

AVIS

relatif à la prévention de la transmission à l'Homme des virus influenza porcins et aviaires

10 décembre 2021

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de l'alimentation (DGAL) par courriel en date du 3 novembre 2021 (annexe 1) en vue d'établir des recommandations de protection individuelle des intervenants dans les lieux de détention de porcins et de conduite à tenir en cas de suspicion de cas de grippe zoonotique. Les commanditaires souhaitent obtenir des précisions relatives aux circonstances favorisant ces transmissions et aux secteurs d'activité concernés ainsi que des recommandations visant à réduire les risques de transmission à l'Homme ou atténuer leurs impacts (notamment le port d'équipements de protection individuelle adaptés).

Afin de répondre à cette saisine, un groupe de travail (GT) composé ou non d'experts du HCSP a été constitué. Compte tenu de la thématique, des représentants du centre national de référence (CNR) des virus respiratoires (dont la grippe), de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), du laboratoire national de référence (LNR) Influenza porcine et du LNR Influenza aviaire ont intégré ce groupe de travail (annexe 2).

Sur le plan méthodologique, cinq réunions d'experts ont été programmées et une recherche bibliographique a été effectuée.

Du fait des similitudes qui caractérisent l'exposition des personnels en charge des animaux domestiques susceptibles d'être infectés par des virus influenza, le GT a pris la décision d'élargir son avis aux virus aviaires.

A noter que dans le chapitre « conduite à tenir », de nouvelles définitions de cas sont proposées.

Table des matières

1.	Les éléments virologiques relatifs aux virus influenza zoonotiques.....	4
1.1	Origine et caractéristiques des virus.....	4
1.1.1	Virus influenza porcins.....	4
1.1.2	Virus influenza aviaires.....	6
1.2	Transmission à l'Homme, source d'infection et facteurs virologiques favorisants.....	8
1.2.1	Virus influenza porcins.....	8
1.2.2	Virus influenza aviaires (voir avis du HCSP [41]).....	10
2.	La sensibilité des virus zoonotiques aux antiviraux.....	14
2.1	Données des études sur l'efficacité des antiviraux.....	14
2.1.1	Virus influenza porcins.....	14
2.1.2	Virus influenza aviaires.....	14
2.2	Recommandations internationales pour l'utilisation des antiviraux en cas d'émergence de virus influenza zoonotique (porcin ou aviaire) chez l'homme.....	14
3.	Le diagnostic virologique des infections zoonotiques chez l'Homme.....	17
3.1	La technique de RT-PCR.....	17
3.2	En complément de la détection par RT-PCR,.....	17
3.3	Les tests rapides d'orientation diagnostique grippe.....	17
4.	Les données épidémiologiques relatives aux virus influenza porcins et aviaires.....	18
4.1	Chez l'animal.....	18
4.1.1	Virus influenza porcins.....	18
4.1.2	Virus influenza aviaires.....	20
4.2	Chez l'Homme.....	21
4.2.1	Épidémiologie des cas humains d'infection par un virus influenza porcin (grippe porcine) 21	
4.2.2	Épidémiologie des cas humains d'infection par un virus influenza aviaire (grippe aviaire) 23	
5.	Synthèse sur les cas humains (aspects cliniques et diagnostiques, évolution, traitements).26	
5.1	Cas de grippe porcine.....	26
5.2	Cas de grippe aviaire.....	26
6.	Efficacité des mesures barrières en prévention de la transmission à l'Homme des virus influenza porcins et aviaires :.....	27
7.	L'avis du HCSP des 21 décembre 2017 et 22 juin 2018 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.....	28
8.	Conduite à tenir.....	29
8.1	Préambule :.....	29

