N8 s'est réassorti en virus H5N1 et H5N2, qui ont diffusé début 2015 dans 21 états des États-Unis d'Amérique entraînant la destruction de plus de 50 millions de volailles et la perte de 5 milliards de dollars. Environ six mois après, ces virus disparaissaient d'Amérique du Nord et rétrocédaient considérablement en Europe. En revanche, en Chine méridionale, le virus H5N6 avait si largement diffusé dans les populations de canards qu'il avait remplacé le virus H5N1 pour devenir le virus dominant (<https://www.plateforme-esa.fr/article/les-virus-influenza-aviaire-h5nx-et-leurs-evolutions-au-cours-des-dernieres-panzooties> ).
- Les épizooties européennes d'IA H5N8 associées au clade 2.3.4.4 au sein de l'avifaune sauvage et des troupeaux d'oiseaux domestiques constituent une parfaite illustration des allers-retours de ces virus entre les populations sauvages et domestiques. Ce virus H5N8 est un lointain descendant du virus A/goose/Guangdong/1/1996/H5N1 identifié initialement en Chine et qui est responsable depuis 2003 de nombreuses épizooties chez les oiseaux domestiques et sauvages et de quelques milliers de cas humains [5]. L'ancêtre commun des virus H5N8 isolés en Europe en 2016-2017 a été identifié pour la première fois au sein de troupeaux de volailles domestiques en Corée du Sud en janvier 2014. Il s'est propagé au sein de l'avifaune sauvage aquacole migratrice et a rapidement diffusé en Asie puis en Europe au cours des années 2014-2015 [5] ; il a été à l'origine de quelques cas dans des poulaillers de galliformes et plus rarement au sein des populations domestiques et sauvages d'oies et de canards, plus résistantes à ces virus IA HP.
- En juin 2016, ce virus H5N8 a été identifié autour du lac Touva au sud de la Sibérie, où il a été responsable d'une mortalité importante dans les populations de palmipèdes sauvages, signant vraisemblablement un changement de la pathogénicité du virus pour les palmipèdes [6]. La séquence complète de cette souche H5N8 sibérienne isolée en juin 2016 a révélé de nombreux réassortiments avec d'autres virus influenza de volailles [7, 8] probablement à l'origine de la modification de son pouvoir pathogène pour les palmipèdes. Ce virus a été à l'origine de l'épizootie au sein de l'avifaune sauvage et domestique du nord de l'Europe de l'automne 2016 au printemps 2017, alors qu'un autre réassortant a atteint les oiseaux au sud de l'Europe au cours de la même période [9, 10].
- L'émergence de cette nouvelle souche dotée d'un pouvoir pathogène accru pour les palmipèdes et de nombreuses espèces d'oiseaux dans une région de forte densité d'une population réceptive (volailles à foie gras) a rendu possible (i) la large dissémination de ce virus au sein des populations d'oiseaux sauvages et domestiques et (ii) de multiples réassortiments avec des souches de virus IA FP circulant au sein des populations de palmipèdes sauvages et domestiques de ces régions.

- Ce virus circule toujours au Nord de l'Europe et a été à l'origine de plus de 30 cas chez les volailles domestiques dans le nord de l'Italie depuis le mois de juin 2017 (<https://science.vla.gov.uk/flu-lab-net/>).
- L'analyse génomique des virus IA H5N8 isolés au cours de ces dernières années est en faveur de propriétés caractéristiques des virus aviaires, même s'ils présentent 3 mutations caractéristiques des virus humains et que la proportion de virus isolés lors de l'épisode de 2014 présentant ces 3 mutations est en augmentation par rapport aux épisodes précédents associés à ces mêmes virus [11]. Cette analyse génétique récente portant sur 326 génomes complets souligne l'importance de la surveillance de l'évolution de ces virus afin de déterminer au plus tôt leur possible évolution vers un pouvoir pathogène accru pour l'homme.
- Plus récemment (décembre 2017) un réassortant H5N6 de ce virus portant la neuraminidase N6 d'un virus faiblement pathogène a été détecté lors de l'infection d'un troupeau de canards domestiques aux Pays Bas. Ce virus fortement apparenté à H5N8 est non zoonotique et très différent du H5N6 à potentiel zoonotique avéré qui circule depuis 2016 en Corée du Sud et prédomine en Asie.

### **Les virus H7N9 :**

- Le virus IA H7N9, initialement FP pour les volailles et néanmoins zoonotique, a émergé en 2013 en Chine. Il a été responsable de cas humains, notamment chez des personnes ayant fréquenté des marchés aux volailles vivantes dans les grandes agglomérations chinoises [12]. Ce virus a, dans un premier temps, été signalé épisodiquement dans la faune sauvage [13, 14]. En février 2017, un premier cas humain avec une souche HP pour les volailles a été signalé dans la province chinoise de Guangdong [15] et a rapidement diffusé dans d'autres provinces, chez l'homme comme chez les volailles domestiques, en milieu urbain comme dans les zones rurales. L'analyse génétique de ce virus H7N9 FP devenu HP montre que la mutation est intervenue en mai 2016 [15]. Sa diffusion vers les zones rurales de différentes provinces chinoises laisse craindre une transmission à l'avifaune sauvage migratrice et le risque subséquent d'importation en Europe par les oiseaux migrants. Les cas humains d'IA H7N9 restent à ce jour circonscrits à la Chine.

La circulation et le réassortiment permanent de virus influenza au sein des populations d'oiseaux pourraient à terme favoriser l'émergence de souches zoonotiques, même si le passage direct des virus des oiseaux à l'homme reste un phénomène rare du fait de l'absence de récepteurs bronchiques pour les virus IA chez l'homme. Toutefois, des virus IA réassortants (H7N9, H10N8 et H5N6) ont occasionnellement infecté l'homme ou d'autres mammifères au cours de ces 5 dernières années en Chine.

### **Rôle des réservoirs porcins**

Les porcs qui sont réceptifs aux virus influenza porcins, humains et aviaires constituent un réservoir potentiel de réassortiments susceptible d'être à l'origine de l'émergence d'un virus pandémique [16]. A ce titre, les systèmes d'élevage traditionnels (basse-cour), très répandus en Asie, facilitent les échanges entre différentes espèces d'oiseaux et de mammifères et représentent un foyer potentiel d'émergence de nouveaux réassortants et de virus à potentiel pandémique.

### **Actualisation des données épidémiologiques**

Des mises à jour régulières sont accessibles sur les sites Internet des institutions suivantes :

- Santé publique France : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-aviaire>

- eCDC : <https://ecdc.europa.eu/en/avian-influenza-humans>
- CDC : <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/index.htm>
- OMS : [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/)
- OIE : <http://www.oie.int/fr/sante-animale-dans-le-monde/portail-web-sur-linfluenza-aviaire/>
- la plateforme ESA <https://plateforme-esa.fr/pestes-aviaires-veille-sanitaire-internationale>

## 2 - Situation épidémiologique de la grippe aviaire chez l'Homme (au 7 septembre 2017)

### 2.1 Situation épidémiologique dans le monde

Treize virus IA se sont montrés capables de franchir la barrière d'espèce et d'infecter l'Homme à ce jour, avec un nombre de cas confirmés variable selon le sous-type viral. Parmi eux, les virus H5N1 HP (lignée Gs/Gd/1/96), H7N9 FP et H7N9 HP sont à l'origine du plus grand nombre de cas (859, 1535 et 27 respectivement, en date du 7 septembre 2017) (cf. Tableau 1). Vingt-neuf pays répartis sur 6 continents ont déclaré des cas de grippe aviaire (autochtones ou importés) depuis 1958 [17]. Pour la majorité d'entre eux, l'exposition a eu lieu en Chine, en Asie du sud-est et en Egypte. Aucun cas de grippe humaine à virus IA n'a été déclaré en France à ce jour.

Les cas de grippe aviaire sont généralement primaires, suite à une exposition à des oiseaux infectés ou un environnement contaminé, notamment dans le cadre de marchés aux volailles vivantes [17]. Des cas de transmission interhumaine ont été toutefois observés pour les virus H5N1, H7N9 et H7N7 HP. Ces événements sont rares, à l'origine de clusters de petite taille et généralement limités à une transmission entre un cas primaire et un membre de son entourage ou un personnel soignant. A l'heure actuelle, aucun virus aviaire n'est capable d'initier une transmission interhumaine soutenue. Néanmoins, les capacités élevées de mutation et de réassortiment des virus IA n'excluent pas l'émergence d'un virus capable d'être transmis efficacement d'homme à homme, ce qui pourrait être à l'origine d'une nouvelle pandémie.

Quatre sous-types de virus aviaires présentent des caractéristiques épidémiologiques qui justifient une vigilance accrue : H5N1 HP, H5N6 HP et H7N9 HP et FP.

Depuis sa réémergence en 2003, **le virus H5N1 HP** de la lignée Gs/Gd/1/96 a causé 860 cas humains virologiquement confirmés (OMS, le 27/09/2017) dans le monde, dont 359 en Egypte, où le virus est devenu enzootique ces dernières années (cf. Tableau 1). Il circule principalement en Asie du Sud-Est, en Egypte et en Afrique [18]. Après l'Egypte, l'Indonésie est le deuxième pays qui déclare le plus de cas humains dus à cet agent [18]. Les oiseaux migrateurs ont joué un rôle prépondérant dans la dispersion géographique du virus, ainsi que les déplacements humains et le commerce international, légal ou illégal, d'oiseaux et de produits d'origine aviaire [19]. Le virus H5N1 HP ne semble pas avoir évolué en termes de virulence (53% de létalité) et de transmissibilité à l'homme depuis 2003. Les cas de transmission interhumaine sont rares et celle-ci nécessite un contact étroit ou prolongé avec une personne infectée [19].

**Le virus H5N6 HP** a émergé en Chine en 2013 à la suite d'événements de réassortiments impliquant le gène de la neuraminidase dans le génome du sous-type H5N1 lignée Gs/Gd/1/96, à l'origine de l'émergence de plusieurs nouveaux sous-types (H5N5, H5N6, H5N8, H5N9). Ce sous-type est HP pour les volailles et a été à l'origine de 17 cas humains au 7 septembre 2017, dont 12 décès [17] (cf. Tableau 1). Il est devenu rapidement enzootique en Chine, au Laos et au Vietnam et a causé d'importantes épizooties en République de Corée et au Japon puis aux Philippines depuis 2016. Pour ce virus H5N6 à potentiel zoonotique qui circule en Corée du Sud et en Chine, une enquête récente menée sur 4633 personnes membres d'équipes de ramassage de volailles, dont 25 avaient présenté un syndrome respiratoire, aucune n'a été testée positive pour l'infection à H5N6. Il est donc vraisemblable que le potentiel zoonotique de ce virus, s'il est démontré, est néanmoins modéré [20].

Ce virus diffère de celui du même sous-type A(H5N6) qui a causé une épizootie en Grèce en 2017 et qui n'est pas transmissible à l'homme.

**Les virus H7N9 FP** pour les poulets ont émergé en Chine en 2013 à la suite de réassortiments entre plusieurs virus aviaires (dont H9N2, un autre sous-type à potentiel zoonotique). Ils touchent principalement les poulets (les palmipèdes semblent peu sensibles à l'infection). Depuis, cinq vagues hivernales se sont succédées, caractérisées par une transmission efficace à l'homme. Les facteurs de risque associés à l'infection sont un contact étroit avec des volailles vivantes ou mortes et la fréquentation de marchés aux volailles vivantes). De rares cas de transmission interhumaine et une dispersion géographique croissante en Chine ont été observés [21]. En quatre ans, le virus H7N9 FP a causé deux fois plus de cas humains que le virus H5N1 depuis sa réémergence en 2003. Depuis 2013 et en date du 7 septembre 2017, 1535 cas humains virologiquement confirmés ont été notifiés à l'OMS (source : ECDC, Tableau 1). Tous les cas humains se sont produits suite à une exposition en Chine, y compris les 3 cas détectés en dehors de Chine (2 au Canada et 1 en Malaisie) [21].

La cinquième vague épidémique a débuté plus précocement (octobre 2016) et s'est poursuivie plus tardivement dans l'été que les précédentes. Il s'agit de la vague la plus importante en nombre de cas humains depuis 2013 (763 cas au 07/09/2017) et est caractérisée par une dispersion géographique en Chine sans précédent, avec de nombreuses provinces nouvellement touchées (exemples : Mongolie intérieure, Tibet, Sichuan, etc.).

**Un nouveau virus H7N9 HP** pour le poulet et dérivé des virus H7N9 FP circulants a émergé en décembre 2016 dans la province de Guangdong en Chine [22]. Sa propagation géographique reste limitée pour le moment, mais 27 cas humains infectés par ce virus H7N9 HP ont déjà été détectés en Chine continentale et à Taiwan (ECDC, 07/09/2017). A ce jour, ni la virulence ni la transmissibilité chez l'homme de ce nouveau virus HP ne semblent différentes de celles du virus FP (ECDC, 07/09/2017).

**Les virus H7N9 FP et HP** sont à l'origine de 568 décès à ce jour (létalité de 36%). En raison de leur incapacité à initier une transmission interhumaine soutenue, le risque de propagation en Europe suite à un cas importé de Chine est actuellement considéré comme faible par l'ECDC [23].

## 2.2 Situation épidémiologique en France

Parmi les 13 virus IA capables d'infecter l'homme cités ci-dessus, seul le virus H5N1 HP de la lignée Gs/Gd/1/96 a été détecté chez des oiseaux ou dans l'environnement sur le territoire français en 2007. D'autres sous-types de virus IA sont régulièrement détectés chez les oiseaux en France, sans qu'aucun cas de transmission à l'homme n'ait été observé à ce jour.

Le sous-type H5N8 HP mentionné ci-dessus a largement circulé en France en 2016-2017, notamment dans le sud-ouest du pays. De même, des cas d'IA dus à un sous-type H5N1 HP d'une lignée distincte de la lignée Gs/Gd.1/96, ainsi qu'une circulation de virus apparentés de sous-types H5N2, H5N3 FP et H5N9 ont été détectés dans des élevages du sud-ouest de la France en 2015 et 2016 [18]. Tous ces virus ne semblent pas capables d'infecter l'homme à l'heure actuelle, bien que cela puisse évoluer à la faveur de mutations.

**Tableau 1** : Synthèse du nombre de cas d'infections humaines à virus IA, par virus, en date du 27/09/2017 chez l'Homme. (Adapté de Widdowson *et al.* [17]. Sources complémentaires : ECDC, OMS, FAO/EMPRES-I, Swayne D, 2017, *Animal Influenza*).

Virus influenza aviaire	Année de première détection	Année de dernière détection	Nombre de cas confirmés	Nombre de décès confirmés	Transmission interhumaine décrite	Pays ayant déclaré des cas humains
A(H7N7) HP	1959	2003	91	1	Oui	Australie, Etats-Unis, Pays-Bas
A(H7N7) FP	1979	2013	5	0	Non	Etats-Unis, Italie, Royaume-Uni
A(H5N1) HP lignée Gs/Gd/1/96	1997	2017	860	454	Oui	Azerbaïdjan, Bangladesh, Cambodge, Canada*, Chine, Djibouti, Egypte, Indonésie, Irak, Laos, Myanmar, Nigéria, Pakistan, Thaïlande, Turquie, Vietnam
A(H9N2) FP	1998	2015	36	1	Non	Bangladesh, Chine, Egypte
A(H7N2) FP	2003	2017	7	0	Non	Etats-Unis, Royaume-Uni
A(H7N3) HP	2004	2012	4	0	Non	Canada, Mexique
A(H10N7) FP	2004	2012	4	0	Non	Australie, Egypte
A(H7N3) FP	2006	2006	1	1	Non	Royaume-Uni
A(H6N1) FP	2013	2013	1	0	Non	Taiwan
A(H7N9) FP	2013	2017	1535	568	Oui	Chine, Canada*, Malaisie*, Taiwan*
HP	2017	2017	27			Chine, Taiwan*
A(H10N8) FP	2013	2014	3	2	Non	Chine
A(H5N6) HP	2014	2016	17	12	Non	Chine

\*Cas importés.

HP : Hautement pathogène pour les volailles ; FP : faiblement pathogène pour les volailles.

