

Avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires (COVARs)

24 Mai 2024

Point sur la situation liée au virus influenza H5N1 (lignage 2.3.4.4b) circulant aux USA et Actualisation de l'avis du COVARs du 8 juin 2023 sur l'Influenza aviaire

Membres du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires associés à cet avis:

Brigitte AUTRAN, Présidente, Immunologiste
Fabrice CARRAT, Epidémiologiste
Yvanie CAILLE, Association de patients
Simon CAUCHEMEZ, Modélisateur
Julie CONTENTI, Urgentiste
Annabel DESGREES du LOU, Démographe
Didier FONTENILLE, Entomologiste
Patrick GIRAUDOUX, Eco-épidémiologiste,
Mélanie HEARD, Politiste en santé
Xavier de LAMBALLERIE, Virologue
Thierry LEFRANCOIS, Vétérinaire,
Roger LE GRAND, Vaccins,
Xavier LESCURE, Infectiologue
Bruno LINA, Virologue
Véronique LOYER, Représentante des citoyens
Denis MALVY, Infectiologue
Céline OFFERLE, Association de patients
Jocelyn Raude, Psychologue social
Olivier SAINT-LARY, Généraliste
Rémy SLAMA, Epidémiologiste

Chargée de mission : Léa Druet-Faivre

COVARs
Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires

Cet avis sera transmis aux autorités nationales le 24 mai 2024

Comme les autres avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires, cet avis a vocation à être rendu public.

Introduction

De multiples cas d'infection par un virus influenza H5N1 survenus dans plusieurs élevages de bovins et de caprins des USA ont été rapportés depuis mars 2024, accompagnés par la détection d'un premier cas de conjonctivite due à ce même virus aviaire chez un jeune homme de 27 ans (Texas) ayant été en contact avec des animaux malades le 29 mars, puis d'un second cas similaire (Michigan) début mai¹. L'importance et la durée de cette épizootie expose à la possibilité de survenue d'autres cas sporadiques.

Cette situation inédite a été suivie et analysée par de nombreux acteurs internationaux et nationaux (OMS, ECDC, FAO, CDC, USDA, FDA ; ANRS-MIE, ANSES, SpF) afin de décrire le niveau de risque H5N1 apporté par cette nouvelle donnée (capacité d'infection de bovins et de transmission dans les troupeaux ainsi qu'à l'homme). Selon ces différentes analyses cohérentes, le niveau de risque pandémique n'a pas augmenté pour l'homme, en l'absence de modifications significatives des virus montrant une adaptation à l'homme. Il s'agit cependant de situations inattendues pour lesquelles des actions sanitaires immédiates doivent être prises afin de pouvoir maîtriser un risque émergent. Le CDC estime pour sa part que « *des infections humaines sporadiques sans propagation continue ne modifieront pas l'évaluation des risques pour le grand public américain, que le CDC considère comme faibles* »². Le COVARS, dans son Avis du 3 avril 2024 sur l'évaluation des risques de situations sanitaires exceptionnelles majeures³, avait classé la grippe zoonotique en tête (en prenant en compte divers facteurs socio-économiques en sus des facteurs épidémiologiques). Ce constat est réaffirmé ici et les événements aux Etats-Unis ne modifient pas l'estimation du risque actuel.

Le COVARS souhaite compléter son Avis du 8 juin 2023 portant sur le risque sanitaire lié à l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP)⁴ et éclairer sur la situation particulière liée à cette introduction du virus influenza H5N1 chez un hôte mammifère domestique jusqu'alors épargné, en rappelant de nombreux points restant d'actualité. En complément de documents déjà produits, notamment la synthèse commune SpF-ANSES/CNR-LNR, le COVARS souhaite également présenter quelques recommandations complémentaires. A noter que cet avis fait état de la situation actuelle à date de sa parution, et qu'il est susceptible d'être modifié en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique.