8.2	Le HCSP propose les définitions suivantes	30
8.2.1	Grippe porcine (infection humaine par un virus influenza d'origine porcine)	30
a)	Cas suspect de grippe porcine	30
b)	Cas possible de grippe porcine	30
c)	Cas confirmé de grippe porcine.....	31
8.2.2	Grippe aviaire (infection humaine par un virus influenza d'origine aviaire).....	31
a)	Cas suspect de grippe aviaire.....	31
b)	Cas possible de grippe aviaire.....	31
c)	Cas confirmé de grippe aviaire.....	33
8.2.3	Définition d'une personne contact.....	33
8.2.4	Définition d'une exposition à risque.....	33
Le HCSP recommande :		35
Annexes.....		51
Annexe 1 : saisine de la DGS et de la DGAL.....		52
Annexe 2 : composition du groupe de travail		54
Annexe 3 : Mesures d'éducation, de protection et d'hygiène pour les personnes exposées à des oiseaux ou porc suspects ou confirmés infectés ainsi qu'à leurs produits (plumes, déjections...)		55
Annexe 4 : coordonnées du Centre National de Référence (CNR) des Virus des infections respiratoires (dont la grippe)		57
Annexe 5 : fiche à adresser avec le prélèvement au CNR (incluant les virus influenza zoonotiques)		58
Annexe 6 : liste et coordonnées des points focaux régionaux		59
Annexe 7 : précautions d'hygiène en milieu de soins.....		61
Annexe 8 : suspicion de grippe porcine ou aviaire : conditions de prélèvement.....		64
Annexe 9 : document pour information des personnes contacts et/ou co-exposées d'un cas confirmé d'infection par un virus influenza porcine ou aviaire		66
Annexe 10 : antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) : mode d'administration et posologies usuelles		67

Le HCSP a pris en compte :

1. Les éléments virologiques relatifs aux virus influenza zoonotiques

L'Homme peut être infecté par des virus influenza porcins et /ou aviaires. Il s'agit de virus influenza de type A animaux d'importance majeure en santé publique car susceptibles d'être responsables de pandémie. Ils nécessitent une vigilance particulière suivant la sévérité de l'infection chez l'Homme et leur capacité à s'adapter durablement à l'Homme.

1.1 Origine et caractéristiques des virus

1.1.1 Virus influenza porcins

On entend par virus influenza porcin, ou swIAV pour *swine (sw) influenza A virus (IAV)*, un IAV isolé à partir d'un prélèvement biologique de porc.

Chez le porc, l'émergence d'un nouveau swIAV, différent de ceux connus pour circuler dans l'espèce et/ou de ceux déjà identifiés ponctuellement, peut résulter de divers mécanismes :

- le transfert *in toto*¹ d'un IAV d'une autre espèce animale, en l'occurrence aviaire ou humaine ;
- des modifications génétiques (mutation, délétion, insertion) introduites pendant la réplication du génome viral, en raison d'erreurs de l'ARN polymérase ARN-dépendante du virus, dépourvue de mécanisme de relecture et d'activité de correction. Lorsque les modifications concernent les gènes codant l'hémagglutinine (HA) ou la neuraminidase (NA), elles peuvent conduire à un « glissement antigénique » (*drift*) et à l'émergence d'un nouveau « variant » antigénique ;
- le réassortiment génétique, en raison de la segmentation du génome viral ; lorsqu'une cellule est co-infectée par deux virus différents, il peut se former, lors de l'assemblage et du bourgeonnement, un « virus réassortant » ayant emprunté des segments génomiques à l'un et l'autre des virus parentaux ; quand le réassortiment concerne le gène HA ou NA, il entraîne une « cassure antigénique » (*shift*) c'est-à-dire le remplacement d'un antigène majeur.

L'apparition d'un nouveau swIAV variant ou réassortant dans une population de porcs n'entraîne pas toujours la disparition du ou des virus précédemment en circulation. Ainsi, on distingue des swIAVs « **enzootiques** », c'est-à-dire des virus qui se sont adaptés à l'espèce et qui ont largement diffusé dans la population porcine, et des swIAVs « **sporadiques** », qui sont détectés ponctuellement mais sans diffusion apparente à l'échelle d'une population. Un virus d'abord qualifié de sporadique peut devenir enzootique. Tous les virus influenza porcins, qu'ils soient qualifiés d'enzootiques ou de sporadiques, sont à potentiel zoonotique.

Chez le porc, les acides sialiques (AS) qui sont présents à la surface des cellules épithéliales de l'arbre respiratoire, et qui servent de récepteurs aux swIAVs, sont globalement distribués de la même manière que chez l'Homme. On retrouve tout le long de l'épithélium de l'arbre respiratoire des récepteurs de type AS- α 2,6-Gal, mais des récepteurs de type AS- α 2,3-Gal sont également présents dans l'arbre respiratoire inférieur [1]. Ainsi, le porc peut être

¹ En totalité

infecté par les swIAVs, lesquels ont généralement une plus grande affinité pour les récepteurs de type AS- α 2,6-Gal que pour ceux de type AS- α 2,3-Gal, mais également par des IAVs humains qui se lient eux aussi aux récepteurs de type AS- α 2,6-Gal, voire par des IAVs aviaires qui eux se lient aux récepteurs de type AS- α 2,3-Gal [2].