**Au total, concernant la situation épidémiologique :**

- Un brassage génétique intense se produit depuis plusieurs années au sein des virus IA, ce qui conduit à l'émergence régulière de nouveaux sous-types à potentiel zoonotique.
- A l'heure actuelle, les virus IA capables d'infecter l'homme ne possèdent pas la capacité d'induire une transmission interhumaine soutenue.
- Le virus H5N6 HP s'est propagé rapidement dans le sud, le sud-est et l'est de l'Asie. Il est à l'origine d'un nombre limité de cas humains à ce jour, mais cette faible adaptation à l'homme est susceptible d'évoluer.
- Les virus H7N9 FP et HP sont à l'origine du plus grand nombre de cas de grippe aviaire à ce jour, mais leur manque d'adaptation actuel aux oiseaux sauvages a pour le moment limité leur expansion géographique. Cela peut toutefois changer dans le futur à la faveur d'une évolution génétique. La situation épidémiologique concernant ces virus est particulièrement préoccupante au vu de l'augmentation du nombre de cas humains en Chine et de l'extension géographique rapide de l'épidémie.
- D'autres sous-types aviaires non zoonotiques pourraient également acquérir la capacité d'infecter l'homme à la suite de modifications génétiques.
- Il est donc possible que des épizooties due à un virus IA transmissible à l'homme se produisent en France dans le futur ou que des cas de grippe aviaire soient détectés sur le territoire national, qu'ils soient autochtones ou importés.

**3 - Synthèse sur les cas humains (aspects cliniques et diagnostiques, évolution, traitements)**

Compte-tenu du nombre de cas important concernant les virus H7N9 et H5N1, les études cliniques et épidémiologiques concernent surtout ces deux virus. Les autres sous-types n'ont provoqué que des cas sporadiques (cf. Tableau 1) ne permettant pas de dégager des particularités cliniques. Les personnes de tous âges peuvent être infectées mais la moyenne d'âge semble plus élevée pour H7N9 (62 ans) que pour H5N1 (26 ans) [24]. De même, la présence de comorbidité est plus fréquemment notée avec H7N9 qu'avec H5N1 [25].

**L'incubation** des infections à virus IA est un peu plus longue que celle de la grippe saisonnière. Pour le virus H5N1 la moyenne est de 3,1 jours et pour H7N9 de 3,3 jours [24]. Pour le virus H7N9, 95% des infections se déclarent avant 6,5 jours [26].

**Les formes asymptomatiques** sont difficiles à quantifier. En effet, les études de séroprévalence, utiles pour dépister ces formes silencieuses, sont très hétérogènes et présentent des discordances selon les techniques utilisées, les populations étudiées, les types d'études, la présence ou l'absence de groupe témoin, les réactions croisées et les difficultés à définir une infection récente selon les critères de l'OMS [27]. Pour les virus H9N2, il a été observé une majorité de formes modérées ou asymptomatiques, difficiles à repérer avec le système de surveillance hospitalier chinois [28, 29]. Les virus H5N1 et H7N9 peuvent aussi comporter des formes cliniques bénignes [29, 30, 31] sans que l'on puisse déterminer précisément leur proportion parmi toutes les infections.

**Les formes les plus sévères** sont hospitalisées, ce qui a permis des descriptions cliniques beaucoup plus documentées. La symptomatologie clinique est de survenue brutale. Comme pour tous les virus grippaux, le diagnostic clinique est peu spécifique et n'a qu'une sensibilité de 36% pour le diagnostic de l'infection [32]. Concernant les virus H7N9 et H5N1, le diagnostic clinique repose sur les symptômes résumés dans le Tableau 2 [24, 25, 33, 34].

**Tableau 2 :** Symptomatologie clinique des infections humaines à virus influenza aviaire [d'après 24, 25, 33, 34]

	H5N1 (%)	H7N9 (%)
Fièvre >38°C	65-92	79-90
Toux	54-58	71-90
Myalgies	42	20-44
Odynophagie	8	11-26
Faiblesse	39	36-67
Signes digestifs	4-8	13
Dyspnée	88	12-56

L'Infiltrat pulmonaire radiologique existe dans 88% des cas. Initialement unilatéral, il se bilatéralise rapidement et évolue vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) dans 81% des cas compliqués d'infection à virus H5N1 [34]. Les facteurs de risque de mortalité lors de l'infection par H7N9 sont l'âge supérieur à 60 ans [35], la présence d'une comorbidité associée [25] et la prise d'un traitement antiviral plus de 48h après le début des symptômes [21].

En dehors des symptômes du syndrome grippal, la typologie des autres signes cliniques peut varier selon les virus. Ainsi, la conjonctivite a été décrite surtout en cas d'infection par le sous-type H7N7 avec ou sans syndrome grippal associé [36, 37] et semble plus fréquente chez les virus de sous-type H7 à l'exception de H7N9 [38].

Sur le plan biologique, les patients hospitalisés présentent fréquemment une lymphopénie (88%), une thrombopénie (73%) [34] et plus rarement un syndrome d'activation macrophagique ou une insuffisance rénale tubulaire [34, 39]. Dans les formes nécessitant une hospitalisation, il est parfois rapporté une élévation des enzymes musculaires (CK, ALAT, ASAT et LDH). L'évolution est souvent grevée de surinfection bactérienne à germes multi-résistants aux antibiotiques [39].

Les **taux de létalité** restent difficiles à évaluer, en dehors des infections à sous-types H7N9 et H5N1 pour lesquels le nombre de cas rapportés est conséquent. De plus, ils sont calculés sur les cas hospitalisés virologiquement confirmés, ce qui surestime probablement leur valeur [36]. Avec ces réserves, le taux de létalité de l'infection H5N1 est évalué à 53 % et celui de l'infection à H7N9 à 36 % [40].

## 4 - Aspects virologiques

Ces données se limitent aux virus IA dont le potentiel zoonotique est avéré et pour lesquels la sévérité de l'infection chez l'homme justifie une vigilance particulière.

### 4.1 Origine et caractéristiques des virus

Les virus IA de type A sont tous issus du réservoir des oiseaux aquatiques chez lesquels de multiples sous-types viraux d'une grande diversité génétique circulent. Ces virus font l'objet d'une constante évolution par accumulation de mutations lors de leur réplication ainsi que d'échanges génétiques par réassortiment à la faveur de coinfections.

**Les virus H5N1** de la lignée Gs/Gd/1/96 dérivent leurs 6 segments dits internes d'un virus H9N2 (A/Qa/Hong Kong/G1/97), le segment H5 d'un virus proche du virus A/Goose Guangdong/1/96 et le segment N1 d'un virus proche du virus A/Teal/Hong Kong/W312/97. Leur hémagglutinine (HA) présente un site de clivage multibasique qui leur confère le caractère HP et une capacité de diffusion systémique chez les oiseaux. Chez l'homme, une possibilité de diffusion systémique est également observée avec la présence du virus dans le sang et sa détection dans certains cas en dehors du tractus respiratoire (système nerveux central, intestin, foie, rein et fœtus) [41].

**Les virus H5Nx** (H5N2, H5N5, H5N6, H5N8, H5N9) qui ont émergé récemment dérivent des virus H5N1 de la lignée Gs/Gd/1/96 de clade 2.3.4.4 par réassortiment avec l'acquisition d'une nouvelle neuraminidase d'un autre sous-type. Comme les virus H5N1 dont ils sont dérivés, ils sont HP pour les volailles et présentent un site de clivage multibasique dans leur HA qui leur confère un potentiel de diffusion systémique chez les volailles.

**Les virus H7N9** sont également issus d'évènements de réassortiments. Comme les virus H5N1 de la lignée Gs/Gd/1/96, leurs 6 segments dits internes dérivent d'un virus H9N2 proche du virus A/Brambling/Beijing/16/2012 (H9N2), les segments H7 d'un virus proche de virus de canard A/duck/Zhejiang/12/2011 (H7N3) et le segment N9 d'un virus proche d'un virus de passereaux circulant en Corée, A/wild bird/Korea/A14/2011 (H7N9).

Les virus H7N9 qui ont circulé initialement ne présentent pas de site de clivage multibasique dans leur HA. Faiblement pathogènes pour les volailles ils n'ont pas de capacité de diffusion systémique. De même chez l'homme, en dépit d'une sévérité de l'infection, le virus reste cantonné au niveau du tractus respiratoire. Au cours de leur évolution chez les volailles, les virus H7N9 se sont diversifiés et ont fait l'objet de différents évènements de réassortiment [22]. On distingue ainsi deux lignages majeurs pour l'HA, appelés Yangtze River Delta (YRD) et Pearl River Delta (PRD). Au sein du lignage YRD, des virus ayant acquis un site de clivage multibasique dans leur HA ont émergé, ce qui les rend HP pour les oiseaux et permet leur diffusion systémique chez les oiseaux. Chez l'homme, pour les cas détectés jusqu'à présent, l'acquisition du site de clivage multibasique ne semble pas s'accompagner d'une virulence accrue ni d'un potentiel de diffusion systémique en dehors du tractus respiratoire, même si le virus H7N9 HP présente une affinité augmentée pour les récepteurs aviaire et humain [12].

Les virus H5N1, H5N6 et H7N9, tous responsables de cas d'infection chez l'homme, partagent des gènes internes dérivés de virus H9N2 de la lignée G1 qui sont également responsables de cas d'infection, en général peu sévères, chez l'homme.

### 4.2 Transmission et source d'infection

Les virus IA, FP ou HP, sont excrétés en grande quantité dans les fientes des oiseaux infectés ainsi que dans les sécrétions respiratoires. On les retrouve ainsi dans l'environnement (poussières contaminées par des fientes, plans d'eau, etc.). La transmission à l'homme se fait par inhalation de poussières ou d'aérosols contaminés, ou par contact lors de la manipulation d'oiseaux infectés (plumage, éviscération, etc.). L'exposition dans les élevages ou sur les marchés de volailles vivantes constitue le principal risque d'infection ; l'exposition lors de baignades dans des eaux contaminées a également été documentée comme facteur de risque. Dans quelques rares cas pour lesquels aucun contact avec des volailles infectées ou leurs déjections n'a été documenté, une transmission d'homme à homme est évoquée. Il s'agit de cas

de transmission lors de contacts proches et prolongés dans un contexte familial ou de prise en charge de patients infectés.

#### 4.3 Facteurs de transmission à l'homme

La transmission des virus aviaires à l'homme est multifactorielle. Elle dépend de facteurs intrinsèques au virus, de facteurs liés à l'hôte ainsi que de facteurs extrinsèques démographiques et sociologiques.

La capacité d'un virus IA à infecter l'homme dépend en premier lieu de sa capacité à interagir avec les multiples facteurs de l'hôte nécessaires à sa multiplication. Les principaux déterminants de spécificité d'hôte concernent les fonctions suivantes :

a) interaction de l'HA avec les acides sialiques récepteurs pour l'attachement du virus à la cellule hôte. L'HA des virus IA a une affinité préférentielle pour les acides sialiques en liaison alpha-2,3 (SA2,3) avec le galactose des glycanes, alors que l'HA des virus influenza humains a une affinité préférentielle pour les acides sialiques en liaison alpha-2,6 (SA2,6). Chez l'homme, les cellules épithéliales porteuses du récepteur SA2,6 sont présentes tout au long de l'épithélium de l'arbre respiratoire tandis que celles porteuses des récepteurs SA2,3 sont également présentes au niveau de l'épithélium du tractus respiratoire inférieur (bronchioles et alvéoles pulmonaires) ainsi qu'au niveau de la conjonctive. La spécificité et l'affinité de l'HA pour le récepteur dépendent de la structure du site de fixation au récepteur de l'HA au niveau duquel seuls quelques acides aminés sont déterminants.

b) processus de fusion lors de l'entrée virale. L'HA intervient également dans la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de l'endosome qui permet le relargage du génome viral dans la cellule. Ce processus suppose un changement conformationnel majeur de l'HA qui est déclenché lors de l'abaissement de pH dans l'endosome. Le pH de fusion des virus aviaires (pH>5,5) est généralement plus élevé que le pH de fusion (pH<5,5) des virus humains, ce qui suppose une stabilité accrue de l'HA des virus influenza humains.

c) transcription et réplication du génome viral. Les processus de transcription et de réplication du génome viral se déroulent au sein des ribonucléoprotéines (RNP) composées de chacun des segments d'ARN viral, de la nucléoprotéine (NP) et du complexe polymérase formé des protéines PB1, PB2 et PA. Outre les protéines du complexe polymérase, ces processus requièrent des interactions avec différents facteurs cellulaires. Ainsi l'efficacité de la réplication virale dépend de nombreux déterminants viraux et cellulaires. Un déterminant majeur de la spécificité d'hôte correspond notamment au résidu 627 de la protéine PB2, généralement un glutamate (E) pour les virus aviaires et une lysine (K) pour les virus humains. La seule mutation PB2 E627K détermine la capacité de multiplication des virus aviaires en cellules de mammifères, à 33 °C, ainsi que dans le tractus respiratoire supérieur chez la souris ou le furet. D'autres déterminants qui contribuent à l'efficacité de multiplication des virus aviaires chez l'hôte mammifère ont été identifiés au niveau des protéines PB1 et PA.

d) échappement à la réponse antivirale de l'hôte. L'échappement du virus à la réponse antivirale de l'hôte, notamment la réponse interféron, est essentielle pour une multiplication virale efficace. Les protéines virales NS1 et PB1-F2 sont les principales protéines antagonistes de la réponse antivirale de l'hôte pour lesquelles des déterminants de virulence chez l'hôte mammifère ont été identifiés.

La capacité de multiplication efficace chez l'hôte mammifère ou chez l'homme ne signifie pas pour autant une capacité de transmission efficace par gouttelettes respiratoires d'un individu à un autre. Des expériences réalisées avec les virus H5N1 chez le furet, modèle animal de choix pour l'infection chez l'homme, ont montré que la capacité de transmission par gouttelettes respiratoires est observée en présence simultanée de mutations qui confèrent la spécificité de fixation de l'HA au récepteur humain SA2,6 avec une bonne affinité, une plus grande stabilité de l'HA et un pH de fusion diminué. Cette propriété est conférée par la mutation E627K dans PB2 ou équivalent. Toutefois, d'autres mutations pourraient être requises pour conférer au virus un potentiel de transmission par voie respiratoire chez l'homme.

La recherche des mutations associées à la capacité de multiplication chez l'hôte mammifère et la transmission par gouttelettes respiratoires permettent ainsi d'évaluer le risque zoonotique des virus aviaires circulants.

Pour les virus H5N1, les différentes mutations d'adaptation à l'hôte mammifère ont été détectées dans la nature parmi les virus aviaires. De plus, certaines mutations telles que les mutations de spécificité pour le récepteur SA2,6 ou la mutation PB2 E627K émergent rapidement lors de la multiplication chez l'homme et sont plus fréquemment retrouvées pour les virus H5N1 isolés de cas humains. Il est également à noter que les virus H5N1 de clade 2.2.1 qui circulent en Egypte possèdent naturellement la mutation PB2 E627K. Toutefois l'association de l'ensemble des mutations qui confère la capacité de transmission par gouttelettes respiratoires n'a jamais été observée jusqu'à présent et les virus H5N1 circulants ne sont pas transmissibles chez le furet ni par contact, ni par gouttelettes respiratoires.

Pour les virus H5Nx, le potentiel zoonotique varie selon les sous-types.

Pour les virus H5N6 isolés d'oiseaux comme de cas humains, des mutations au niveau du site de fixation au récepteur de l'HA ainsi que la perte d'un site de glycosylation en position 158 de l'HA leur confèrent une capacité de fixation aux récepteurs aviaires SA2,3 comme humains SA2,6 avec une affinité comparable ainsi qu'une capacité de fixation à l'épithélium de la trachée et des alvéoles pulmonaires humains *in vitro*. Les mutations du complexe polymérase d'adaptation à l'hôte mammifère ne sont pas présentes chez les virus issus de volailles mais la mutation PB2 E627K est retrouvée chez les virus isolés de cas humains. Les virus H5N6 aviaires ont une pathogénicité modérée pour la souris. Chez le furet, la pathogénicité est modérée ou plus sévère pour les virus H5N6 qui présentent une délétion dans la tige de la neuraminidase, mais toujours inférieure à la pathogénicité observée pour les virus H5N1. De plus, les virus H5N6 sont transmissibles chez le furet par contact mais pas par aérosol. De façon comparable, les virus H5N2 de la même lignée sont également transmissibles par contact entre furets mais pas par aérosol. En revanche, les virus H5N8 ne sont pas transmissibles chez le furet ni par contact ni par aérosol [42].

Pour les virus H7N9 FP isolés de cas humains mais également des virus de l'environnement, il a été observé des mutations dans l'HA qui confèrent une spécificité de fixation aux récepteurs SA2,6, des mutations de spécificité d'hôte et d'efficacité de réplication accrue au niveau des protéines du complexe polymérase (mutation PB2 E627K ou équivalent), des mutations dans NS1 ou PB1-F2 associées à une virulence accrue chez l'hôte mammifère ou à l'échappement aux réponses de l'hôte. De plus, des expériences de transmissibilité par contact et gouttelettes respiratoires chez le furet ont montré que les virus H7N9 de la deuxième vague ont acquis ce potentiel qui est encore accru pour les virus de la troisième vague [43]. Cette évolution s'accompagne également d'une baisse du pH de fusion pour les virus de la troisième vague. La pathogénicité des virus H7N9 FP pour le furet reste modérée en dépit de l'évolution virale. Pour les virus H7N9 HP les plus récents qui ont acquis le caractère HP pour les volailles, il a été montré que les virus isolés de cas humains possèdent une spécificité pour les récepteurs majoritairement de type SA2,3 ou mixte SA2,3/SA2,6 [12]. Ils possèdent la mutation PB2 E627K éventuellement associée à une mutation PB2 K526R qui accroît l'efficacité de réplication chez l'hôte mammifère. Comme les virus H7N9 FP récents, les virus H7N9 HP sont efficacement transmis par gouttelettes respiratoires chez le furet. De surcroît, l'infection par les virus H7N9 HP s'est avérée plus sévère que pour les virus H7N9 FP et même létale chez le furet et la souris alors que la pathogénicité est modérée chez le singe. Chez le furet, la diffusion du virus au cerveau a également été observée comme pour les virus H7N9 FP [44].