¹ <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s0522-human-case-h5.html>

² <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s0522-human-case-h5.html>

³ COVARS, Avis du 3 avril 2024 relatif à l'évaluation des risques de situations sanitaires exceptionnelles majeures pour la santé humaine en France au cours des années 2025-2030, accessible ici : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_covars-risquesituations_sanitaires_exceptionnelles.pdf

⁴ COVARS, Avis du 8 juin 2023 relatif au risque sanitaire de grippe aviaire lié à l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP), accessible ici : <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2023-06/avis-du-covars-du-8-juin-2023---risque-sanitaire-li-l-iahp-et-la-grippe-aviaire-28112.pdf>

I. Rappels sur l'Avis du COVARs 8 juin 2023 portant sur le risque sanitaire lié à l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP)

Dans son avis de 2023 réalisé dans le contexte de l'épizootie massive des années 2021 à 2023 et selon une approche « *One Health* » intégrant les avis de différentes agences, le COVARs, avait fait dix recommandations visant notamment à réduire le risque de transmission des oiseaux sauvages aux oiseaux d'élevage, à renforcer le suivi du risque de transmission à l'homme, et à renforcer la capacité de réponse à un événement de transmission limité⁵. Ces recommandations restent en vigueur:

- **Continuer à mener dès que possible une stratégie de vaccination des volailles, en complément des mesures de biosécurité,**
- **Etendre la recommandation de vaccination contre la grippe saisonnière** aux personnes exposées, en contact avec des oiseaux potentiellement porteurs du virus.
- **Adapter les mesures de prévention et gestion des élevages** en recherchant des **alternatives à l'abattage préventif (y compris via la vaccination),**
- **Etendre et renforcer les moyens humains et financiers de la surveillance animale et humaine,** qui doit être **homogénéisée** au niveau national (notamment dans les **Territoires Ultra-Marins**).
- **Intensifier la surveillance des espèces sauvages** par l'OFB, favoriser l'analyse de l'**ADN environnemental** adaptée aux conditions épidémiologiques et **la surveillance participative, y compris dans les territoires ultramarins.**
- **Faciliter la coopération entre médecine vétérinaire et humaine** dans les élevages autour des volailles infectées,
- **Constituer et diversifier des stocks d'antiviraux efficaces et adaptés aux situations d'urgence** de grippe aviaire
- **Composer des stocks stratégiques de vaccins pré-pandémiques.**
- **En cas de crise, être en capacité d'activer rapidement une cellule de crise multi-sectorielle mobilisable** afin de **renforcer localement la coordination de la réponse nationale**
- **Financer des recherches de long terme** en santé animale et humaine, en virologie/immunologie, écologie, modélisation et en sciences humaines et sociales, ainsi que des recherches participatives, afin de mieux protéger les espèces animales et les populations humaines, mieux appréhender les écosystèmes, les virus IAHP et leurs conséquences, et mieux apprécier les risques de pandémie.

⁵ COVARs, Avis du 8 juin 2023 relatif au risque sanitaire de grippe aviaire lié à l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP), accessible ici : <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2023-06/avis-du-covars-du-8-juin-2023---risque-sanitaire-li-l-iahp-et-la-grippe-aviaire-28112.pdf>

II. Evaluation de la situation aux Etats-Unis et incidence pour l'Europe et pour les territoires ultramarins des Caraïbes.

Cette analyse est faite en détail dans la note SpF-ANSES/CNR-LNR de début mai 2024⁶. Brièvement, le virus H5N1 responsable des foyers épizootiques et du 1er cas humain appartient au génogroupe B3.13 du lignage 2.3.4.4B, génogroupe différent de ceux observés en Europe (à noter que le séquençage du virus du 2^e cas humain est en attente).

Situation aux Etats-Unis d'Amérique :

Au 22 Mai 2024, le Département de l'Agriculture des USA (USDA) rapporte la détection de 52 foyers d'infections dans des élevages de Bovins et Caprins de 10 états des USA (Figure N°1). De plus environ 10 chats vivant à proximité immédiate des élevages de bovins infectés ont été également contaminés.

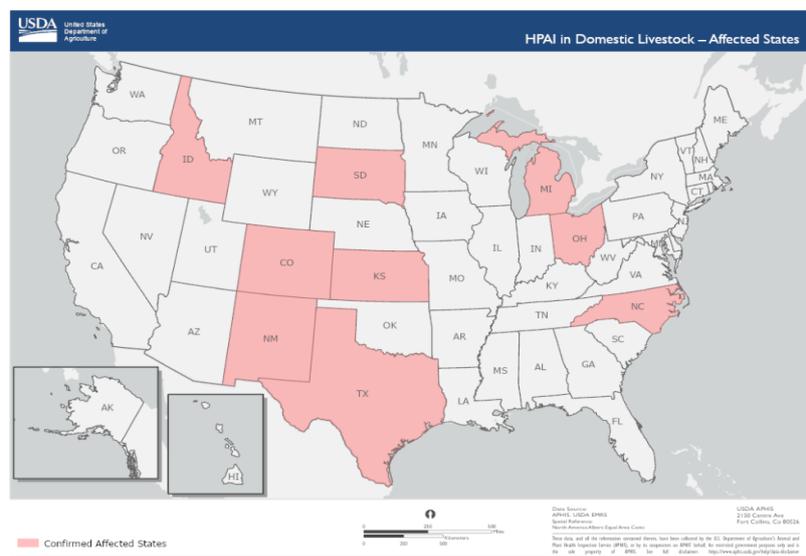


Figure 1 : Etats des USA affectés par des infections d'animaux domestiques au 22/5/2024⁷