D'autres déterminants peuvent affecter la transmission inter-espèce : des facteurs viraux tels que la stabilité de la HA, l'efficacité de transcription et de réplication, la balance HA/NA ; ou des facteurs d'hôte, comme la température corporelle, l'immunité adaptative pré-existante ou les facteurs de restriction impliqués dans l'immunité innée anti-virale [3-5].

Au vu de l'historique des swIAVs qui circulent de manière enzootique chez le porc dans le monde, *i.e.*, des virus de sous-types H1N1, H1N2 et H3N2, on observe qu'ils ont tous émergé à la faveur d'une transmission inter-espèce, suivie la plupart du temps de phénomènes de réassortiments ayant permis de fixer des gènes de virus d'origine humaine ou aviaire dans des virus préalablement adaptés à l'espèce porcine [6-8]. L'incorporation de gènes de virus humains est plus fréquente que celle de gènes de virus aviaires [9,10]. Les reconstructions phylogénétiques ont permis de classer les séquences des gènes H1 et H3 des swIAVs en clades et sous-clades, définis non seulement en fonction de l'origine du gène, mais également en fonction de la date de son introduction [11,12]. L'adaptation et la diffusion chez le porc de virus aviaires *in toto* sont rares, n'ayant été rapportées qu'à deux reprises, en Europe (virus H1N1) et en Asie (virus H3N2). Des virus aviaires dits faiblement pathogènes de sous-types H3N3, H4N1, H4N6, H4N8H5N1, H5N2, H5N6, H6N6, H7N2, H7N9, H9N2, ou encore H10N5 et H10N8, ainsi qu'un virus H3N8 équin, ont également été détectés chez des porcins de manière sporadique, mais ces virus ne se sont pas adaptés à l'espèce porcine [13-17]. Des analyses sérologiques ont suggéré des passages aux porcs de virus aviaires hautement pathogènes de sous-types H7N7 et H5N8 [18,19]. D'autres virus réassortants de sous-types H3N1, H2N3 ou H1N7, ayant incorporé des gènes de virus aviaire ou équin, ont aussi été identifiés mais ne se sont pas maintenus [13]. Cependant, des gènes de virus aviaires ont été incorporés dans des virus porcins triple-réassortants (combinant des gènes de virus porcins, humains et aviaires) de sous-types H3N2, H1N2 et H1N1 qui ont émergé en Amérique du Nord à partir de la fin des années 90 et qui se sont depuis largement répandus sur ce continent, ainsi qu'en Asie [8]. Ces virus dits « à cassette TRIG » (*triple reassortant internal genes*) ont eux-mêmes opéré des réassortiments successifs, via notamment l'acquisition de nouveaux gènes HA et/ou NA d'origines humaines [7,12,20].

Ainsi, des swIAVs de sous-types H1N1, H1N2 et H3N2 sont enzootiques dans toutes les populations porcines du monde, mais de nombreux lignages existent au sein de ces sous-types et se distinguent en fonction des continents (Amérique versus Asie versus Australie versus Europe).

A l'échelle européenne, on distingue quatre lignages principaux de swIAVs enzootiques [21-24]. Le lignage « Eurasian avian-like (EA) swine H1N1 » (H1_{av}N1 ; H1 de clade 1C.2), entièrement d'origine aviaire, est apparu en 1979. Le lignage « human-like réassortant swine H3N2 » (H3N2) a émergé en 1984 suite à un réassortiment entre le virus H1_{av}N1 et un virus H3N2 d'origine humaine issu de la pandémie de 1968, lequel a fourni ses gènes H3 et N2. Le lignage « human-like réassortant swine H1N2 » (H1_{hu}N2 ; H1 de clade 1B.1.2) est apparu à la suite d'un réassortiment entre le swIAV H3N2 et un virus H1N1 humain saisonnier, virus qui a fourni son gène H1. Enfin, le lignage « pandemic-like swine H1N1 » (H1N1_{pdm} ; H1 de clade 1A.3.3.2) fait suite à l'introduction, en 2009, du virus humain A/H1N1_{pdm09} responsable de la première pandémie grippale du XXI^e siècle [25,26]. Ce virus humain est lui-même d'origine porcine, car constitué de gènes issus du

H1_{av}N1 européen et d'un swIAV triple réassortant américain, mais il n'avait jamais été détecté chez le porc avant d'émerger chez l'Homme [27]. Le virus A/H1N1_{pdm09} est devenu saisonnier chez l'Homme et des transmissions de l'Homme vers le porc au moment des épidémies hivernales, en sus de sa circulation toute l'année dans la population porcine, ont également été documentées [28–31].