**Au total, sur le plan des caractéristiques virologiques**, parmi les principaux virus IA pour lesquels des cas d'infection chez l'homme ont été détectés, une bonne corrélation est dans l'ensemble observée entre la transmissibilité par gouttelettes respiratoires chez le furet et la présence des mutations caractéristiques des virus humains en termes de spécificité de fixation au récepteur, stabilité et pH de fusion de l'HA et fonctions de la polymérase virale. Une liste des mutations à considérer pour l'évaluation du risque zoonotique est donnée sur le site des CDC américains (Centers for Disease Control and Prevention) (<https://www.cdc.gov/flu/pdf/avianflu/h5n1->

inventory.pdf). Cependant, certaines mutations non présentes chez les virus IA circulant chez les volailles peuvent être rapidement sélectionnées lors de l'infection chez l'homme (par ex. la mutation E627K dans PB2).

Le risque pandémique associé aux virus IA à potentiel zoonotique dépend non seulement des facteurs viraux intrinsèques décrits ci-dessus mais également de facteurs liés à l'hôte. Ainsi, des facteurs génétiques peuvent avoir un impact sur la réponse innée et la réponse antivirale de l'hôte qui constituent les premières lignes de défense vis-à-vis de l'infection et contribuent à en limiter la sévérité, ou encore sur la réponse immunitaire essentielle pour le contrôle de l'infection. Par ailleurs, la préexistence éventuelle d'une immunité croisée vis-à-vis d'un virus IA à potentiel zoonotique est à prendre en compte dans l'évaluation de la capacité d'infection et de diffusion dans la population.

En outre, la densité des populations animales et humaines ainsi que la fréquence des contacts à l'interface animal-homme sont des facteurs extrinsèques déterminants pour la survenue d'infections zoonotiques et l'initiation d'une transmission interhumaine soutenue. Ces facteurs extrinsèques dépendent largement des activités humaines (pratiques d'élevage, de commercialisation, pratiques médicales, etc.).

#### Des outils d'évaluation du risque pandémique ont été développés.

- L'outil IRAT (Influenza Risk Assessment Tool)<sup>1</sup> développé par les CDC comprend une dimension « Emergence » qui évalue le risque pour un nouveau virus influenza de se propager de façon efficace dans la population et une dimension « Impact en Santé Publique » qui évalue la sévérité potentielle de l'infection (décès et hospitalisations) et l'impact socioéconomique (absentéisme, tension pour les hôpitaux, interruption de services publics essentiels, etc.). Il s'appuie sur 10 critères scientifiques relatifs à trois catégories : propriétés des virus ; attributs de la population ; écologie et épidémiologie du virus.

Sur cette base, le risque pandémique le plus élevé parmi les virus IA est attribué aux virus H7N9 (cf. Figure 1).

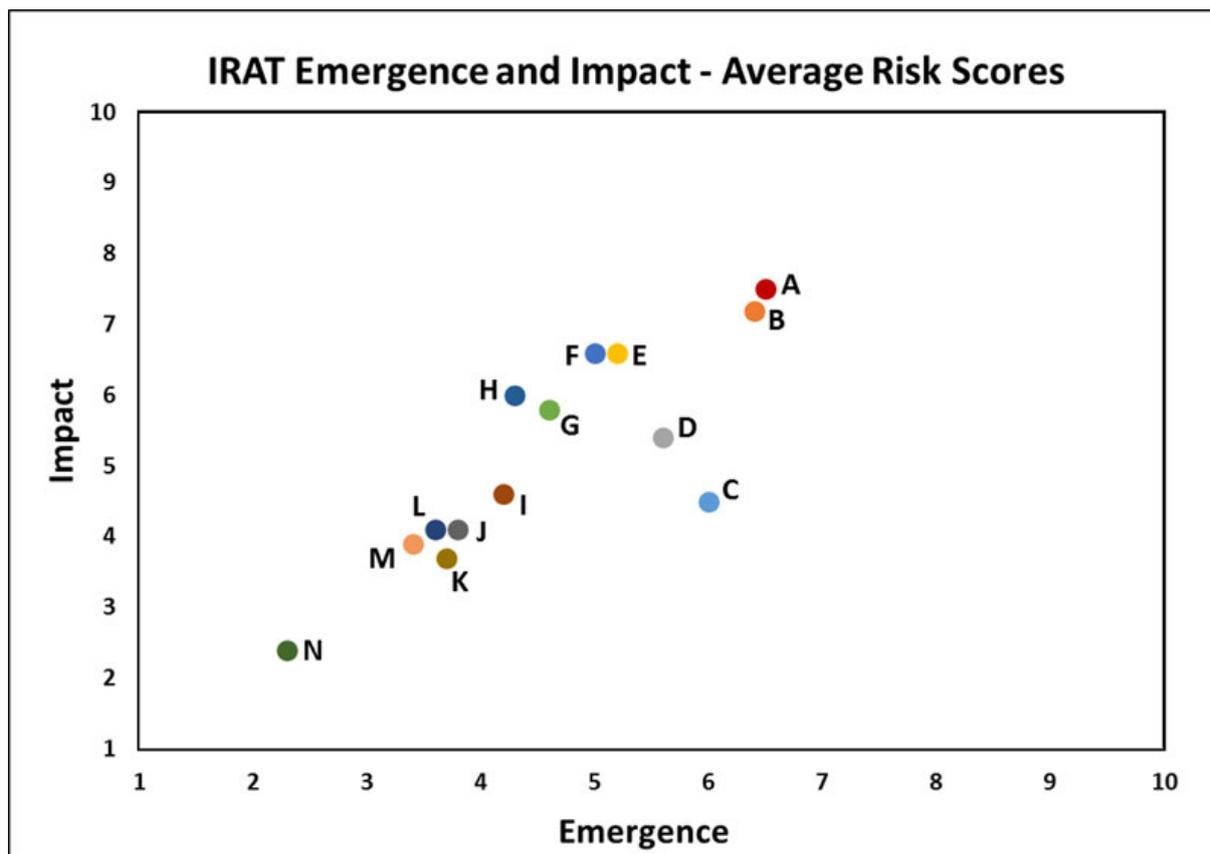
- Un outil similaire, le TIPRA (Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment)<sup>2</sup>, qui reprend les trois catégories de critères définies pour l'IRAT, a été développé par l'OMS.

---

<sup>1</sup> Accessible sur : <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/national-strategy/risk-assessment.htm>)

<sup>2</sup> Accessible sur : <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250130/1/WHO-OHE-PED-GIP-2016.2-eng.pdf?ua=1>).

**Figure 1 :** Outil IRAT ((Influenza Risk Assessment Tool) développé par les CDC.



	Virus	Emergence Score	Impact Score
● A	H7N9 [A/Hong Kong/125/2017]	6.5	7.5
● B	H7N9 [A/Shanghai/02/2013]	6.4	7.2
● C	H3N2 variant [A/Indiana/08/2011]	6.0	4.5
● D	H9N2 G1 lineage [A/Bangladesh/0994/2011]	5.6	5.4
● E	H5N1 Clade 1 [A/Vietnam/1203/2004]	5.2	6.6
● F	H5N6 [A/Yunnan/14564/2015] – like	5.0	6.6
● G	H7N7 [A/Netherlands/2019/2003]	4.6	5.8
● H	H10N8 [A/Jiangxi-Donghu/346/2013]	4.3	6.0
● I	H5N8 [A/gyrfalcon/Washington/41088/2014]	4.2	4.6
● J	H5N2 [A/Northern pintail/Washington/40964/2014]	3.8	4.1
● K	H3N2 [A/canine/Illinois/12191/2015]	3.7	3.7
● L	H5N1 [A/American green-winged teal/Washington/1957050/2014]	3.6	4.1
● M	H7N8 [A/turkey/Indiana/1573-2/2016]	3.4	3.9
● N	H1N1 [A/duck/New York/1996]	2.3	2.4

#### 4.5 Sensibilité aux antiviraux

Les virus IA sont pour 45% d'entre eux naturellement résistants aux inhibiteurs de M2 (amantadine, rimantadine). Toutefois, la prévalence des virus résistants circulant chez les oiseaux varie avec le temps, en fonction des régions géographiques et selon les sous-types. Ainsi, globalement, 95,2% des virus H5N1 isolés entre 1959 et 2013 et 45% des virus H7N9 isolés entre 1902 et 2013 étaient naturellement résistants à ces produits, la proportion étant plus élevée pour les virus circulant en Asie, atteignant 100% pour les virus H5 dans certains pays [45].

Pour ce qui concerne les inhibiteurs de neuraminidase (INA) - oseltamivir, zanamivir, peramivir - en règle générale, les virus IA sont naturellement sensibles mais des mutations dans la NA se traduisent par une réduction de la sensibilité virale à des degrés divers.

Il s'agit principalement de la mutation 275Y dans la N1 des virus H5N1 qui confère un niveau de résistance élevé et a été observée lors du traitement chez l'homme [46, 47], mais également de façon sporadique pour des isolats aviaires [48].

Dans le cas des virus H7N9, la présence de la mutation 289K ou de la mutation 243T<sup>3</sup> dans la neuraminidase qui confère une réduction de la sensibilité aux INA a été retrouvée occasionnellement pour les virus issus de patients éventuellement sous forme de populations virales mixtes [22], alors que d'autres mutations susceptibles de réduire la sensibilité aux INA n'ont pas été observées jusqu'à présent. *In vitro* ou chez la souris et le furet la mutation NA 289K réduit la capacité de multiplication du virus, ce qui suggère que des mutations compensatrices capables de restaurer la vitalité virale ont pu être sélectionnées chez l'homme [44].

L'efficacité d'une administration prophylactique et/ou thérapeutique de l'oseltamivir a été évaluée chez la souris et/ou le furet pour les virus H5N1, H5Nx (H5N6, H5N8), et H7N9. Les données varient selon la souche, la dose administrée et le délai d'administration après infection. Globalement, les études montrent une réduction de la mortalité et de l'inflammation et des lésions pulmonaires, et de façon plus variable une réduction de la morbidité (perte de poids), des titres viraux dans les poumons et la diffusion extra-pulmonaire du virus. [44, 49, 50, 51].

Les virus IA sont sensibles au favipiravir (T705), un inhibiteur de la polymérase. Chez la souris, suite à l'infection par les virus H5N1 ou H7N9, l'administration de T705 confère une protection complète vis à vis de la mortalité, une réduction de la perte de poids ainsi qu'une réduction significative de l'inflammation et des lésions pulmonaires et de titres viraux dans les poumons. De plus, le traitement combiné par T705 et oseltamivir chez la souris montre un effet accru vis-à-vis de l'ensemble des paramètres étudiés y compris lors d'une administration plus tardive du traitement [50] (cf. paragraphe I.2.3 Traitement page 21).

#### 4.6 Diagnostic virologique et évolutions

Les techniques de RT-PCR en temps réel restent les techniques de choix pour la détection rapide et spécifique des virus IA. La technique de RT-PCR spécifique du gène M permet de détecter l'ensemble des virus influenza A d'origine aviaire comme ceux de grippe saisonnière avec une très bonne sensibilité. La détermination du sous-type viral nécessite la mise en œuvre de tests de RT-PCR utilisant des amorces spécifiques du gène codant l'HA ou de celui codant la neuraminidase adaptées à chacun des sous-types et souches virales. Compte tenu de l'évolution génétique constante des virus, une actualisation régulière des amorces et sondes utilisées est nécessaire. Cela suppose un suivi de l'évolution des séquences des virus qui est réalisé par le centre national de référence (CNR) des virus des infections respiratoires (dont la grippe). De plus, afin de pallier ces évolutions, au moins deux cibles distinctes sont utilisées pour la détection des virus IA à potentiel zoonotique.

En complément de la détection par RT-PCR, les nouvelles méthodes de séquençage à haut débit (NGS) permettent la détermination de la séquence du génome complet des virus influenza A quel

<sup>3</sup> Site de l'OMS : Analysis of recent scientific information on avian influenza A(H7N9) virus  
[http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/avian\\_influenza/riskassessment\\_AH7N9\\_201702/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/riskassessment_AH7N9_201702/en/)

que soit leur sous-type. Elles reposent sur la production d'amplicons au moyen d'amorces complémentaires des séquences conservées à l'extrémité de chacun des segments du génome viral. La séquence consensus du génome complet peut ainsi être établie pour des virus isolés ou directement à partir de prélèvements biologiques à condition que la charge virale soit suffisante. L'analyse phylogénétique des séquences, au regard des séquences des bases de données (i.e. GISAID) permet ainsi de déterminer la filiation de chacun des segments génomiques (sous-type, lignée, etc.) et d'identifier le cas échéant la survenue d'évènements de réassortiment. Par ailleurs, l'analyse des séquences permet selon les données de la littérature (cf. §4.3.1) de rechercher la présence de déterminants associés à la capacité de multiplication du virus chez l'hôte mammifère, à la transmission par gouttelettes respiratoires, ainsi qu'à la virulence ou la résistance aux antiviraux. De plus, l'analyse des séquences permet d'identifier la présence de variants minoritaires au sein de la population virale et la mise en évidence de populations virales mixtes au niveau de déterminants clés (par exemple un mélange de virus résistants et sensibles aux INA).

Les tests rapides d'orientation diagnostique permettent au mieux de déterminer le type viral. Ils ne sont pas adaptés à la détection de virus IA dans la mesure où leur sensibilité et spécificité sont susceptibles d'être diminuées.

## 5 - Données d'efficacité clinique des antiviraux en cas d'infections zoonotiques avec des virus IA

Les données d'efficacité et de tolérance des antiviraux en cas de grippe saisonnière ont été détaillées dans les avis et rapports du HCSP du 9 novembre 2012 relatif à « *l'utilisation des antiviraux chez les patients en extrahospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière* » [52] et du 25 septembre 2015 relatif à « *l'utilisation des mesures barrières en prévention des infections respiratoires aiguës et des infections respiratoires nosocomiales* » [53]. La posologie usuelle recommandée est détaillée en Annexe 9.

### 5.1 Données des études sur l'efficacité des INA en cas d'infection à un virus IA

Aucune étude randomisée ou méta-analyse n'a été publiée sur l'efficacité des antiviraux vis-à-vis des infections humaines à virus IA.

Cependant les quelques données publiées concernant les infections dues au virus H5N1 sont en faveur d'une diminution de la mortalité en cas de traitement par oseltamivir sans que les doses à utiliser et la durée du traitement ne soient clairement définies [54]. Il est important de noter que les données rapportées dans cet article portent sur un nombre limité de sujets. Cet effet est significativement supérieur lorsque le traitement est donné dans les 48h suivant la survenue des symptômes. Une étude réalisée à partir des registres de 10 pays sur 215 patients ayant contracté une grippe H5N1 et ayant été traité par oseltamivir a montré que la prise d'oseltamivir dans les 48 premières heures des symptômes diminuait le risque de décès de 83% par rapport à une prise plus tardive (OR ajusté : 0,17 [IC95% 0,03-1,04]) [55].

Trois études ont analysé l'efficacité des antiviraux en cas de grippe H7N9 :

- La première, menée sur 25 patients, a montré que les patients n'ayant pas développé de SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë) avaient reçu un traitement antiviral plus rapidement que ceux chez qui un SDRA avait été diagnostiqué (4 jours (0-7) contre 6 jours (0-11) entre le début des symptômes et l'initiation du traitement). En revanche, aucune différence n'a été montrée sur la mortalité [56].
- La deuxième a porté sur 14 patients et a permis d'observer une décroissance de la charge virale sous oseltamivir chez 11 patients ayant souffert d'une pneumopathie, dont 4 ayant nécessité une ventilation mécanique, mais pas chez 3 patients ayant nécessité une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) [57].
- Une troisième étude a été réalisée chez 160 patients hospitalisés pour une grippe A(H7N9) entre avril 2013 et avril 2017 à Zhejiang (Chine) [58]. Lors d'une analyse univariée ayant porté sur de nombreux critères, la mortalité était significativement

inférieure pour les patients ayant reçu un traitement par INA dans les 2 jours suivant l'apparition des symptômes (3 patients décédés sur 20 (15%)) par comparaison à ceux ayant reçu un traitement de manière différée (12/52 (23,1%) et 33/58 (37,5%) respectivement pour ceux traités entre 2 et 5 jours et plus de 5 jours suivant l'apparition des symptômes). La durée médiane du portage viral à partir de l'initiation du traitement par INA était de 4,5 jours pour les patients traités précocement (dans les 2 jours suivant l'apparition des symptômes), significativement inférieure à celles des patients traités plus tardivement.