Les analyses rétrospectives montrent que ce virus spécifique, du génogroupe B3.13 du lignage 2.3.4.4B, a été responsable d'une épidémie massive chez les vaches laitières entre décembre 2023 et mars 2024. Par ailleurs, il faut noter que les infections H5N1 observées aux USA chez les oiseaux ont représenté jusqu'à 80% de foyers aviaires observés durant le premier trimestre 2024 à l'échelle mondiale. Depuis cette période, des infections sporadiques de nombreux animaux ont été observées en Amérique du Nord (voir bilan au 14 mai représenté dans le graphique ci-dessous)⁸.

⁶ ANSES/SPF/CNR (2024), Situation épidémiologique des virus influenza aviaire H5N1 du clade 2.3.4.4b : focus sur la situation aux Etats-Unis et analyses de risque en France

⁷ USDA, Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) Detections in Livestock, 23 mai 2024: <https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/livestock>

⁸<https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/mammals>

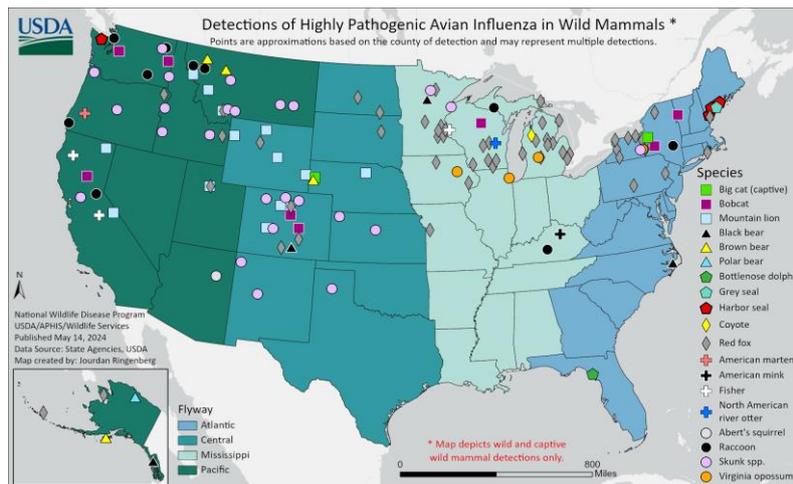


Figure 2 : Détection de cas d'Influenza aviaire hautement pathogène dans la faune sauvage aux USA (source : USDA⁹)

La voie d'introduction du virus aviaire chez les bovins et caprins reste incertaine, même si l'hypothèse la plus probable est celle d'une introduction unique liée à la consommation par les vaches laitières de litière souillée par des déjections d'oiseaux infectés par le virus, suivie d'une transmission « de contact » entre bovins, notamment lors de transports d'animaux entre différents états¹⁰.

Les bovins présentent des signes d'infections assez frustrés (faibles signes respiratoires, chute de la production de lait et lait à consistance modifiée) suivis d'une guérison complète à la différence des jeunes caprins contaminés dont les formes sont plus sévères avec 50% de mortalité.

Le virus est excrété dans le lait à des niveaux élevés, ce qui s'explique par un fort tropisme de ce virus pour les glandes mammaires des vaches laitières. En effet, un travail récent a montré que le pis des vaches comportait des cellules exprimant à leur surface l'ensemble des récepteurs utilisés par les virus aviaires (alpha 2,3) et les virus humains (alpha 2,6)¹¹. Cette caractéristique inconnue jusqu'à présent explique le niveau d'excrétion élevé des virus H5N1 dans le lait des animaux¹².

Il n'est pas à ce jour encore établi si la transmission au chat s'est faite par voie digestive ou respiratoire, préalablement à la consommation du lait¹³.

D'après un travail préliminaire réalisé par l'USDA, le lait pasteurisé, et les produits transformés à partir du lait cru ne semblent pas contenir de virus infectieux¹⁴.