Des swIAVs de ces quatre lignages enzootiques co-circulent donc en Europe (dont la France) chez le porc depuis 2009 et de nombreux virus issus de réassortiments génétiques entre ces virus enzootiques ont été détectés au cours des dix dernières années dans de nombreux pays européens. Des virus réassortants étaient déjà détectés avant 2009, mais les combinaisons de gènes se sont diversifiées depuis l'introduction du virus H1N1_{pdm09}. De nouveaux génotypes viraux sont devenus enzootiques à l'échelle de certains pays, allant parfois jusqu'à supplanter localement les virus parentaux. On pourra citer, par exemple, un virus H1_{av}N2 au Danemark, des virus H1_{pdm}N2 au Royaume-Uni et en Allemagne, etc [24,32–35]. On identifie également, régulièrement, des virus réassortants comportant un gène HA ou un gène NA issus de virus humains saisonniers de sous-type A/H3N2, confirmant que les animaux peuvent être infectés par d'autres virus humains que le virus A/H1N1_{pdm09} lors des épidémies hivernales [29,36,37]. Ainsi, les génotypes viraux détectés et leurs fréquences relatives varient aujourd'hui largement d'un pays à l'autre, rendant difficile la réalisation de bilans des swIAVs en circulation à l'échelle européenne.

Certains des virus porcins issus des lignages H1_{av}N1, H1_{hu}N2 ou H3N2 européens s'éloignent de plus en plus, sur le plan antigénique, des antigènes contenus dans le seul vaccin vétérinaire disponible visant ces lignages, vaccin qui contient des souches inactivées isolées au début des années 2000. Même s'il est connu que la vaccination des truies et le transfert d'immunité passive aux porcelets n'empêchent pas l'infection et ne réduit que partiellement l'excrétion virale en cas d'infection, la diminution de l'efficacité vaccinale vis-à-vis de certains variants pourrait faciliter, voire accentuer leur diffusion [38]. Indépendamment de la vaccination, la distance antigénique entre un virus émergent et les souches préalablement en circulation sur un territoire peut aussi être un élément facilitant sa diffusion, du fait de l'absence d'immunité de population pré-existante. Ces phénomènes ont sans doute contribué à la propagation dans plusieurs autres pays européens, comme l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et la France, du virus H1_{av}N2 qui était préalablement devenu enzootique au Danemark. Deux nouveaux sous-clades, 1C.2.4 et 1C.2.5, ont ainsi été définis début 2021 au sein du clade 1C.2 formé par les gène H1_{av}, en sus des clades 1C.2.1-3 précédemment distingués [39]. Les gènes HA du clade 1C.2.4 présentent des spécificités régionales bien marquées, avec la fixation de certaines délétions/mutations près du site de fixation au récepteur ou dans certains sites antigéniques. Un virus H1_{av}N2 portant une HA de clade 1C.2.4 présentant des caractères propres (génotype dit #E) a émergé en Bretagne en février 2020, sans doute à la faveur d'importations d'animaux vivants excréteurs. Ce virus H1_{av}N2 #E s'est très rapidement propagé dans tout le grand Ouest de la France, provoquant une épizootie marquée, sans précédent depuis l'introduction du virus H1_{hu}N2 dans les années 90 [40]. Ce génotype a été le virus le plus fréquemment détecté en France en 2020-2021, bouleversant les proportions des autres lignages précédemment en circulation (voir 2.1).

1.1.2 Virus influenza aviaires

Les virus influenza aviaires ont comme immense réservoir, les oiseaux aquatiques et de ce fait ne peuvent être éradiqués. Les caractéristiques des virus aviaires responsables d'infections humaines jusqu'en 2017 avaient été définies dans les [avis des 21/12/2017 et 22/06/18 du HCSP](#) [41] relatifs à l'actualisation de la conduite à tenir lors d'une exposition à des volailles et autres oiseaux atteints d'influenza aviaire hautement pathogène (HP) et

à risque de transmission humaine. Pour rappel, la dénomination de virus influenza aviaire hautement pathogène et faiblement pathogène (FP) définit le caractère de pathogénicité chez les oiseaux **sans préjuger de la sévérité de la pathologie chez l'homme**.