Une seule étude relative à l'utilisation des antiviraux en prophylaxie a été identifiée [59]. Une équipe néerlandaise a évalué l'efficacité préventive de l'utilisation d'un équipement de protection (masques FFP2 et lunettes) et de la prophylaxie par oseltamivir à la dose de 75 mg par jour pendant 10 jours sur la transmission de l'infection à IA H7N7 du poulet au personnel exposé (194 personnes) durant une épidémie survenue en 2003. Utilisant une définition de cas basée sur l'existence d'une conjonctivite associée à une sérologie positive (inhibition d'hémagglutination), les auteurs ont mis en évidence une efficacité préventive de la prophylaxie par oseltamivir de 79% (IC95% 40%– 97%). Le risque d'être contaminé à chaque visite de poulets a été estimé à 0,031 (IC 95% 0,008–0,073) sous prophylaxie par oseltamivir contre 0,145 (CI95% 0,078–0,233) sans prophylaxie,  $p=0,005$ .

## 5.2 Recommandations internationales pour l'utilisation des antiviraux

Au regard de ces données, les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ont émis plusieurs avis en 2017 et recommandent :

- la prescription d'un traitement par INA le plus rapidement possible, même si le délai est supérieur à 48 heures, sans attendre les résultats virologiques pour :
  - o les patients nécessitant une hospitalisation dans le cadre d'une infection par un virus IA (cas confirmés, cas probable ou cas possible en cours d'investigation) ;
  - o les patients en ambulatoire répondant aux critères suivants : cas confirmés, cas probable ou cas possible en cours d'investigation (si contact étroit avec un cas confirmé ou probable, exposition non protégée en laboratoire ou exposition à un oiseau infecté par un virus IA ayant un pouvoir zoonotique connu) [60] ;
- la prescription d'un traitement préemptif (dose curative) pour les personnes asymptomatiques ayant eu un contact étroit avec un cas confirmé ou probable, si l'exposition est jugée à haut risque (foyer familial ou proche parents) ou à risque modéré (personnel de santé n'ayant pas utilisé de mesures de protection) [61] ;
  - o un traitement préemptif n'est pas recommandé en cas de contact étroit si l'exposition est jugée à faible risque (tout autre situation que celles citées ci-dessus pour les expositions à haut risque et à risque modéré)
- la discussion au cas par cas d'un traitement préemptif lors d'une exposition à un oiseau ou à un élevage infecté par un virus IA ayant un pouvoir zoonotique connu [62].

Les recommandations de l'OMS [63] et du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) [64] sont plus anciennes, datant de 2006, mais vont dans le même sens.

L'agence de Santé publique anglaise (Public Health England, PHE) a émis des recommandations relativement récentes (entre 2009 et 2014) pour la prise en charge des cas possibles d'infection à virus IA H5N1 et H7N9 chez des personnes de retour de voyage, ainsi que chez celles ayant eu un contact étroit avec un cas confirmé. A ces recommandations, se sont ajoutées en 2017 celles pour la prise en charge des cas possibles et des personnes exposés lors d'une épizootie due à un virus IA ayant un pouvoir zoonotique connu ou en cours d'investigation. Ces recommandations vont dans le même sens que celles des CDC détaillées ci-dessus. L'ensemble des recommandations de PHE sont téléchargeables sur le site :

<https://www.gov.uk/government/collections/avian-influenza-guidance-data-and-analysis>

En conséquence, le Haut Conseil de santé publique propose des définitions de cas et recommande les conduites à tenir suivantes :

### Définitions de cas :

#### **Cas suspect**

Un cas suspect est un cas possible (cf. définition infra) selon le clinicien qui prend en charge le patient, mais qui n'a pas encore été validé conjointement par Santé publique France et l'Agence régionale de santé (ARS) concernée, suite à l'appel du point focal régional de l'ARS (cf. annexe 8).

#### **Cas possible**

##### a) Tout patient présentant

- des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë grave basse (nécessitant une hospitalisation),
- sans autre étiologie identifiée pouvant expliquer la symptomatologie.

ET :

- ayant voyagé ou séjourné en zone exposée, (la liste des zones exposées est mise à jour sur le site de Santé publique France) dans les 10 jours précédant le début des signes cliniques.

OU :

- ayant eu une exposition dans les 10 jours avant le début des signes :
  - soit à des animaux infectés<sup>4</sup> ou suspects d'infection en cas de foyer à virus IA,
  - soit avec un cas humain de grippe aviaire confirmé biologiquement,
  - soit dans un laboratoire, à des prélèvements ou matériels biologiques infectés par un virus IA, en l'absence de mesures de protection appropriées.

b) Toute personne co-exposée symptomatique, définie comme ayant été soumise aux mêmes risques d'exposition (de séjour et/ou de travail) qu'un cas possible ou confirmé, et qui présente une infection respiratoire aiguë quelle que soit sa gravité, dans les 10 jours suivant l'exposition.

c) Tout contact étroit<sup>5</sup> d'un cas possible ou confirmé, qui présente une infection respiratoire aiguë quelle que soit sa gravité, dans les 10 jours suivant le dernier contact avec le cas alors que ce dernier était symptomatique.

Dans le cas particulier d'une exposition avérée à des volailles ou d'autres oiseaux atteints d'IA à risque établi de transmission à l'homme dans un contexte d'épizootie sur le territoire national, la définition d'un cas possible est adaptée de façon à élargir la surveillance aux personnes exposées développant un syndrome grippal, sans notion de gravité nécessaire (voir paragraphe II.2.3).

#### **Cas confirmé**

Cas avec prélèvement respiratoire indiquant la présence du virus IA confirmé par le CNR.

#### **Personne asymptomatique exposée :**

- à des animaux infectés ou à un environnement contaminé par un virus IA ;

---

<sup>4</sup> Volailles principalement mais les porcs ne peuvent être exclus car ils peuvent être infectés par un virus IA

<sup>5</sup> Les contacts étroits [particulièrement exposés aux contaminations par gouttelettes] sont définis comme :  
- des personnes partageant ou ayant partagé le même lieu de vie que le cas index, par exemple : famille, même chambre d'hôpital ou d'internat ;  
- un contact direct, en face à face, à moins de 3 mètres du cas possible ou confirmé au moment d'une toux, d'un éternuement ou lors d'une discussion (flirt, amis intimes, voisins de classe ou de bureau, voisins du cas index dans un avion ou un train).

- aux mêmes risques d'exposition qu'un cas possible ou confirmé ;
- à un cas possible/confirmé (contact) : toute personne ayant eu un contact étroit avec un cas possible ou confirmé de grippe à virus IA pendant que ce dernier était symptomatique.

### **Situations d'exposition animale, environnementale ou en laboratoire**

Contact sans mesures de protection avec :

- des oiseaux domestiques (dans un élevage ou une basse-cour) infectés ou suspectés de l'être, vivant ou morts, dans le cas d'un foyer d'épizootie confirmé ;
- des oiseaux sauvages ou domestiques isolés, malades ou morts, dans une zone géographique où un virus IA a été identifié ;  
(cf. liste des zones à risque en annexe 3 de l'Arrêté du 16 mars 2016<sup>6</sup> relatif aux niveaux du risque épizootique en raison de l'infection de l'avifaune par un virus de l'influenza aviaire hautement pathogène et aux dispositifs associés de surveillance et de prévention chez les volailles et autres oiseaux captifs) ;
- un environnement contaminé (plumes, déjections..) ;
- des prélèvements ou des matériels biologiques infectés par un virus IA.

Cas particulier : lors de situations d'aérosolisation importante (abattage, nettoyage sous pression, etc.), un risque résiduel ne peut être exclu chez les personnels malgré l'application des mesures de précaution.

Les définitions de cas sont susceptibles d'être modifiées en cas d'apparition de souches ayant acquis la capacité d'une transmission interhumaine directe.

### **Classification des cas :**

La classification des cas est une responsabilité conjointe de l'ARS et de Santé publique France, via une conférence téléphonique, associant notamment un infectiologue référent.

---

<sup>6</sup> Arrêté accessible sur Légifrance avec le lien suivant :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032320450&categorieLien=id>

## **Conduites à tenir :**

### **I - Prise en charge de patient suspect d'infection due à un virus IA**

Cette section s'adresse au patient suspect d'infection due à un virus IA :

- revenant de voyage dans une zone exposée / zone à risque ;
- ou ayant été exposé à des volailles ou des oiseaux infectés ou suspects d'infection sur le territoire national.

#### **I.1. Signalement**

Tout médecin prenant en charge un patient suspecté de répondre à la définition d'un cas possible doit le signaler par téléphone :

- o au point focal régional de l'ARS (Annexe 8 - Coordonnées de points focaux), pour validation de la classification en cas possible par Santé publique France via la Cire, en liaison éventuelle avec l'infectiologue référent. Il précisera s'il existe des personnes co-exposées ou des contacts étroits à investiguer ;
- o au directeur de l'établissement hospitalier, au laboratoire de microbiologie, à l'équipe opérationnelle d'hygiène, aux référents en infectiologie, au(x) médecin(s) traitant(s).

Si le patient contacte le système de santé (son médecin, le Centre 15), il conviendra de ne pas l'orienter d'emblée vers les secteurs d'accueil des urgences, mais d'organiser directement sa prise en charge avec les mesures ci-dessous, afin d'éviter le contact avec d'autres patients, dans l'attente du classement du cas par la Cire.

Des précautions d'hygiène doivent être mises en place dès la suspicion du cas, que ce soit en cabinet de ville ou en milieu hospitalier (cf. Annexe 3).

De façon générale, il est rappelé que la prise en charge en milieu de soins (visites, consultations, ...), d'un patient présentant des signes respiratoires infectieux (en particulier d'une toux) doit s'accompagner de la mise en place d'un masque chirurgical anti-projections chez le patient et que le professionnel de santé doit assurer sa protection (masque, lunettes et hygiène des mains).

Un médecin prenant en charge un patient (premier maillon de la chaîne de prise en charge) a la possibilité d'exclure les cas pour lequel à l'évidence la situation clinique ou l'exposition ne correspondent pas à la définition de cas possible. Il pourra au besoin s'appuyer sur une expertise collégiale via une conférence téléphonique, associant ARS, Santé publique France et un infectiologue référent.

#### **I.2 Prise en charge d'un cas possible**

Pour tout cas possible validé par la Cire/Santé publique France, des prélèvements respiratoires doivent être recueillis pour envoi au CNR selon les modalités décrites en annexe 5.

Des précautions complémentaires d'hygiène (souvent appelées mesures d'isolement) doivent être mises en place dès qu'un cas est classé possible. (cf. Annexe 3).

Dans l'attente de données épidémiologiques, virologiques et cliniques plus précises, il convient de mettre en œuvre les mesures ci-dessous :

- suivi de tout cas classé possible en lien avec Santé publique France ;

- identification des sujets contacts et des co-exposés (ce qui permettrait leur prise en charge sans retard en cas de confirmation diagnostique du cas possible)
- information des personnes exposées et co-exposées et des contacts étroits des cas possibles et confirmés. En fonction de la vraisemblance du diagnostic de grippe aviaire, à partir des données cliniques et d'exposition, la nécessité d'initier la recherche de sujets co-exposés et leur éventuel suivi, sans attendre le résultat de la confirmation biologique du cas index, sera décidée, au cas par cas, à l'issue d'une concertation entre l'ARS et la Cire/Santé publique France. De même, en fonction des éléments cliniques et épidémiologiques disponibles concernant la probabilité du diagnostic d'infection par un virus IA du cas possible en cours d'investigation, il pourra être décidé, au cas par cas, de mettre en œuvre un suivi des personnes contact avant le résultat de l'analyse du prélèvement du cas possible.
- information du médecin traitant des cas possibles (Annexe 4).

### **I.2.1 Mise en place immédiate des mesures d'hygiène (Annexe 3)**

Il s'agit de l'association de précautions complémentaires de type « Air » et de précautions complémentaires de type « Contact ».

### **I.2.2 Prélèvements respiratoires et confirmation du diagnostic microbiologique (Annexe 5)**

Important : Avant de réaliser les prélèvements ou un examen clinique, le soignant assure sa protection en respectant l'association de précautions complémentaires de type « Air » et de type « Contact » décrites dans l'annexe 5.

### **I.2.3 Traitement**

Le traitement antiviral par INA est recommandé et doit être institué le plus rapidement possible, au mieux dans les 48 premières heures après apparition des symptômes (Annexe 9), sans que ce délai ne constitue une limite.

Cependant, un inhibiteur de la polymérase, le favipiravir (Avigan®), bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) au Japon depuis 2014 ; il est indiqué en cas d'épidémie de grippe lorsque les autres produits anti-influenza ne sont pas ou pas suffisamment efficaces<sup>7</sup>. S'il existait un bénéfice pour un patient présentant une forme grave d'être traité par favipiravir, ce produit pourrait être autorisé dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

Un traitement symptomatique complète la prescription de l'INA.

### **I.2.4 Désinfection des matériels**

Comme les autres virus grippaux, les virus IA sont sensibles à l'hypochlorite de sodium (eau de Javel) à 0,1 %, aux composés organochlorés à 0,1 %, aux iodophores à 10 %, à l'éthanol à 70 % et au glutaraldéhyde à 2 %, aux composés d'ammonium quaternaire à 0,04 % et aux dérivés phénoliques.

Les stratégies de désinfection de matériels et de l'environnement actuellement conseillées sont celles classiquement utilisées dans les établissements.

## **I.3 Prise en charge d'un cas confirmé**

En cas de confirmation virologique d'infection à virus IA :

- Le CNR informe la DGS et l'ARS concernée ainsi que Santé publique France ;

---

<sup>7</sup> Ce traitement a également été expérimenté dans le traitement de la maladie Ebola en Guinée (essai JIKI) et chez des patients atteints d'Ebola hospitalisés en France mais à des posologies supérieures à celles indiquées dans l'AMM.

- Le CNR prévient le médecin en charge du patient, le laboratoire de microbiologie de l'établissement où est hospitalisé le patient et Santé publique France.

La déclaration figure en Annexe 6.

#### **I.4 Prise en charge des personnes contact asymptomatiques d'un cas confirmé**

Pour la prise en charge d'une personne contact asymptomatique, il n'est pas pertinent de réaliser des prélèvements, le sujet ne présentant aucun signe.

Cependant le HCSP recommande la mise en place d'un suivi assuré par l'ARS en lien avec Santé publique France selon les modalités rappelées dans l'annexe 7 du présent avis.

Les personnes concernées doivent être informées qu'en cas d'apparition de fièvre ou de signes respiratoires dans les 10 jours suivant le dernier contact avec le cas alors qu'il était malade, elles doivent contacter leur médecin traitant ou le Centre 15 pour une évaluation de leur classement en cas possible, et une prise en charge adaptée.

Le type de suivi des personnes contact asymptomatiques pourra différer selon le virus aviaire auquel le cas confirmé a été exposé et notamment en fonction de sa capacité à induire une transmission interhumaine. Les modalités de suivi devront être décidées au cas par cas.

Si l'investigation autour d'un cas confirmé met en évidence plusieurs personnes présentant une symptomatologie d'infection respiratoire aiguë parmi les personnes contact, ce phénomène devrait faire l'objet d'une attention particulière car pouvant signer une plus grande capacité de transmission interhumaine du virus.

#### **Traitement préemptif**

Pour les personnes contact asymptomatiques d'un cas possible ou confirmé, le traitement par INA n'est pas recommandé.

Toutefois, l'instauration d'un traitement préemptif par INA (pleine dose pendant 5 jours bien qu'il s'agisse d'un traitement hors AMM) pourra être décidée au cas par cas selon le potentiel de transmission interhumaine du virus IA en cause et le niveau d'exposition au cas.

#### **I.5 Prise en charge des personnes co-exposées asymptomatiques des cas confirmés**

**Les personnes concernées doivent être informées qu'en cas d'apparition de fièvre ou de signes respiratoires dans les 10 jours suivant l'exposition, elles doivent appeler le Centre 15 et ne pas se rendre directement chez leur médecin traitant ni aux urgences**

Les personnes co-exposées des cas confirmés doivent recevoir, après avis de l'infectiologue référent et sauf contre-indication, un traitement préemptif (pleine dose pendant 5 jours bien qu'il s'agisse d'un traitement hors AMM) par INA, même si elles sont asymptomatiques, dans les 10 jours suivant l'exposition. Ce traitement est à instituer le plus rapidement possible après prélèvement pour le diagnostic virologique, si possible, mais sans attendre son résultat.