Afin de définir le potentiel de franchissement de barrière d'espèce du virus, il a été réalisé une comparaison des séquences des virus isolés chez les oiseaux, les bovins et la personne infectée. Cette analyse a montré des différences moléculaires entre les virus aviaires et bovins reflétant la capacité de réplication chez les espèces infectées ; des mutations d'adaptation ont été observées notamment dans le gène de la polymérase chez les virus isolés des cas bovins. Pour le virus détecté chez le 1^{er} cas humain,

⁹<https://www.aphis.usda.gov/livestock-poultry-disease/avian/avian-influenza/hpai-detections/mammals>

¹⁰ Nguyen T-Q et al (2024), Emergence and interstate spread of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) in dairy cattle, Pre-Print, bioRxiv 2024.05.01.591751; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.05.01.591751>

¹¹ Toutefois, en ce qui concerne le lait de chèvre, il n'existe pas à ce jour de données sur son éventuelle contamination.

¹² Kristensen C et al, (2024) The avian and human influenza A virus receptors sialic acid (SA)- α 2,3 and SA- α 2,6 are widely expressed in the bovine mammary gland, bioRxiv ; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.05.03.592326>

¹³ E. R. Burrough et al (2024), , *Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Clade 2.3.4.4b Virus Infection in Domestic Dairy Cattle and Cats*, EID Volume 30, Number 7—July 2024, United States, https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/30/7/24-0508_article

¹⁴ <https://www.aphis.usda.gov/news/agency-announcements/usda-fda-cdc-share-update-hpai-detections-dairy-cattle>

une mutation d'adaptation à l'homme (toujours dans la polymérase virale) a aussi été retrouvée. Toutefois, aucune mutation sur l'hémagglutinine du virus permettant une adaptation aux récepteurs humains (et donc une possible transmissibilité interhumaine) n'a été détectée.

Risque de diffusion hors USA :

L'Europe n'a pas été touchée par le génogroupe B3.13 du lignage H5N1 2.3.4.4B responsable de la situation décrite aux USA. Ce sont des lignages différents qui ont été impliqués dans les foyers d'infection observés en Europe en 2021, 2022 et 2023, tant chez les oiseaux sauvages, que les oiseaux d'élevage ou les mammifères contaminés¹⁵

Toutefois, deux points de vigilance sont à noter concernant la migration d'oiseaux sauvages contaminés par ce virus particulier:

- vers le Nord : Les oiseaux pourraient rencontrer dans leurs zones de nidification humides arctiques les oiseaux venant des couloirs migratoires européens et américains, et ainsi permettre leur infection. La surveillance des oiseaux migrateurs sauvages cet automne permettra de déterminer si le lignage circulant aux USA a été transmis aux oiseaux européens.
- vers le Sud : la migration passant par le Mexique, ou survolant le golfe du Mexique, il est possible que des oiseaux contaminés survolent et stationnent dans les zones ultramarines des Caraïbes. Dans cette région, la surveillance est réalisée par le laboratoire du Cirad (avec confirmation par le LNR Anses). A ce jour, la surveillance aviaire renforcée en Guadeloupe et Martinique n'a pas détecté de cas d'influenza aviaire depuis l'extension récente du virus H5N1 à l'Amérique du Nord.

III. Rappels des risques spécifiques en Europe

Des cas d'infection chez les mammifères ont été rapportés en Europe en 2022 et 2023, tant dans la faune sauvage que la faune d'élevage. Les mesures prises en septembre 2023 ont permis la maîtrise du risque dans les élevages de visons et de renards contaminés, en abattant préventivement l'ensemble des animaux des élevages contaminés. La vaccination des élevages de canards en France a aussi permis une réduction du risque de circulation du virus H5N1 en supprimant des boucles d'amplification oiseaux d'élevages - oiseaux sauvages¹⁶.

L'évolution des virus H5 est imprévisible et il est nécessaire de rester attentif à tout nouvel événement. Pour cela, la surveillance intégrée est fondamentale, combinant à la fois la surveillance zoonotique (animaux sauvages et d'élevage), la surveillance environnementale à proximité des élevages contaminés, et des zones de rassemblement (colonies de nidification, dortoirs, gagnages, etc.) où des oiseaux sauvages contaminés ont été détectés, et la surveillance humaine comme décrite dans le protocole de surveillance active proposée par SpF. L'analyse rapide des virus détectés notamment par séquençage du génome entier permet d'estimer rapidement toute nouvelle situation en termes de

¹⁵ E. R. Burrough et al (2024), , *Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Clade 2.3.4.4b Virus Infection in Domestic Dairy Cattle and Cats*, EID Volume 30, Number 7—July 2024, United States, https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/30/7/24-0508_article

¹⁶ <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049479033>

risques tant pour la faune sauvage et la biodiversité (risque de mortalités massives) que de risque de franchissement durable de la barrière d'espèce (transmission oiseaux vers mammifères accompagnée d'évolution génétique par mutation ou réassortiment).