Alors que de nombreux sous-types d'hémagglutinine (H1 à H16) existent pour les virus influenza aviaires faiblement pathogènes, seuls deux sous-types, H5 et H7, peuvent présenter des mutations spontanées au niveau du site de clivage de l'hémagglutinine, aboutissant à des virus hautement pathogènes pour les oiseaux, avec une capacité de diffusion systémique chez les volailles et chez les oiseaux sauvages. Certains de ces virus, indépendamment de leur pathogénicité chez les volailles, peuvent être responsables d'infections sévères chez l'Homme avec une létalité élevée malgré leur faible adaptabilité. Plusieurs sous-types de virus influenza aviaire ont provoqué des infections chez l'Homme mais les virus qui sont étroitement surveillés pour leur potentiel zoonotique sont les virus H5N1, H5N6 et H5N8 de la lignée A/goose/Guandong/1/1996 H5N1 (tous hautement pathogènes pour les oiseaux), ainsi que les virus H7N9 (faiblement et hautement pathogènes pour les oiseaux).

La lignée de virus influenza aviaire hautement pathogène dénommée A/goose/Guandong/1/1996 H5N1 initialement apparue en 1996 en Chine s'est propagée mondialement et les virus issus de cette souche se sont diversifiés en de multiples sous-types, les différentes lignées génétiques du gène HA H5 HP apparentées à ce virus ayant été classées en clades (0-9) et sous-clades phylogénétiquement distincts par dérive et glissement génétiques. Depuis 2008, de nouveaux virus dérivés de virus H5N1 sont apparus par réassortiments avec des virus aviaires faiblement pathogènes aboutissant à des virus hautement pathogènes pour les oiseaux H5Nx (N2,N3,N5,N6,N8) [42]. En particulier, à partir de 2014, les virus influenza aviaire hautement pathogènes H5 de clade 2.3.4.4 (de sous-clade 2.3.4.4a puis de sous-clade 2.3.4.4b à partir de 2016) se sont répandus mondialement et ont provoqué plusieurs vagues épizootiques en Europe dont la dernière, une des plus importantes que l'Europe ait connue, date de l'hiver 2020-2021. Au cours de celle-ci plusieurs sous-types H5N8, N5, N4, N3 et N1, ont été détectés, attestant des nombreux réassortiments des virus de ce clade. Actuellement, une nouvelle vague épizootique d'influenza aviaire HP affecte l'Europe avec plus de 27 pays concernés ainsi que l'Asie et l'Afrique. L'avifaune migratrice est particulièrement touchée et plus de 500 notifications en Europe de virus d'influenza aviaire en avifaune sauvage rapportées depuis le 01/08/2021. Les élevages de volailles sont également concernés dans plusieurs pays avec plus de 190 élevages (principalement des élevages de dinde de chair, de poulets de chair et de poules pondeuses) atteints depuis le 01/08/2021. Le sous-type majoritaire détecté est un virus de sous-type H5N1 du clade 2.3.4.4b de la lignée A/goose/Guandong/1/1996. La France est également concernée avec deux élevages atteints dans le département du Nord depuis le 27/11/2021 et de nombreux cas en avifaune (plus de 300 oiseaux sauvages morts dans le département de la Meuse).

Plusieurs cas de transmission de ces virus H5Nx à l'Homme ont été identifiés depuis 2017 (voir [chapitre 4.2.2.](#))

Les virus aviaires hautement pathogènes de sous-type H7 (H7N7, H7N9) sont des dérivés de virus aviaires faiblement pathogènes mais ils ont acquis des facteurs de haute pathogénicité pour les oiseaux par insertion d'acides aminés au niveau du site de clivage de l'hémagglutinine et des caractéristiques génétiques contribuant à permettre infecter l'Homme [43].

D'autres virus aviaires faiblement pathogènes (H6N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2, H10N3, H10N7, H10N8) sont responsables d'infections chez l'homme [44].