La prise en charge des personnes co-exposées asymptomatiques peut différer selon le type de virus aviaire auquel elles ont été exposées ou le type et l'intensité de l'exposition, et devra donc être décidée au cas par cas après expertise.

## II - Conduite à tenir en cas de risque d'exposition à des volailles ou d'autres oiseaux atteints d'IA sur le territoire national, dans un contexte d'épizootie

Cette section constitue un complément aux mesures à prendre décrites dans la section I (Prise en charge de patients suspects d'infection due à un virus IA) et documente les mesures spécifiques à prendre dans le contexte d'une épizootie à IA sur le territoire national.

### **II.1 Alerte**

Devant la survenue d'un foyer ou d'une suspicion forte d'IA dans un élevage, les services de la Direction générale de l'alimentation (DGAI) du Ministère de l'Agriculture informent sans délai la Direction générale de la santé (DGS) et ses autres partenaires (Santé publique France, ANSES, CNR des Virus des infections respiratoires (dont la grippe)) de l'existence du foyer et des mesures prises par les services vétérinaires.

Il est important de noter qu'une réunion de sécurité sanitaire a lieu chaque semaine avec des échanges d'information entre les agences nationales et les directions d'administration centrale concernées.

Les ARS sont informées par la DGS des mesures à prendre.

Les praticiens qu'ils soient médecins généralistes, urgentistes ou infectiologues sont informés de l'existence de foyers animaux d'IA dans leur zone par tous les moyens utiles. Sur la base des informations fournies par la Direction départementale de la protection des populations<sup>8</sup> (DDPP) un message est transmis par l'ARS aux médecins concernés, avec l'appui en tant que de besoin du conseil départemental de l'ordre des médecins, (communiqués de presse spécialisés, DGS-Urgent).

Les mesures à prendre ne se substituent pas à celles mises en œuvre pour éviter la dissémination du virus dans l'environnement (cf. la réglementation du ministère de l'agriculture sur la biosécurité environnementale).

### **II.2 Mesures à prendre en cas d'épizootie due à un virus IA avec un risque établi de transmission à l'homme à ce jour**

#### **II.2.1 Objectifs**

Prévenir et détecter le plus précocement possible des cas humains et détecter précocement l'installation d'une chaîne de transmission du virus.

#### **II.2.2 Mesures de protection et d'hygiène**

##### **II.2.2.1 Des personnes exposées à des oiseaux suspects ou confirmés infectés ainsi qu'à leurs produits (plumes, fientes...)**

Le respect des mesures d'hygiène constitue le moyen essentiel de prévention et de protection des personnes exposées lors des contacts avec les volailles.

Ces mesures sont détaillées à l'annexe 2.

##### **II.2.2.2 Des professionnels de santé**

Ces mesures sont détaillées à l'annexe 3.

##### **II.2.2.3 De la collectivité**

Les mesures de protection collective visent à limiter au maximum le réassortiment génétique entre virus IA et virus grippaux saisonniers dans la population exposée.

Ainsi la vaccination des populations exposées par le vaccin inactivé contre le virus de la grippe humaine saisonnière est à considérer comme une mesure de protection collective et non pas

---

<sup>8</sup> Les Directions départementales de protection des populations (DDPP) comprennent les anciennes Directions départementales des services vétérinaires (ex DDSV)

comme une mesure de protection individuelle contre le virus IA (cf. avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France du 30 septembre 2005<sup>9</sup>).

- Modalités de déclenchement de la vaccination

La décision de vaccination de la population exposée est prise par la DGS après expertise, en fonction de la circulation des virus grippaux saisonniers en France au moment de la survenue d'un foyer d'IA. Elle est relayée par la DGAI selon le protocole d'alerte. La liste des personnes à vacciner est établie par l'ARS et la DDPP du département concerné.

- La population ciblée par la vaccination avec le vaccin de la grippe saisonnière concerne toutes les personnes travaillant, intervenant ou résidant dans les exploitations avicoles ou mixtes (avicole et porcine) ainsi que leurs contacts proches, dans le ou les périmètres de protection, en période de circulation du virus grippal saisonnier.

La vaccination se fait dans le cadre de l'AMM, sur prescription médicale. Elle n'est donc pas réalisée chez les nourrissons de moins de 6 mois, vis à vis desquels les mesures d'hygiène de l'entourage doivent être renforcées (lavage des mains fréquents et éviter la multiplication des contacts), en particulier lorsque les personnes de l'entourage présentent une infection des voies respiratoires supérieures (lavage des mains fréquents, éviter la multiplication des contacts).

Une information par les professionnels de santé auprès des populations ciblées par la vaccination précisera l'objectif de cette vaccination.

### II.2.3 Surveillance

La surveillance s'applique aux populations exposées et implique l'investigation de tous les cas confirmés et des cas possibles.

Un message d'information sur les risques liés à l'infection par un virus IA à risque établi de transmission à l'homme sera délivré à toutes les personnes exposées à des volailles ou d'autres oiseaux atteints ou suspects d'être atteints d'IA. Il leur sera recommandé d'appeler le centre 15 en cas d'apparition de symptômes grippaux dans les 10 jours suivant la dernière exposition.

Dans le cas particulier d'un virus IA à potentiel zoonotique, afin de détecter précocement toute transmission à l'homme, la définition d'un cas possible est adaptée de façon à élargir la surveillance aux personnes exposées développant un syndrome grippal, quelle qu'en soit la gravité

Pour tout signalement d'une personne exposée présentant un syndrome grippal par un médecin ou le centre 15, se référer à la section I.1 pour la conduite à tenir.

En cas de classement d'un patient en cas confirmé, l'ARS, en lien avec la Cire, recherche autour de lui les personnes co-exposées et les contacts pour mettre en place au plus vite les mesures de contrôle adaptées.

Un suivi des co-exposés et des personnes contacts du cas confirmé est mis en place. Les modalités du suivi des personnes contacts et co-exposées devront être décidées par la cellule d'experts au cas par cas, en fonction du virus IA en cause (virulence chez l'homme, transmissibilité interhumaine, etc.) et du type d'exposition (une exposition à une quantité de virus importante sans mesure de protection adéquate justifiera un suivi actif des personnes exposées).

La recherche des personnes co-exposées et les contacts dès le classement en cas possible et la mise en place d'un suivi à ce stage seront également décidés au cas par cas.

---

<sup>9</sup> Avis du 30 septembre 2005 relatif à la vaccination par le vaccin contre la grippe humaine saisonnière des professionnels de la filière avicole et mixte (avicole et porcine, accessible sur la page suivante : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports3?clef=33>)

## **II.3 Mesures à prendre en cas d'épizootie due à un virus IA sans risque établi de transmission à l'homme à ce jour**

### **II.3.1 Objectifs**

Prévenir et détecter toute transmission à l'homme d'un virus grippal aviaire.

### **II.3.2 Mesures de protection et d'hygiène**

II.3.2.1 Des personnes exposées à des oiseaux suspects ou confirmés infectés ainsi qu'à leurs produits (plumes, fientes...)

Dans la période d'incertitude en attendant la détermination du caractère zoonotique ou pas, il convient d'appliquer les mesures détaillées en annexe 2.

II.3.2.2 Des professionnels de santé :

Ces mesures sont détaillées à l'annexe 3.

### **II.3.3 Surveillance**

La surveillance s'applique aux populations exposées. Un message d'information rassurant sur l'état des connaissances actuelles sur le risque pour la santé humaine lié à l'exposition à un virus IA non zoonotique est délivré à toutes les personnes exposées. Il leur est toutefois recommandé d'appeler le centre 15 en cas d'apparition de symptômes grippaux sévères dans les 10 jours suivant la dernière exposition.

Aucun suivi particulier des personnes exposées n'est mis en place.

Pour tout signalement d'une personne exposée présentant des symptômes compatibles avec la définition d'un cas possible de grippe aviaire (syndrome grippal nécessitant une hospitalisation) par un médecin ou le centre 15, se référer au paragraphe I.1 pour la conduite à tenir.

En cas de classement d'un patient en cas possible ou confirmé, se référer au paragraphe II.2.3.

<p><b>Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.</b></p>
--

*La Commission spécialisée des maladies transmissibles et maladies émergentes a tenu sa réunion le 21 décembre 2017 : 17 personnes sur 18 personnalités qualifiées étaient présentes ; aucun conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 17 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

## Références bibliographiques

1. Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF). Conduite à tenir lors d'une exposition à des volailles ou d'autres oiseaux atteints<sup>1</sup> d'influenza aviaire à virus hautement pathogène et à risque établi de transmission humaine sur le territoire national. 2006. [http://www.smtaquitaine.fr/uploads/media\\_items/conduite-%C3%A0-tenir-pour-exposition-%C3%A0-grippe-aviaire.original.pdf](http://www.smtaquitaine.fr/uploads/media_items/conduite-%C3%A0-tenir-pour-exposition-%C3%A0-grippe-aviaire.original.pdf)
2. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis du HCSP du 25 avril 2013 relatif à la prise en charge des patients suspects d'infections dues aux virus influenzae aviaires A(H7N9) ou A(H5N1). 2013. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=323>
3. OIE. Situation report for avian influenza. 18/09/2017. [http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal\\_Health\\_in\\_the\\_World/docs/pdf/OIE\\_AI\\_situation\\_report/OIE\\_SituationReport\\_AI\\_18September2017.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/OIE_AI_situation_report/OIE_SituationReport_AI_18September2017.pdf)
4. EFSA, ECDC et al. Avian influenza overview October 2016-August 2017. *EFSA Journal*. 2017. 15(10):5018.
5. The Global Consortium for H5N8 and Related Influenza Viruses ; Lycett S. J. Bodewes R., Pohlmann A, et al. Role for migratory wild birds in the global spread of avian influenza H5N8. 2016. *Science*. 2016. 354, 6309S. 213-217. DOI: 10.1126/science.aaf8852.
6. OIE. Rapport du 17 juin 2016 (Russie). [http://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page\\_refer=MapFullEventReport&reportid=20335](http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=20335)
7. Sims L., Khomenko S., Kamata A., Belot G., Bastard J., Palamara E et al. H5N8 highly pathogenic avian influenza (HPAI) of clade 2.3.4.4 detected through surveillance of wild migratory birds in the Tyva Republic, the Russian Federation – potential for international spread. *FAO Empres Watch*. 2016. Vol. 35, September 2016. Rome.
8. Marchenko V.Y., Susloparov, I.M., Komissarov A.B., Fadeev A., Goncharova N.I., Shipovalov A.V. et al. Reintroduction of highly pathogenic avian influenza A/H5N8 virus of clade 2.3.4.4. in Russia. *Arch. Virol*. 2017. 162 : 1381-1385.
9. Pohlmann A, Starick E, Harder T et al. Outbreaks among Wild Birds and Domestic Poultry Caused by Reassorted Influenza A(H5N8) Clade 2.3.4.4 Viruses, Germany, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2017. 23(4): 633-636. doi: 10.3201/eid2304.161949. Epub 2017 Apr 15
10. Fusaro A., Monne I., Mulatti P., Zecchin B., Bonfanti L., Ormelli S., et al. Genetic Diversity of Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N8/H5N5) Viruses in Italy. 2017. *Emerg Infect Dis*. 23 (9): 1543–1547. doi: 10.3201/eid2309.170539.
11. Xu W, Dai Y, Hua C et al., Genomic signature analysis of the recently emerged highly pathogenic A(H5N8) avian influenza virus: implying an evolutionary trend for bird-to-human transmission. *Microbes and Infection*. 2017. 19(12): 597-604. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2017.08.006>
12. Zhu W, Zhou J, Li Z, Yang L, Li X, Huang W et al. Biological characterisation of the emerged highly pathogenic avian influenza (HPAI) A(H7N9) viruses in humans, in mainland China, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2017; 22(19):pii=30533. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.19.30533>.
13. Zhao, B., L. Yang, D. Wang, Y. Shu, F. Wu, X. Zhang, et al. Novel Avian Influenza A(H7N9) virus in Tree Sparrow, Shanghai, China, 2013. *Emerg. Infect. Dis*. 2014. 20, 850.

14. Bui C, A. Bethmont, A. A. Chughtai, L. et al. A Systematic Review of the Comparative Epidemiology of Avian and Human Influenza A H5N1 and H7N9 –Lessons and Unanswered Questions. *Transbound Emerg Dis.* 2016. 63 (6): 602–620.
15. Yang L, Zhu W, Li X, Chen M, Wu J, Yu P et al. Genesis and Spread of Newly Emerged Highly Pathogenic H7N9 Avian Viruses in Mainland China. *J Virol.* 2017. 91(23). pii: JVI.01277-17. doi: 10.1128/JVI.01277-17.
16. Kaplan BS, Torchetti MK, Lager KM, Webby RJ, Vincent AL. Absence of clinical disease and contact transmission of North American clade 2.3.4.4 H5NX HPAI in experimentally infected pigs. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017. doi:10.1111/irv.12463.
17. Widdowson M-A, Joseph S Bresee, Daniel B Jernigan. The Global Threat of Animal Influenza Viruses of Zoonotic Concern: Then and Now. *J Infect Dis.* 2017. 216 (suppl\_4): S493–S498. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix331>
18. Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO). EMPRES-i. Global animal disease information system. <http://empres-i.fao.org/eipws3g/>.
19. Bui, C., Rahman, B., Heywood, A. E., MacIntyre, C. R., A Meta-Analysis of the Prevalence of Influenza A H5N1 and H7N9 Infection in Birds. *Transbound Emerg Dis.* 2017. 64: 967-977. doi : 10.1111/tbed.12466.
20. Ryu S, Lim JS, Cowling BJ, Chun BC. 2017. Low risk of avian influenza A (H5N6) transmission to depopulation workers in Korea. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017 Dec 13. doi: 10.1111/irv.12530.
21. Wang X, Jiang H, Wu P et al. Epidemiology of avian influenza A H7N9 virus in human beings across five epidemics in mainland China, 2013–17: an epidemiological study of laboratory-confirmed case series. *Lancet Infect Dis.* 2017. 17: 822–832.
22. Su S, Gu M, Liu D et al. Epidemiology, Evolution, and Pathogenesis of H7N9 Influenza Viruses in Five Epidemic Waves since 2013 in China. *Trends Microbiol.* 2017. 25: 713-728. doi: 10.1016/j.tim.2017.06.008. Epub 2017 Jul 19
23. ECDC. Rapid Risk Assessment, Influenza A(H7N9) virus in China Implications for public health, seventh update 3 July 2017. [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/2017-07-03-RRA-Disease-China\\_H7N9\\_0.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/2017-07-03-RRA-Disease-China_H7N9_0.pdf)
24. Cowling BJ, Jin L, Lau EHY et al. Comparative epidemiology of human infections with avian influenza A H7N9 and H5N1 viruses in China: a population-based study of laboratory-confirmed cases. *Lancet.* 2013. 382(9887): 129-137.
25. Hai-Nv Gao, M.D., Hong-Zhou Lu, M.D., Ph.D., Bin Cao et al. Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection. *N Engl J Med.* 2013. 368: 2277-2285. DOI: 10.1056/NEJMoa1305584
26. Virlogeux V, Li M, Tsang TK et al. Estimating the Distribution of the Incubation Periods of Human Avian Influenza A(H7N9) Virus Infections. *Am J Epidemiol.* 2015. 182: 723–729
27. Sikkema RS, Freidl GS, De Bruin E, Koopmans M. Weighing serological evidence of human exposure to animal influenza viruses-a literature review. *Euro Surveill.* 2016. 21. pii: 30388. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.44.30388.
28. Li X, Tian B, Jianfang Z et al. A comprehensive retrospective study of the seroprevalence of H9N2 avian influenza viruses in occupationally exposed populations in China. *PLoS One.* 2017. 12: e0178328. doi: 10.1371/journal.pone.0178328. eCollection 2017