Enfin, un risque majeur serait l'introduction de ce lignage viral dans un élevage porcin. A ce jour, il n'a pas été rapporté de foyer de contamination H5N1 chez le Porc (contrairement au H1N1). Toutefois, comme cet animal peut servir de creuset d'adaptation ou de réassortiment des virus influenza aviaire pour les transformer en virus ayant un potentiel de transmission interhumaine, tous les efforts doivent être mis en œuvre pour éviter l'introduction d'un virus aviaire dans des élevages porcins.

IV. Recommandations

Toutes les mesures possibles de prévention doivent être mises en place pour limiter le risque de transmission des virus influenza aviaries à l'être humain, à partir de tout type d'élevage d'animaux infectés, tant pour les professionnels exposés que pour leurs familles et la population générale, principalement par le respect de bonnes pratiques d'hygiène. Un suivi régulier du risque devra être réalisé conjointement par l'ANSES et SPF.

Le COVARS recommande de :

- **Renforcer le niveau de surveillance et de séquençage des virus influenza, en France hexagonale et dans les départements d'outre-mer :**
 - **dans l'environnement**, notamment dans les zones de repos des oiseaux sauvages, la surveillance des eaux usées (réseau SUM'EAU par exemple) et la recherche de marqueurs d'ARN environnemental.
 - **chez les animaux** (oiseaux domestiques et sauvages, mammifères domestiques et sauvages)
 - **chez l'homme au contact d'animaux potentiellement contaminés**, afin de détecter le plus précocement possible les mutations d'adaptation permettant le franchissement de barrière d'espèce vers les mammifères et l'homme, ou tout cas de transmission sporadique à l'homme. A l'échelle européenne, la surveillance des élevages de visons pourrait également être renforcée.

- **Anticiper la mise en place d'une surveillance active des élevages bovins et caprins** à proximité des élevages d'oiseaux contaminés (événement d'infection fortuit) :
 - en réalisant notamment un **suivi sérologique dans des élevages bovins et caprins** pour dépister toute introduction silencieuse de virus aviaire dans ces filières d'élevage, voire une possible surveillance des lisiers/fumiers des élevages en plein air.
 - en rappelant les **précautions de manipulation d'animaux potentiellement contaminés**, y compris pour la filière laitière (recommandations en cours par l'ANSES).
 - Une vigilance particulière doit être portée sur la **consommation de produits laitiers**, en particulier de **fromages crus** très consommés en France. Un suivi des études en cours sur le risque de contamination humaine lié à la consommation de produits dérivés du lait ou de viande bovine actuellement conduites par les autorités des USA devra être réalisé par l'ANSES.

- **Prévoir des mesures d'accompagnement psychologique pour les éleveurs** dont le cheptel bovin aurait été contaminé par un virus H5N1.
- **Poursuivre la stratégie de vaccination des canards** et maintenir un haut niveau de surveillance post vaccination afin de limiter la circulation H5N1.
- **Soutenir la recherche sur les risques potentiels liés à l'épandage issu de la litière souillée.**
- **Renforcer la sensibilisation des médecins au risque de grippe aviaire** devant une personne symptomatique, pauci- ou asymptomatique ayant été en contact avec des animaux potentiellement infectés.
- **Renforcer la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour les personnels** au contact des élevages d'animaux pouvant être contaminés par des virus zoonotiques.
- **Renforcer la sensibilisation du grand public sur le sujet**, en particulier dans les zones à risque, par le biais notamment des autorités sanitaires régionales, comme proposé par l'analyse conjointe SpF-ANSES/CNR-LNR.
- **Mettre en place un stock d'antiviraux diversifié** rapidement mobilisable (Inhibiteurs de la neuraminidase oseltamivir et inhibiteurs de la polymérase baloxavir-marboxyl) pour une action rapide en cas de détection de cas d'infection (réduction de la sévérité du cas, frein transmission interhumaine)