De manière concomitante à l'épizootie survenue en élevages porcins avec le virus H1_{av}N2 portant une HA de clade 1C.2.4 (voir 1.1 a et 2.1), plusieurs élevages de dindes reproductrices présentant des symptômes de chute de ponte ont été signalés d'avril 2020 à novembre 2021, les virus influenza caractérisés à l'occasion de ces cas en élevages de dindes reproductrices étaient directement apparentés phylogénétiquement pour les 8 segments viraux avec les virus porcins H1_{av}N2. L'analyse phylogénétique conduite sur les génomes de virus porcins et aviaires suggère au moins trois passages inter-espèces du porc vers la dinde [45]. Il est à noter que la dinde est une espèce aviaire bien connue pour sa sensibilité aux virus influenza, y compris d'origine porcine [46,47].

1.2 Transmission à l'Homme, source d'infection et facteurs virologiques favorisants

La transmission des virus influenza porcins et 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.

1.2.1 Virus influenza porcins

Les swIAVs sont excrétés dans les sécrétions oro-nasales du porc. La transmission d'un animal à l'autre peut se faire par contact direct ou indirect, mais la transmission au sein d'un lot/groupe, voire d'un élevage, se fait essentiellement par le biais des aérosols formés lors de la toux et des éternuements [48]. La transmission à l'Homme peut elle aussi se faire par contact, impliquant le transfert du virus aux muqueuses faciales telles que les yeux, les narines et la bouche, directement via des gouttelettes (particules de plus de 10 µm de diamètre) ou indirectement par l'intermédiaire d'objets contaminés par des virus ou fomites. En outre, la transmission du porc à l'Homme par voie aérienne implique l'inhalation de particules de moins de 100 µm de diamètre (fraction inhalable), dont le dépôt dans l'arbre trachéo-bronchique va dépendre du diamètre aérodynamique moyen (fraction alvéolaire : particules de moins de 4 µm). La transmission de virus porcins à l'Homme par la voie aérienne est suspectée dans de nombreux cas d'infections zoonotiques [49,50].

La transmission de virus d'origine humaine vers le porc (voir 1.1 a) relève des mêmes mécanismes que celle du porc vers l'Homme [51].

Les virus influenza porcins se multiplient principalement dans les cellules de l'arbre respiratoire du porc. Il n'y a pas de virémie, pas de multiplication dans les muscles et donc pas de transmission via les produits carnés qui entrent dans l'alimentation humaine. Les virus influenza porcins ne se multiplient pas, ou de manière limitée pour quelques souches (notamment d'origine humaine), dans la sphère digestive du porc [52,53]. L'excrétion virale via les fèces reste a priori très anecdotique même si des ARN génomiques et des particules infectieuses ont pu être détectées dans cette matrice [54,55], possiblement à la faveur de l'ingestion par l'animal de sécrétions oro-nasales contaminées [56].

L'augmentation de la diversité génétique à la suite de l'introduction dans les swIAVs de gènes issus de virus humains ou aviaires, ainsi que la persistance des swIAVs dans les élevages (voir 2.1 a), ne font qu'accroître les risques de co-circulations virales, donc de co-infections et d'émergence de nouveaux virus réassortants [37]. L'émergence de nouveaux génotypes viraux peut avoir des conséquences importantes du point de vue de la santé animale, en termes de diagnostic moléculaire ou sérologique des infections grippales chez le porc, mais aussi de virulence des souches, de capacité de transmission ou de diffusion dans la population porcine, d'échappement à l'immunité spécifique de l'hôte ou à la protection vaccinale. En outre, les épizooties marquées dues à des nouveaux swIAVs émergents peuvent constituer un risque au regard de leur transmission vers l'Homme, voire d'autres espèces animales, puisque les risques d'exposition dans les élevages et dans

l'environnement augmentent quand la pression d'infection en élevage est forte. De plus, les virus émergents peuvent avoir acquis de nouvelles propriétés augmentant leur capacité de franchissement de la barrière d'espèces, et donc présenter un potentiel zoonotique accru [12,57]. Les personnes qui présentent des facteurs de risque vis-à-vis des infections grippales sont particulièrement concernées par le risque de développer une forme grave en cas d'infection par un swIAV.

Dans la plupart des cas, les swIAVs détectés chez l'Homme, alors appelé A(H1N1)v, A(H1N2)v ou A(H3N2)v (v pour variant) d'origine porcine, n'acquièrent pas la capacité de se transmettre d'homme à homme. Cependant, des cas groupés liés à une transmission inter-humaine ont pu être documentés [49] (voir 4.2). Surtout, on retiendra que le virus porcine H1N1 multi-réassortant qui a émergé chez l'Homme au Mexique en 2009 (H1N1pdm09) a pu acquérir un potentiel de transmission inter-humaine très efficace puisqu'il a été responsable d'une pandémie [58].