29. Horm SR, Tarantola A, Rith S et al. Intense circulation of A/H5N1 and other avian influenza viruses in Cambodian live-bird markets with serological evidence of sub-clinical human infections. *Emerg Microbes Infect.* 2016. 5(7) e70. doi:10.1038/emi.2016.69
30. Dennis KM, Qiaohong Liao, Peng Wu et al. Detection of mild to moderate influenza A/H7N9 infection by China's national sentinel surveillance system for influenza-like illness: case series. *BMJ.* 2013. 346: f3693. doi: 10.1136/bmj.f3693.
31. Chakraborty A, Rahman M, Hossain MJ. Mild Respiratory Illness Among Young Children Caused by Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in Dhaka, Bangladesh, 2011. *J Infect Dis.* 2017. 216: S520-S528.
32. Dugas AF, Valsamakis A, Atreya MR. Clinical diagnosis of influenza in the ED. *Am J Emerg Med.* 2015. 33: 770-775. doi: 10.1016/j.ajem.2015.03.008. Epub 2015 Mar 12.
33. Kang M, Lau EHY, Guan W. Epidemiology of human infections with highly pathogenic avian influenza A (H7N9) virus in Guangdong, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2017. 22(27).
34. Yu H, Gao Z, Zijian Feng et al. Clinical Characteristics of 26 Human Cases of Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in China. *PLoS One.* 2008. 3(8): e2985. doi: 10.1371/journal.pone.0002985
35. Chen Y, Liang W, Yang S. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome. *Lancet.* 2013. 381: 1916-1925. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60903-4. Epub 2013 Apr 25
36. Ron A. M. Fouchier, Peter M. Schneeberger, Frans W. Rozendaal. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004. 101: 1356-1361. Epub 2004 Jan 26
37. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M et al., Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet.* 2004. 363: 587-593.
38. Tweed SA, Skowronski DM, David ST et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis.* 2004. 10: 2196-2199.
39. Yu L, Wang ZM, Chen Y et al. Clinical, virological and histopathological manifestations of fatal Human Infections by Avian influenza A (H7N9) virus. *Clin Infect Dis.* 2013. 57: 1449-1457
40. Bui CM, Chughtai AA, Adam DC et al. An overview of the epidemiology and emergence of influenza A infection in humans over time. *Arch Public health.* 2017. 75;15. <https://doi.org/10.1186/s13690-017-0182-z>
41. Korteweg C, Gu J. Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans. *Am J Pathol.* 2008. 172: 1155-1170. doi: 10.2353/ajpath.2008.070791. Epub 2008 Apr 10.
42. Sun HL, Pu J, Wei YD et al. Highly pathogenic avian influenza H5N6 viruses exhibit enhanced affinity for human type sialic acid receptor and in-contact transmission in model ferrets. *J Virol.* 2016. 90: 6235-6243.
43. Belser J. A., Creager H. M., Sun X., et al. Mammalian pathogenesis and transmission of H7N9 influenza viruses from three waves, 2013-2015. *J. Virol.* 2016. 90: 4647-4657. 10.1128/JVI.00134-16

44. Imai, M., Watanabe, T., Kiso, et al. A highly pathogenic avian H7N9 influenza virus isolated from a human is lethal in some ferrets infected via respiratory droplets. *Cell Host Microbe*. 2017. 22: 615-626.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2017.09.008> x
45. Dong G, Peng C, Luo J, et al. Adamantane-resistant influenza A viruses in the world (1902- 2013): frequency and distribution of M2 gene mutations. *PLoS One*. 2015 10:e0119115
46. de Jong, M.D., Tran, T.T., Truong, H.K., et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N. Engl. J. Med*. 2005. 353: 2667-2672
47. Le, Q.M., Kiso, M., Someya, K et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature*. 2005. 437: 1108
48. Govorkova, E.A., Baranovich, T., Seiler, P., et al. Antiviral resistance among highly pathogenic influenza A (H5N1) viruses isolated worldwide in 2002-2012 shows need for continued monitoring. *Antivir. Res*. 2013. 98: 297-304.
49. Govorkova EA, Ilyushina NA, Boltz DA et al. Efficacy of Oseltamivir Therapy in Ferrets Inoculated with Different Clades of H5N1 Influenza Virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007. 51(4): 1414–1424. doi: 10.1128/AAC.01312-06.
50. Marathe BM, Wong SS, Vogel P et al. Combinations of Oseltamivir and T-705 Extend the Treatment Window for Highly Pathogenic Influenza A(H5N1) Virus Infection in Mice. *Scientific Reports*. 2016. 6: 26742. doi:10.1038/srep26742
51. Govorkova, E.A., Leneva, I.A., Goloubeva, O.G., Bush, K., Webster, R.G. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2001. 45 : 2723-2732.
52. HCSP. Avis du 9 novembre 2012 relatif à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière. 2012.  
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=297>
53. HCSP. Avis du 25 septembre 2015 relatif à l'utilisation des mesures barrières en prévention des infections respiratoires aiguës et des infections respiratoires nosocomiales. 2015. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=521>
54. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus1, Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med*. 2008. 358: 261-273
55. Chan PK, Lee N, Zaman M, et al. Determinants of antiviral effectiveness in influenza virus A subtype H5N1. *J Infect Dis*. 2012. 206: 1359-1366.
56. Wang H, Xiao X, Lu J, et al. Factors associated with clinical outcome in 25 patients with avian influenza A (H7N9) infection in Guangzhou, China. *BMC Infect Dis*. 2016. 16: 534.
57. Hu Y1, Lu S, Song Z, et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet*. 2013. 381: 2273-2279.
58. Zhen S , Wang Y, Yu F, et al. Benefit of early initiation of neuraminidase inhibitor treatment to hospitalized patients with avian influenza A (H7N9) virus. *Clin Infect Dis*. 2017. doi: 10.1093/cid/cix930
59. te Beest DE, van Boven M, Bos ME, Stegeman A, Koopmans MP. Effectiveness of personal protective equipment and oseltamivir prophylaxis during avian influenza A (H7N7) epidemic, the Netherlands, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2010. 16: 1562-1568.

60. CDC. Interim Guidance on the Use of Antiviral Medications for Treatment of Human Infections with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-treatment-guidance.htm> (accès le 12 déc 2017)}.
61. CDC. Interim Guidance on Follow-up of Close Contacts of Persons Infected with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease and on the Use of Antiviral Medications for Chemoprophylaxis. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-chemoprophylaxis-guidance.htm> (accès le 12 déc 2017) }
62. CDC. Interim Guidance on Influenza Antiviral Chemoprophylaxis of Persons Exposed to Birds with Avian Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease or with the Potential to Cause Severe Human Disease. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/guidance-exposed-persons.htm> (accès le 12 déc 2017)
63. World Health Organization. WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A(H5N1) virus. Geneva: WHO; 2006. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_PSM\\_PAR\\_2006.6\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_PSM_PAR_2006.6_eng.pdf).
64. ECDC. Oseltamivir Prophylaxis Following Suspected Exposure of Humans to Highly Pathogenic Avian Influenza. Stockholm: ECDC; 2006. Available from: [http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0604\\_TER\\_Avian\\_Influenza\\_Oseltamivir\\_Prophylaxis\\_Following\\_Exposure.pdf](http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0604_TER_Avian_Influenza_Oseltamivir_Prophylaxis_Following_Exposure.pdf)

## **Annexes**

Annexe 1 : Conduite à tenir en cas de patients suspects d'infection due à un virus influenza aviaire (IA)

Annexe 2 : Mesures d'éducation, de protection et d'hygiène pour les personnes exposées à des oiseaux suspects ou confirmés infectés ainsi qu'à leurs produits (plumes, fientes...)

Annexe 3 : Mesures d'hygiène pour la prise en charge des patients suspects d'infection à virus IA et, a fortiori, confirmés

Annexe 4 : Document pour information des personnes contact et/ou co-exposées

Annexe 5 : Virus influenza aviaire : conditions de prélèvement et coordonnées du CNR

Annexe 6 : Fiche technique à joindre aux prélèvements

Annexe 7 : Organisation de la surveillance et de l'investigation épidémiologique autour des cas humains d'infection à virus IA détectés en France (au 21/12/2017)

Annexe 8 : Liste et coordonnées des points focaux régionaux

Annexe 9 : Antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) : mode d'administration et posologies usuelles

Annexe 10 : Saisine de la DGS et de la DGAI du 16 octobre 2017

Annexe 11 : Composition du groupe de travail

## Annexe 1 : Conduite à tenir en cas de patients suspects d'infection due à un virus influenza aviaire (IA)

**Cas suspect** : un cas suspect est un cas possible (cf. définition infra) selon le clinicien qui prend en charge le patient, mais qui n'a pas encore été validé conjointement par SPF et l'ARS concernée suite à l'appel du point focal régional de l'ARS.

### Cas possible

a) Tout patient présentant

- des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë grave basse (nécessitant une hospitalisation),
- sans autre étiologie identifiée pouvant expliquer la symptomatologie.

#### ET

- ayant eu une exposition dans les 10 jours avant le début de ses signes :
  - soit à des animaux infectés (volailles, porcs) en cas de foyer d'influenza aviaire à virus HP
  - soit à un cas confirmé biologiquement de grippe aviaire
  - soit, dans un laboratoire, à des prélèvements biologiques infectés par le nouveau virus en circulation

#### OU

- ayant voyagé ou séjourné en zone exposée, dans les 10 jours précédant le début des signes cliniques. La liste des zones exposées est mise à jour sur le site de Santé publique France.

b) Les personnes co-exposées symptomatiques, définies comme celles ayant séjourné dans les zones exposées avec le cas possible ou confirmé qui présentent une infection respiratoire aiguë quelle que soit sa gravité, dans les 10 jours suivant l'exposition.

c) Tout contact étroit [particulièrement exposés aux contaminations par gouttelettes] d'un cas possible ou confirmé, qui présente une infection respiratoire aiguë quelle que soit sa gravité, dans les 10 jours suivant le dernier contact avec le cas possible/confirmé pendant que ce dernier était malade (i.e. symptomatique).

Dans le cas particulier d'une exposition avérée à des volailles ou d'autres oiseaux atteints d'IA à risque établi de transmission à l'homme dans un contexte d'épizootie sur le territoire national, la définition d'un cas possible est adaptée de façon à élargir la surveillance aux personnes exposées développant un syndrome grippal, sans notion de gravité nécessaire.

### Médecin prenant en charge le patient :

- Prend en charge le cas et assure la mise en place de précautions complémentaires d'hygiène selon les recommandations
- Appelle le point focal régional de l'ARS (cf. Annexe 4) pour validation du cas possible par la Cire en lien avec l'ARS.

#### SPF :

La Cire complète le questionnaire des cas.

- Vérifie le lien épidémiologique entre les cas suspects si suspicion de cas groupés.
- Classe le cas.



**Cas exclus par SPF = arrêt des investigations**



**Cas possible validé par SPF en lien avec l'ARS**

### Médecin hospitalier :

- Prend en charge le cas et assure la protection des contacts / soignants.
- Organise les prélèvements et les adresse avec la fiche de prélèvement au microbiologiste qui les adresse au CNR (voir [Annexes 8 et 9](#))
- Recherche l'existence de personnes co-exposées.
- Assure l'information de l'équipe d'hygiène, du référent en Infectiologie et de la direction de l'établissement.

**SPF** : la Cire informe l'ARS et SPF informe le CNR et la DGS.

#### CNR :

- Réceptionne le(s) prélèvement(s) et effectue les recherches.
- Informe l'équipe soignante, le laboratoire de microbiologie, l'ARS concernée, la DGS et SPF des résultats.



**Test(s) négatif(s) pour la grippe aviaire au CNR = arrêt des investigations SPF informe l'ARS et la Cire**



**Cas confirmé : diagnostic virologique positif pour la grippe à virus IA au CNR**

**Annexe 2 – Mesures d'éducation, de protection et d'hygiène pour les personnes exposées à des oiseaux suspects ou confirmés infectés ainsi qu'à leurs produits (plumes, fientes...)****• Messages pour le grand public et chasseurs :**

Ne pas ramasser des oiseaux trouvés morts sans équipement spécifique, surtout dans les zones et pendant les périodes considérées à risque ; cet équipement comprend des gants et des masques.

**• Précautions de base pour les professionnels susceptibles d'être exposés**

- Les professionnels exposés à la faune sauvage (forestiers, agents de l'Office National des Forêts, professionnels de la chasse et de la surveillance de la faune sauvage,) doivent être sensibilisés aux risques liés aux animaux malades et aux animaux morts.
- Pour le ramassage des oiseaux trouvés morts, les personnes doivent porter une sur-tendue, des gants en cuir, un masque de protection respiratoire ;
- seulement en période de circulation d'un virus à potentiel zoonotique avéré, elles doivent porter un masque de niveau FFP2 et des lunettes de protection, des gants de protection étanche à usage unique et résistant aux agressions mécaniques.
- Les agents doivent disposer d'installations pour se laver les mains/les bras et d'une trousse de premiers secours (désinfection en cas de contact).
- Les agents doivent pouvoir changer leur tenue de travail avant leur retour à domicile.

**• Mesures de protection pour les personnes exposées à des oiseaux suspects ou confirmés infectés ainsi qu'à leurs produits (plumes, fientes...)<sup>10</sup>**

- Le respect des mesures d'hygiène constitue le moyen essentiel de prévention et de protection des personnes exposées. Lors des contacts avec les volailles, il s'agit notamment de : renforcer les mesures d'hygiène habituelles, se laver soigneusement et fréquemment les mains au savon et les rincer, laver les bottes à la sortie des bâtiments.
- Porter :
  - un masque de protection respiratoire (de niveau FFP2),
  - des lunettes ou une visière de protection,
  - des gants de protection étanche à usage unique et résistant aux agressions mécaniques,
  - un vêtement de protection à usage unique avec capuche intégrée, ou une charlotte en l'absence de capuche, des bottes étanches. Les protections individuelles jetables doivent être retirées dès la sortie du bâtiment infecté ou suspect. Elles sont jetées dans un sac poubelle qui sera hermétiquement fermé et qui sera éliminé selon les recommandations des services vétérinaires.

<sup>10</sup> Pour en savoir plus se référer aux documents suivants :

- Note de service interministérielle DGFAR/SDTE/N2006-5001

<http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents//dgfarn20065001iz-3.pdf>

- Note de service DGFAR/SDTE/N2006-5015N

<http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents//dgfarn20065015z.pdf>

- Installer des pédiluves à la sortie du bâtiment infecté ou suspect afin d'éviter la contamination des autres bâtiments de l'exploitation ou de l'habitation.
- Désinfecter les roues des véhicules sortant de l'exploitation par l'installation de rotoluves ou par d'autres moyens.
- Limiter le nombre de personnes accédant à l'exploitation, que l'infection soit suspecte (dans l'attente de la confirmation ou de l'infirmité du risque) ou confirmée.
- Reporter toutes les tâches se déroulant à l'intérieur des bâtiments infectés ou suspects à l'exception des actions obligatoires (désinfection,).
- Eviter la mise en suspension de poussières (pas de balayage à sec, réaliser un balayage après humidification) et la formation d'aérosols pouvant contenir des particules infectieuses (pas de jets à haute pression), lors des différentes tâches effectuées dans l'exploitation et les bâtiments.

### **Annexe 3 - Mesures d'hygiène pour la prise en charge des patients suspects d'infection à virus IA et, *a fortiori*, confirmés.**

#### **Le Haut Conseil de la santé publique rappelle les mesures d'hygiène applicables à tous patients :**

- les précautions standard, en particulier l'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique, sont le premier rempart contre la transmission de tout micro-organisme et s'appliquent ainsi à la prise en charge de tout patient [1] ;
- si un patient tousse, il convient de lui proposer de porter un masque chirurgical, cette mesure de prévention faisant partie des précautions standard [1] ; il réalisera également une hygiène des mains avec un produit hydro-alcoolique ;
- de même, pour un patient suspect d'une infection respiratoire non encore documentée ou investiguée, sans plus d'information il convient de le prendre en charge dans une chambre individuelle et tous les soignants porteront au minimum un masque chirurgical ; cette mesure d'hygiène fait partie des précautions complémentaires « gouttelettes » [2].

#### **Le HCSP recommande pour l'organisation de la prise en charge d'un patient dès qu'il est suspect d'infection due à un virus influenza aviaire :**

- La mise en place de précautions complémentaires d'hygiène (souvent appelées mesures d'isolement) dès la suspicion du cas. Compte tenu des connaissances actuelles sur les modes de transmission de ce virus (cf. paragraphe 4.2. Transmission et source d'infection), il s'agit de l'association de précautions complémentaires de type « Air » et de précautions complémentaires de type « Contact » ;
- Si le patient contacte le système de santé (son médecin, le centre 15), il conviendra de ne pas l'orienter d'emblée vers les secteurs d'accueil des urgences, mais d'organiser directement sa prise en charge avec les mesures ci-dessous, afin d'éviter le contact avec d'autres patients, dans l'attente du classement du cas par Santé publique France.

#### **Concrètement :**

- si le patient est vu par un médecin en dehors de l'hôpital : il restera isolé des autres personnes et portera un masque chirurgical. Le médecin consulté contactera le Centre 15 qui l'aidera pour le classement en « cas possible » en lien avec l'ARS et Santé publique France ;
- si le patient est pris initialement en charge aux urgences : il restera dans un box fermé jusqu'à classement en « cas possible » par l'ARS et Santé publique France, puis sera adressé vers le secteur d'hospitalisation ciblé. L'équipe opérationnelle en hygiène (EOH) ainsi que l'infectiologue seront prévenus afin d'accompagner cette prise en charge (mesures d'hygiène, ...).