Depuis la pandémie de 2009, il est régulièrement rapporté des cas d'infections zoonotiques par des swIAVs réassortants comportant un ou plusieurs gènes du virus A(H1N1)pdm09, lesquels ont émergé à la suite de l'introduction de ce virus dans l'espèce porcine (voir 1.1 a). Des études expérimentales, dont certaines menées chez le furet, rapportent que certains de ces virus réassortants pourraient effectivement avoir un potentiel zoonotique accru [12,57,59].

Un des risques liés aux infections humaines par le virus A(H1N1)pdm09 en provenance du porc relève du fait qu'il évolue différemment dans les deux espèces. Plus de 10 ans après son émergence, les reconstructions phylogénétiques montrent que certaines des souches isolées chez le porc se classent dans des génogroupes spécifiques de l'espèce [24,30,36,60]. Les mutations accumulées concernent tous les gènes et on ne distingue pas clairement, pour le moment, de déterminants bien particuliers de la spécificité d'hôte, d'autant que ceux-ci pourraient varier en fonction des régions géographiques [36]. Cependant, la distinction de signatures génétiques uniques des souches H1N1pdm09 circulant chez le porc permettrait d'améliorer le diagnostic des infections d'origine zoonotique chez l'Homme [60], d'autant que la fixation de mutations particulières dans l'espèce porcine pourrait modifier certaines propriétés virales dont l'impact chez l'Homme ne peut être prédit.

Pour le moment, et en dépit de la dérive antigénique observée pour certains clusters géographiques [24,61], les souches H1N1pdm09 isolées chez le porc restent pour la plupart encore liées aux souches saisonnières sur le plan antigénique [30,60]. Le vaccin contre la grippe saisonnière humaine permet vraisemblablement, de conférer un certain niveau de protection vis-à-vis du virus H1N1pdm09 excrété par les porcs.

La problématique liée au fait que les virus influenza évoluent différemment dans les deux espèces (porcine et humaine) est déjà bien connue pour les virus H3N2 [12,62]. La dérive des swIAVs par glissement antigénique s'opère généralement plus lentement chez le porc que chez l'Homme. Ainsi, même si le gène HA des virus H3N2 porcins est d'origine humaine, les réactions croisées sont faibles entre les virus H3N2 porcins qui dérivent des lignages les plus anciens, comme le swIAV H3N2 européen, et l'antigène H3N2 qui est inclus dans la composition du vaccin annuel contre la grippe saisonnière humaine. Celui-ci ne sera donc pas, *a priori*, efficace vis-à-vis de la plupart des virus H3N2 porcins. Il ne confère pas non plus de protection vis-à-vis des swIAVs H1_{hu}N2, ceux-ci étant issus d'un ancien virus H1N1 humain qui n'est plus inclus dans le vaccin contre la grippe saisonnière, ni contre les swIAVs à H1_{av} d'origine aviaire.

Des infections préalables par des virus humains saisonniers pourraient toutefois conférer une protection croisée partielle vis-à-vis de virus porcins, en lien avec la réponse mémoire à médiation cellulaire [63], voire du fait de réactions antigéniques croisées impliquant des anticorps anti-HA [64,65]. Cependant, le niveau de protection conférée n'est pas objectif et pourrait être âge-dépendant. Ainsi, les sujets jeunes n'ayant pas été exposés aux anciennes souches humaines préalablement transmises aux porcins seraient plus à risque d'être infectés par des swIAVs ayant incorporé des gènes de ces anciennes souches humaines, voire de développer des formes graves comme cela fut observé lors de la pandémie de 2009 due au virus A(H1N1)pdm09 multi-réassortant d'origine porcine [66].

1.2.2 Virus influenza aviaires (voir avis du HCSP [41])

La capacité d'un virus influenza aviaire 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 mécanismes figurent ci-dessous :