Si l'étape de classement nécessite qu'un examen radiologique soit réalisé, il doit l'être dans un établissement hospitalier de proximité afin de permettre le strict respect de ces précautions. Le transport vers l'établissement se fera par un vecteur diligenté par le Centre 15 et adapté à la situation clinique, sous réserve que le transporteur puisse assurer le respect des précautions requises.

De même, la prise en charge sur le plateau technique d'imagerie de l'établissement hospitalier de proximité devra répondre aux mêmes règles. Il conviendra de veiller à ce que les professionnels chargés en charge de cette prise en charge aient été sensibilisés et formés au respect de ces précautions d'hygiène ; l'EOH de l'établissement, qui sera avertie, pourra alors aider à cette prise en charge.

Le séjour en salle d'attente sera limité au maximum ou box séparé.

Tout au long de cette prise en charge, le patient portera un masque chirurgical et les soignants un appareil de protection respiratoire (masque) de type FFP2. Le patient et les soignants doivent se désinfecter les mains avec un SHA.

**La prise en charge avec les précautions suivantes dès que le cas a été classé en « possible » par l'ARS et Santé publique France :**

- Hospitalisation en chambre individuelle, avec un renouvellement correct de son air (6 à 12 volumes/h sans recyclage), de préférence en chambre à pression d'air négative (c'est-à-dire en dépression) et, si possible, avec sas (pour l'habillage et le déshabillage des professionnels intervenant auprès du patient).
- Pour les professionnels de santé et visiteurs :
  - port d'une sur-blouse à usage unique, avec un tablier plastique en cas de soins à risque d'être mouillant ou souillant ;
  - port de gants non stériles à usage unique ;
  - port d'un appareil de protection respiratoire - APR (masque) de type FFP2 ;
  - port de lunettes de protection en plus de l'APR FFP2 pendant un soin exposant, comme les soins respiratoires susceptibles de générer des aérosols (intubation, lavage broncho-alvéolaire, aspirations trachéales, autres examens diagnostiques respiratoires et ventilation manuelle) [2] ;
  - réalisation d'un geste d'hygiène des mains par friction avec un soluté hydro-alcoolique (SHA) dès le retrait des gants et avant de quitter la chambre.
  - Pour le patient, s'il est indispensable de lui permettre de quitter sa chambre (réalisation d'un examen complémentaire par exemple) :
    - port de masque chirurgical ;
    - désinfection des mains par friction avec un SHA.
  - Evacuation du matériel potentiellement contaminant dans les récipients prévus à cet effet. Il sera éliminé suivant la filière des déchets d'activité de soins à risque infectieux.

**Une séquence d'utilisation des équipements de protection individuels (habillage et déshabillage) pour la prise en charge des cas confirmés selon l'ordre suivant, adapté selon l'équipement de la chambre :**

HABILLAGE	DESHABILLAGE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procéder à l'habillage dans le sas</li> <li>• Enlever tout matériel type garrot, stylo, stéthoscope...</li> <li>• Désinfection des mains par friction avec un produit hydro-alcoolique (PHA)</li> <li>• Procéder à l'habillage selon l'ordre suivant :               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sur-blouse à usage unique</li> <li>▪ tablier plastique si soin mouillant ou souillant</li> <li>▪ appareil de protection respiratoire (APR) : FFP2</li> <li>▪ lunettes de protection : si soins exposant</li> <li>▪ désinfection des mains par friction avec un PHA</li> <li>▪ gants non stériles.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Remarques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifier l'étanchéité de l'APR par un test d'ajustement (fit-check)</li> <li>• Une fois que les mains gantées ont touché le patient, ne plus toucher ni l'APR, ni les lunettes.</li> <li>• Une fois l'habillage réalisé, ne pas sortir de la chambre du malade pour aller chercher du matériel.</li> </ul>	<p><b>AVANT DE SORTIR de la chambre du patient, retirer : le tablier plastique, la sur-blouse et les gants</b>            Elimination du matériel jetable dans le sac d'élimination de la filière « déchets d'activité de soins à risque infectieux » (DASRI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Désinfection des mains par friction avec un SHA</li> <li>• SORTIR de la chambre, retirer dans le sas :               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lunettes de protection</li> <li>▪ appareil de protection respiratoire</li> </ul> </li> </ul> <p>Elimination du matériel jetable dans le sac de la filière DASRI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Désinfection des mains par friction avec un PHA</li> </ul>

Si la chambre n'est pas équipée de sas, l'habillage sera réalisé à l'extérieur de la chambre. Il conviendra alors de veiller à ce qu'un flacon de SHA et des gants soient disponibles dans la chambre.

Le déshabillage se fera à l'intérieur de la chambre, sauf pour l'appareil de protection respiratoire qui ne sera enlevé qu'à l'extérieur. Les équipements de protection individuels seront éliminés selon la filière des DASRI.

**Une désinfection de l'environnement des patients correspondant à des cas possibles ou confirmés ainsi que pour celle des matériels utilisés pour eux**, après bionettoyage habituel, utilisant une stratégie de désinfection garantissant la virucidie. Celle-ci peut être obtenue par l'usage d'eau de Javel à une concentration de 0,5 % ou de tout autre produit validé par la norme EN 14 476 (septembre 2013) suivant les recommandations du fabricant avec la concentration et le temps de contact pour une efficacité sur le virus de la polio qui doivent être impérativement respectées.

### **Références**

[1] SF2H. Recommandations nationales. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : Air ou Gouttelettes. Recommandations pour la pratique clinique. HygièneS 2013;21:1-53.

Disponible sur [http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H\\_recommandations\\_air-ou-gouttelettes\\_2013.pdf](http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf) (consulté le 20/04/2015).

[2] SFHH. Recommandations nationales. Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. Consensus formalisé d'experts. HygièneS 2009;17:84-138.

Disponible sur [http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H\\_prevention-transmission-croisee-2009.pdf](http://www.sf2h.net/publications-SF2H/SF2H_prevention-transmission-croisee-2009.pdf) (consulté le 20/04/2015).

## **Annexe 4 - Document pour information des personnes contact et/ou co-exposées**

### **CONSEILS AUX PERSONNES CONTACTS ET/OU CO-EXPOSEES**

#### **Outil de liaison avec le médecin traitant**

Il est important qu'un effort de communication auprès des médecins généralistes, portant en particulier sur l'importance des coordonnées des points focaux régionaux des ARS pour les situations où la santé publique est en jeu, soit réalisé par les autorités sanitaires (DGS, Santé publique France, ARS).

De façon générale, il est rappelé que la prise en charge en milieu de soins (visites, consultation...), d'un patient présentant des signes respiratoires infectieux ou toux doit s'accompagner de la mise en place d'un masque chirurgical anti-projections chez le patient et que le professionnel de santé doit assurer sa protection (masque, lunettes et hygiène des mains).

Pour un contact<sup>11</sup> ou une personne co-exposée<sup>12</sup> d'un cas confirmé<sup>13</sup> d'infection de grippe aviaire, le médecin hospitalier et/ou la cellule Cire/ARS doivent :

- informer le médecin traitant de cette personne contact ou co-exposée ;
- surveiller en collaboration avec le médecin traitant la personne contact ou co-exposée pendant les 10 jours suivant l'exposition ;
- conseiller à la personne contact ou co-exposée de prendre sa température 2 fois par jour pendant 10 jours, chaque jour, car le premier symptôme à survenir sera le plus souvent de la fièvre ;

En cas d'apparition d'un symptôme, fièvre ou toux chez une personne contact ou co-exposé) :

- la personne contact ou co-exposée doit :
  - porter un masque chirurgical (de manière optimale préalablement donné par le médecin traitant), réaliser fréquemment une hygiène de mains avec un SHA, utiliser des mouchoirs à usage unique et limiter au maximum les contacts proches ;
  - prévenir son médecin traitant ou un médecin assurant la permanence de soins qui appelle immédiatement le Centre 15, en précisant qu'il s'agit d'un sujet contact d'un malade peut-être atteint d'infection à un virus grippal aviaire.
- conseiller à la personne co-exposée asymptomatique d'éviter, pendant la période de suivi (10 jours), de fréquenter des personnes de façon rapprochée et/ou prolongée (face à face) et éviter de se joindre à des rassemblements d'un grand nombre de personnes.

---

<sup>11</sup> Contact étroit :

- personnes partageant ou ayant partagé le même lieu de vie que le cas index, par exemple : famille, même chambre d'hôpital ou d'internat ;
- contact direct, en face à face, à moins d'1 mètre du cas possible ou confirmé au moment d'une toux, d'un éternuement ou lors d'une discussion ; flirt ; amis intimes ; voisins de classe ou de bureau ; voisins du cas index dans un avion ou un train.

<sup>12</sup> Personne co-exposée : personne ayant présenté les mêmes risques d'exposition (de séjour et/ou de travail) qu'un cas possible ou confirmé.

<sup>13</sup> Cas confirmé : cas avec prélèvement respiratoire indiquant la présence de virus IA confirmé par le au CNR.

## **Annexe 5 - Virus influenza aviaire : conditions de prélèvement et coordonnées du CNR**

### **Information sur la place des tests utilisés dans le cadre de la grippe saisonnière pour le diagnostic des infections à virus IA.**

En l'état actuel des connaissances, le diagnostic des infections à virus IA est du ressort exclusif du CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe).

Les tests de diagnostic rapide ne doivent pas être utilisés.

Sur proposition du CNR, et selon l'évolution épidémiologique de la situation, le diagnostic par des laboratoires agréés à l'aide de tests diagnostiques moléculaires validés mis à disposition par le CNR pourra être mis en œuvre dans un second temps.

En effet, dans les situations d'infections humaines récurrentes à virus IA en France et *a fortiori* en cas de diffusion chez l'homme d'un nouveau variant de virus influenza en France, le CNR mettrait à disposition des laboratoires agréés la technique diagnostique adéquate après validation.

### **CONDITIONS DE PRÉLÈVEMENTS RESPIRATOIRES CHEZ LES CAS POSSIBLES D'INFECTION DUE AUX VIRUS IA**

Les examens de laboratoire sont réalisés sur des cas classés possibles en lien avec SPF. Ils visent à la recherche des virus IA, mais aussi des autres agents pathogènes à tropisme respiratoire afin de permettre un diagnostic d'exclusion.

**Avant de réaliser les prélèvements : le médecin assure sa protection pour réaliser le prélèvement et l'examen clinique avec notamment le port d'un appareil de protection respiratoire (type FFP2), de lunettes, de sur-blouse et de gants à usage unique (précautions complémentaires aéropartées et contact).**

**Par ailleurs, il est rappelé que les laboratoires doivent être prévenus de la présence de prélèvements provenant de cas possibles d'infection à virus IA et veiller à la stricte application des précautions d'hygiène.**

Dans tous les cas, utiliser des tubes ou des flacons stériles dont le volume est adapté au volume de prélèvement et qui possède une fermeture hermétique. A transporter au laboratoire de microbiologie qui prendra en charge les prélèvements dans un triple emballage (prélèvement dans un tube et deux sacs plastiques). Pas d'utilisation de pneumatique ou équivalent.

### **Ecouvillonnage nasal ou pharyngé**

- Les prélèvements nasopharyngés doivent être réalisés avec un kit dédié aux prélèvements de virus respiratoires, constitué d'un écouvillon et d'un milieu de transport (références disponibles auprès du CNR)
- Réalisation du prélèvement : incliner la tête du patient, introduire l'écouvillon profondément dans la narine parallèlement au plancher du palais, bien frotter les parois pharyngées suffisamment haut dans chaque narine avec l'écouvillon puis plonger ce dernier dans le milieu de transport, casser la tige et bien refermer le tube. Contacter le CNR en cas de difficulté.

**et/ou autres prélèvements respiratoires** : aspirations nasopharyngées, crachats, aspirations endotrachéales, lavages broncho-alvéolaires, le cas échéant. Si le patient est intubé/ventilé, la réalisation d'un prélèvement respiratoire profond (LBA ou à défaut aspiration trachéale) est vivement souhaitable en plus de l'écouvillon nasopharyngé.

Conservation à 4 °C, **pas de congélation.**

Expédition à 4 °C.

### **Après réalisation du prélèvement**

Remplir avec soin la fiche pour l'envoi des prélèvements en indiquant le nombre et le type de prélèvements réalisés.

### **Expédition**

Les prélèvements doivent être adressés à l'un des laboratoires du CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe) listés ci-dessous qui se chargeront de réaliser les tests de détection (voir coordonnées et exemple de fiche devant accompagner le prélèvement ci-dessous). L'expédition se fait obligatoirement par transporteur utilisant un conditionnement de type classe 3.

### **Élimination des déchets**

Placer le matériel potentiellement contaminant dans les récipients prévus à cet effet. Il devra être éliminé selon les règles d'hygiène en vigueur.

Enlever dans l'ordre suivant (1) les gants, la surblouse, se frictionner les mains avec de la solution hydro-alcoolique, puis retirer (2) les lunettes et les nettoyer avec une lingette détergente/désinfectante, retirer l'appareil de protection respiratoire en dehors de l'atmosphère contaminée et se frictionner les mains avec de la solution hydro-alcoolique. Tous les matériels jetables doivent être placés dans les déchets d'activité de soins à risque infectieux et assimilés.

## Coordonnées du Centre National de Référence (CNR) des Virus des infections respiratoires (dont la grippe)

### CNR des virus des infections respiratoires (3 laboratoires)

#### Institut Pasteur (Laboratoire coordonnateur)

Unité de génétique moléculaire des virus à ARN

Département de virologie

25 rue du Dr Roux

75724 PARIS CEDEX 15

**Nom du responsable : Pr Sylvie van der WERF**

Tel : 01 45 68 87 25 (secrétariat) – 01 45 68 87 22 – Fax : 01 40 61 32 41

Email : [grippe@pasteur.fr](mailto:grippe@pasteur.fr) ; [sylvie.van-der-werf@pasteur.fr](mailto:sylvie.van-der-werf@pasteur.fr)

#### Hospices civils de Lyon (HCL) (Laboratoire associé)

Laboratoire de Virologie du CHU de Lyon /CNR des virus des Infections Respiratoires

Institut des agents infectieux

Hôpital de la Croix Rousse – GHN

103, grande rue de la Croix Rousse

69317 Lyon CEDEX 04

**Nom du responsable : Pr Bruno LINA**

Tel : 04 72 07 11 11 (secrétariat) – 04 72 07 10 20 – Fax : 04 72 07 37 54

Email : [bruno.lina@chu-lyon.fr](mailto:bruno.lina@chu-lyon.fr) ; [bruno.lina@univ-lyon1.fr](mailto:bruno.lina@univ-lyon1.fr)

#### Institut Pasteur de la Guyane (Laboratoire associé)

Laboratoire de virologie

23, avenue Pasteur

BP 6010

97 306 Cayenne Cedex

**Nom du responsable : Dr Dominique ROUSSET**

Tél : 05 94 29 26 09 – Laboratoire : 05 94 29 58 27

Secrétariat : 05 94 29 58 16 – Fax : 05 94 29 58 09

Email : [drousset@pasteur-cayenne.fr](mailto:drousset@pasteur-cayenne.fr)

#### Cibu (Cellule d'intervention biologique d'urgence)

Institut Pasteur

28 rue du Dr Roux

75724 PARIS CEDEX 15

**Nom du responsable : Dr Jean-Claude MANUGUERRA**

Tel : 01 40 61 38 08

Email : [jmanugu@pasteur.fr](mailto:jmanugu@pasteur.fr)

En dehors des heures ouvrées (Système d'astreinte microbiologique 24h/24, 7j/7)

Email : [sam-liaison@pasteur.fr](mailto:sam-liaison@pasteur.fr)

Tél : 06 86 68 35 53

## Annexe 6 : Fiche technique à joindre aux prélèvements

Cette fiche clinique est à renseigner et à adresser au CNR avec les prélèvements.

La fiche est téléchargeable sur le site du CNR

([https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique\\_pro\\_sante\\_publicque/les\\_cnr/virus\\_des\\_infections\\_respiratoires\\_dont\\_grippe/fiche-clinique-hopital-2017-2018-infections-respiratoires.pdf](https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_pro_sante_publicque/les_cnr/virus_des_infections_respiratoires_dont_grippe/fiche-clinique-hopital-2017-2018-infections-respiratoires.pdf))



Centre National de Référence  
des virus des infections  
respiratoires (dont la grippe)

### Fiche clinique Saison 2017-2018 hôpital Surveillance virologique des syndromes grippaux

Patient : Nom \_\_\_\_\_ Prénom \_\_\_\_\_



<i>Cachet du médecin (à compléter pour l'envoi des résultats)</i>	<i>Etiquette du laboratoire (à compléter par le CNR)</i>	<i>Date d'arrivée au laboratoire</i>
---	--	--------------------------------------

Né(e) le ..... Sexe  F  M  
 Date de début de maladie ..... Date de prélèvement .....

Nature du prélèvement  Nasopharyngé/nasal  Liquide broncho-alvéolaire  
 Expectorations/crachat  Autre, précisez.....  
 Vaccination antigrippale 2017-18  Oui  Non Si oui, date.....

#### Contexte

Voyage récent à l'étranger (<15 jours) pays .....

Autre (cas groupés, transmission nosocomiale) .....

#### Clinique (Syndrome grippal non compliqué, syndrome de détresse respiratoire aigue, insuffisance rénale ...)

.....

.....

#### Prescription d'un antiviral :

Oui  Non si oui lequel : ..... Date de début du traitement.....

#### Facteurs de risque, antécédents justifiant une vaccination antigrippale Oui Non

Grossesse en cours  IMC ≥ 40  Diabète  Maladie cardio-vasculaire  Maladie respiratoire  
 Immunodépression  Autre maladie chronique, précisez.....

#### ANALYSES DEMANDEES

Sous-typage grippe par qRT-PCR (*Merci de préciser les résultats déjà obtenus dans votre laboratoire*)  
 Tests déjà effectués et résultats : (NR=non réalisé)  
 Grippe A :  POS  NEG  NR Grippe B :  POS  NEG  NR Type de test : .....  
 Grippe A(H3N2) :  POS  NEG  NR Grippe A(H1N1)pdm09 :  POS  NEG  NR  
 Autres virus respiratoires (préciser les résultats) : .....

Recherche de résistance aux anti-viraux (*Envoyer des prélèvements séquentiels, avant et après la mise sous traitement*)  
 .....

Recherche de MERS-CoV, virus grippaux aviaires H7, H5 (*si suspicion validée par l'INVS/ARSCIRE*)  
 .....

Commentaires

## **Annexe 7- Organisation de la surveillance et de l'investigation épidémiologique autour des cas humains d'infection à virus IA détectés en France (au 21/12/2017)**

La surveillance s'applique aux populations exposées et implique l'investigation de tous les cas confirmés, des cas possibles, des co-exposés et des personnes contacts d'un cas confirmé ou possible. Elle se fait en lien avec Santé publique France, l'ARS, la Cire, les médecins en charge du cas (médecins généralistes, médecins du travail, ..), en fonction des situations

(cf. recommandations du HCSP : I Prise en charge de patients suspects d'infection due à un virus IA et II - Conduite à tenir en cas de risque d'exposition à des volailles ou d'autres oiseaux atteints d'IA sur le territoire national, en pages 21 et 24 respectivement ).

L'objectif de la surveillance en France est d'assurer la détection précoce des cas de grippe à virus IA pour :

- une prise en charge thérapeutique rapide et adaptée du cas ;
- une confirmation virologique, avec caractérisation précise du sous-type viral ;
- l'alerte précoce des autorités sanitaires ;
- la recherche active des personnes ayant partagé la même exposition ;
- la surveillance et la prévention d'un début de transmission interhumaine du nouveau virus.

**Santé Publique France (SPF) est en charge de la surveillance épidémiologique des cas suspects d'infections à agents infectieux émergents en France. Dans ce cadre, il s'appuie sur un réseau territorial constitué par les cellules de SPF en région (Cire).**

**Les Agences régionales de santé (ARS) sont chargées de la mise en œuvre des mesures de contrôle autour des cas. Elles disposent pour cela de l'expertise de SPF au travers des Cire qui relayent au niveau régional les missions de SPF.**

La surveillance et l'investigation visent à détecter le cas, à en fournir une description clinique et épidémiologique, à assurer le suivi du patient et à rechercher l'existence de sujets ayant partagé la même exposition et des contacts étroits. Ces actions doivent être décidées et menées en concertation avec les Cire qui assurent le lien avec le niveau national et s'appuient sur l'expertise du département maladies infectieuses de SPF.

### **Organisation de la surveillance**

Les cas suspects sont signalés par les cliniciens aux ARS selon les organisations de réception des signaux mises en place dans chaque région et transmis dans les plus brefs délais à la Cire pour validation, c'est-à-dire classement du cas suspect en cas possible afin de réaliser un dépistage du virus.

La Cire complète le questionnaire des cas possibles lors de la validation du cas suspect en cas possible, saisie l'information sur une application informatique centralisée développée par SPF, informe le niveau national de SPF. La Cire informe l'ARS des étapes de validation des cas.

Le niveau national de SPF informe le CNR et la DGS de l'identification des cas possibles. Il réceptionne les résultats de l'analyse du prélèvement envoyés par le CNR et transmet l'information à la DGS (sous-direction VSS) et à la Cire qui assure le lien avec l'ARS. Si le cas est confirmé, le niveau national de SPF informe l'ECDC

L'ARS, en liaison avec le médecin ayant pris en charge le cas, vérifie que le prélèvement a été effectué et envoyé sous emballage conforme et avec la fiche de renseignement complétée au CNR.

L'ARS en lien avec la Cire assure le suivi des cas possibles/confirmés jusqu'à guérison, décès ou exclusion. Le suivi se fait au moins 1 à 2 fois par semaine avec le médecin en charge du cas.

L'ARS, en lien avec la Cire, recherche d'autres personnes ayant partagé la même exposition que le cas confirmé, s'assure que les personnes co-exposées ont reçu un traitement antiviral si besoin, qu'elles sont informées que toute apparition de symptômes doit être rapidement prise en charge et signalée à l'ARS et les suit jusqu'à 10 jours après la fin de l'exposition.

L'ARS, en lien avec la Cire, recherche les contacts étroits du cas confirmé, s'assure que les contacts étroits sont informés que toute apparition de symptômes doit être rapidement prise en charge et signalée à l'ARS et les suit jusqu'à 10 jours après le dernier contact non protégé avec le cas confirmé.

Toutes les informations recueillies lors du signalement et de l'investigation sont saisies par la Cire sur l'application informatique développée par SPF.

En fonction de la vraisemblance du diagnostic de grippe aviaire, à partir des données cliniques et d'exposition, la nécessité d'initier la recherche de sujets co-exposés et leur éventuel suivi, sans attendre le résultat de la confirmation biologique du cas index, sera décidée, au cas par cas, à l'issue d'une concertation entre l'ARS, la Cire et le département des maladies infectieuses de SPF.

L'ARS s'assure qu'en dehors des heures ouvrées l'appel du clinicien est transféré vers l'astreinte régionale ou nationale de SPF.

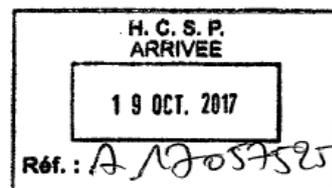
**Annexe 8 : Liste et coordonnées des points focaux régionaux**

Région	Courriel alerte	Plateforme alerte
Auvergne Rhône-Alpes	<a href="mailto:ars69-alerte@ars.sante.fr">ars69-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. 0810 224 262 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 04 72 34 41 27
Bourgogne Franche-Comté	<a href="mailto:ARS-BFC-ALERTE@ars.sante.fr">ARS-BFC-ALERTE@ars.sante.fr</a>	Tél. : 0809 404 900 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 03 81 65 58 65
Bretagne	<a href="mailto:ars35-alerte@ars.sante.fr">ars35-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 09 74 50 00 09 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 90 01 25 25
Centre Val de Loire	<a href="mailto:ars45-alerte@ars.sante.fr">ars45-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 02 38 77 32 10 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 34 00 02 58
Corse	<a href="mailto:ars2a-alerte@ars.sante.fr">ars2a-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 04 95 51 99 88 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 04 95 51 99 12
Grand Est	<a href="mailto:ars-grandest-alerte@ars.sante.fr">ars-grandest-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 09 69 39 89 89 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 03 10 01 01 61
Guadeloupe	<a href="mailto:ars971-alerte@ars.sante.fr">ars971-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 05 90 41 02 00 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 05 90 99 49 24
Guyane	<a href="mailto:ars973-alerte@ars.sante.fr">ars973-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 05 94 25 72 37 Fax : 05 94 25 72 91
Hauts de France	<a href="mailto:ars-hdf-alerte@ars.sante.fr">ars-hdf-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 03 62 72 77 77 Fax : 03 62 72 88 75
Ile-de-France	<a href="mailto:ars75-alerte@ars.sante.fr">ars75-alerte@ars.sante.fr</a> <a href="mailto:ars-dt75ealerte@ars.sante.fr">ars-dt75ealerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 0825 811 411 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 01 44 02 06 76
Martinique	<a href="mailto:ars972-alerte@ars.sante.fr">ars972-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 0820 202 752 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 05 96 39 44 26
Mayotte	<a href="mailto:ars-oi-cvags-mayotte@ars.sante.fr">ars-oi-cvags-mayotte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 02 69 61 83 20 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 69 61 83 21
Normandie	<a href="mailto:ars14-alerte@ars.sante.fr">ars14-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 0809 400 600 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 31 70 95 50
Nouvelle Aquitaine	<a href="mailto:ars33-alerte@ars.sante.fr">ars33-alerte@ars.sante.fr</a> <a href="mailto:ARS-NA-ALERTE-GEST-SUD@ars.sante.fr">ARS-NA-ALERTE-GEST-SUD@ars.sante.fr</a>	Tél. : 0809.400 004 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 05 67 76 70 12
Occitanie	<a href="mailto:ars31-alerte@ars.sante.fr">ars31-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 0800 301 301 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 05 34 30 25 86
PACA	<a href="mailto:ars13-alerte@ars.sante.fr">ars13-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 04 13 55 80 00 (365 j/365) Fax : 04 13 55 83 44
Pays de la Loire	<a href="mailto:ars44-alerte@ars.sante.fr">ars44-alerte@ars.sante.fr</a>	Tél. : 0800 277 303 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 49 10 43 89
La Réunion	<a href="mailto:ars-oi-signal-reunion@ars.sante.fr">ars-oi-signal-reunion@ars.sante.fr</a>	Tél. : 02 62 93 94 15 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 62 93 94 56

**Annexe 9 : Antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) : mode d'administration et posologies usuelles**

	<i>Chez l'adulte</i>		<i>Chez l'enfant</i>	
	Curatif	Prophylaxie	Curatif	Prophylaxie
<b>Osetamivir</b>	<p><i>Voie orale</i></p> <p>pendant 5 jours</p> <p>75 mg x 2/jour</p>	<p><i>Voie orale</i></p> <p>pendant 10 jours</p> <p>75 mg/jour</p>	<p><i>Voie orale</i></p> <p>pendant 5 jours</p> <p>13 ans et plus : 75 mg x 2/jour</p> <p>1-12 ans : 10 à 15 kg : 30 mg x 2/j</p> <p>&gt; 15 à 23 kg : 45 mg x 2/j</p> <p>&gt; 23 à 40 kg : 60 mg x 2/j</p> <p>&gt; 40 kg : 75 mg x 2/j</p>	<p><i>Voie orale</i></p> <p>pendant 10 jours</p> <p>13 ans et plus : 75 mg x 1/jour</p> <p>1-12 ans : 10 à 15 kg : 30 mg x 1/j</p> <p>&gt; 15 à 23 kg : 45 mg x 1/j</p> <p>&gt; 23 à 40 kg : 60 mg x 1/j</p> <p>&gt; 40 kg : 75 mg x 1/j</p>
<b>Zanamivir</b>	<p><i>Voie inhalée</i></p> <p>pendant 5 jours</p> <p>2 inhalations (2 x 5 mg) x 2/jour</p>	<p><i>Voie inhalée</i></p> <p>pendant 10 jours</p> <p>2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour</p>	<p><i>Voie inhalée</i></p> <p>pendant 5 jours</p> <p><b>A partir de 5 ans</b></p> <p>2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour</p>	<p><i>Voie inhalée</i></p> <p>pendant 10 jours</p> <p><b>A partir de 5 ans</b></p> <p>2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour</p>

## **Annexe 10 : Saisine de la DGS et de la DGAI du 16 octobre 2017**



### **Direction Générale de l'Alimentation**

251, rue de Vaugirard  
75 732 PARIS CEDEX 15  
Téléphone : 01 49 55  
Télécopie : 01 49 55 84 23

### **Direction générale de la santé**

Sous-direction de Veille et Sécurité  
sanitaire  
Dossier suivi par Ch. Ortmans  
01 40 56 60 24

*A7-24022*

Paris, le 16 OCT. 2017

**Monsieur le Président du  
Haut Conseil de Santé Publique  
18 Place des cinq martyrs du  
Lycée Buffon  
75014 Paris**

**Objet : saisine relative à l'actualisation de l'avis de 2006 sur la conduite à tenir lors d'une exposition à des volailles ou d'autres oiseaux atteints d'influenza aviaire à virus hautement pathogène et à risque établi de transmission humaine sur le territoire national**

Le 23 juin 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, saisi par la Direction générale de la Santé, formulait des recommandations relatives à la conduite à tenir lors d'une exposition à des volailles ou d'autres oiseaux atteints d'influenza aviaire à virus hautement pathogène et à risque établi de transmission humaine sur le territoire national.

Depuis octobre 2016, la Chine connaît une vague importante de cas d'influenza aviaire hautement pathogène H7N9 au sein de sa filière avicole ; ce virus a un potentiel zoonotique et parallèlement au nombre de foyers en élevage, le nombre de cas humains touchés par ce virus est significatif, notamment parmi les personnes exposées très étroitement aux volailles contaminées. Au 15 juin 2017, 1533 cas et 592 décès avaient été notifiés en Chine depuis 2013.

Bien que, à l'heure actuelle, l'OMS et l'ECDC considèrent que le virus n'a pas encore acquis la capacité de maintenir une transmission d'homme à homme, ce virus faiblement pathogène peut générer des cas graves chez l'homme.

Une autre souche d'influenza aviaire à potentiel zoonotique, H5N6, circule également au sein de la filière volaille chinoise (859 cas confirmés et 453 décès rapportés dans 16 régions) depuis 2003.

Les experts en santé animale n'excluent pas la possible introduction sur le territoire européen d'une des deux souches zoonotiques sévissant sur le continent asiatique dès l'automne prochain, en particulier celle due au virus H5N6. En effet, d'après les dernières informations disponibles, il semble que les palmipèdes (et par là même, les oiseaux migrateurs) seraient peu réceptifs au virus H7N9.

Dans ce contexte, il convient de mettre à jour les mesures de prévention des risques professionnels concernant les travailleurs susceptibles d'être en contact avec des volailles ou d'autres oiseaux si l'un de ces deux virus venait à être introduit sur le territoire et notamment des agents de l'Office national de la Chasse et de la Faune Sauvage (ONCFS) et des Fédérations départementales de chasseurs, amenés à participer activement à la surveillance de l'avifaune.

Aussi, nous souhaiterions que le Haut Conseil de la Santé Publique actualise les recommandations formulées dans l'avis de 2006 relatives à la protection des personnes contre une infection par transmission directe du virus influenza aviaire à partir d'animaux sensibles, en prenant en compte les souches circulant actuellement dans le monde et leur potentiel de diffusion.

En effet, les recommandations de 2006 sont limitées aux virus aviaires à risque établi de transmission humaine, ce qui n'est plus conforme à la surveillance conduite en France ni aux recommandations de l'ECDC.

Votre avis devra également intégrer l'évolution des techniques virologiques et notamment les résultats de séquençage de virus pour prendre en compte le potentiel zoonotique de ces virus en cas de mutation ou recombinaison.

Votre avis portera sur des recommandations techniques et non pas sur l'organisation des différents services

Compte tenu de la transversalité du sujet, nous vous saurions gré de vous rapprocher de l'Anses et du Centre national de référence des virus influenzae.

Dans la mesure où le risque est lié à la migration aviaire, nous souhaiterions disposer de vos recommandations concernant la protection des personnes exposées pour le 30 novembre 2017.

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Benoît VALLET

Le Directeur Général de l'Alimentation,  
Patrick DEHAENE

Copie : ANSES  
CNR influenza

## **Annexe 11** - Composition du groupe de travail

Sibylle BERNARD-STOECKLIN, Santé publique France, Direction des maladies infectieuses

Thierry BLANCHON, membre du HCSP, CS MIME

Céline CAZORLA, membre du HCSP, vice-présidente de la CS MIME

Christian CHIDIAC, membre du HCSP, président de la CS MIME, pilote du groupe de travail

Jean François GEHANNO, membre du HCSP, CS MIME

Daniel LEVY-BRUHL, Santé publique France, Direction des maladies infectieuses

Henri PARTOUCHE, membre du HCSP, CS MIME

Bruno POZZETTO, membre du HCSP, CS MIME

Gilles SALVAT, ANSES, Directeur de la santé animale et du bien-être des animaux

Sylvie VAN DER WERF, Institut Pasteur, CNR Virus des infections respiratoires (dont la grippe)

### **Secrétariat général du HCSP**

Annette COLONNIER

Avis produit par la Commission spécialisée maladies infectieuses et maladies émergentes  
Le 21 décembre 2017

### **Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)