- L'interaction de l'HA des virus aviaires avec les acides sialiques récepteurs pour l'attachement du virus à la cellule hôte est dépendante de l'affinité préférentielle de type AS- α 2,3-Gal. Or chez l'Homme, les cellules épithéliales porteuses des récepteurs AS- α 2,3-Gal sont présentes au niveau de l'épithélium du tractus respiratoire inférieur (bronchioles et alvéoles pulmonaires) ainsi qu'au niveau de la conjonctive alors que celles porteuses de récepteurs AS- α 2,6-Gal sont présentes tout au long de l'épithélium de l'arbre respiratoire notamment supérieur, et en très grand nombre
- Les processus de transcription et de réplication du génome viral se déroulent au sein des ribonucléoprotéines (RNP) composées de chacun des segments d'ANR 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.
- 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 lors de transmission interhumaine, 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 ainsi qu'une capacité de réplication en cellules de mammifères augmentée. Cette dernière 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 permet 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. Des preuves de la transmission du poulet au furet pour des virus H5N1 de clade 1 ont pu être mises en évidence mais pas pour des virus de clade 2.3.2.1c. La transmission aérienne chez le furet de virus d'influenza aviaire H5N1 dépend de chaque souche et doit donc être investiguée pour chacune [67].

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.

Pour les virus H5N8, des cas humains de grippe aviaire par des souches hautement pathogènes de ce virus ont été observés en décembre 2020 [68]. Même s'il a été montré que ces virus ne sont pas transmissibles chez le furet ni par contact ni par aérosol, des infections chez de nombreuses espèces de mammifères par ces mêmes virus dans plusieurs pays européens lors de l'épizootie d'influenza aviaire hautement pathogène de l'hiver 2020-2021 (renard roux, phoques gris et phoques communs au Royaume-Uni en décembre 2020, de phoques gris en Suède en mars 2021 et de phoques communs en Allemagne en août 2021 [69] indiquent que ces virus peuvent se transmettre aux mammifères et que ces virus évoluent. Des sérologies positives ont également été rapportées chez le porc en France lors de l'épizootie de 2016-2017 [19] Il a en effet été observé que la protéine HA de virus H5N8 présentait plusieurs substitutions à surveiller, notamment la mutation T160A qui augmente la capacité de liaison aux récepteurs SA2,6 [70].

Pour les virus H7N9 FP isolés de cas humains mais également des virus de l'environnement, il a été observé i) des mutations dans l'HA qui confèrent une spécificité de fixation aux récepteurs SA2,6, ii) des mutations de spécificité d'hôte et d'efficacité de réplication accrue au niveau des protéines du complexe polymérase (mutation PB2

E627K ou équivalent), et iii) 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 [71]. 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 AS2,3 ou mixte AS2,3/SA2,6 [43]. 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 [72].

Conclusion

Le porc peut être infecté par des virus influenza porcins, humains ou aviaires. Il peut devenir un hôte intermédiaire pour l'adaptation de virus influenza aviaires à l'hôte mammifère, mais surtout il sert de creuset pour la génération de nouveaux virus réassortants comportant des gènes de diverses origines (principalement porcine et humaine) et constitue un réservoir pour d'anciennes souches humaines puisque les virus influenza évoluent différemment dans les deux espèces. Les virus influenza qui émergent et circulent chez le porc sont tous à potentiel zoonotique. L'étude approfondie des virus influenza porcins détectés dans les élevages de porcs ces dernières années, révèle une diversité virale sans cesse croissante, y compris en France, notamment suite à l'introduction du virus humain responsable de la pandémie de 2009, virus qui était lui-même d'origine porcine.

Parmi les principaux virus influenza porcins et aviaires pour lesquels des cas d'infection chez l'Homme ont été détectés, une bonne corrélation est dans l'ensemble observée entre la transmission 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 posé par les virus influenza aviaires de sous-type H5N1 est donnée sur le site des CDC américains [73].

Le risque pandémique associé aux virus influenza porcins ou aux virus influenza aviaires à potentiel zoonotique dépend non seulement des facteurs viraux intrinsèques 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 autre virus influenza 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 et les contacts prolongés avec des animaux fortement excréteurs de virus influenza facilitent chez l'Homme l'accès de ces virus à l'arbre respiratoire (supérieur et profond). Ce 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, etc.).

2. La sensibilité des virus zoonotiques aux antiviraux

2.1 Données des études sur l'efficacité des antiviraux

2.1.1 Virus influenza porcins

Comme la plupart des virus influenza de type A, les virus influenza porcins sont globalement résistants aux inhibiteurs de la protéine M2. Lors de la pandémie A/H1N1 pdm09, la mutation S31N (remplacement de la sérine par asparagine) dans la protéine M2 était présente dans la plupart des isolats testés [74]. Par ailleurs, une double mutation V27A (remplacement de la valine par alanine) et S31N a été observée avec une fréquence accrue ces dernières années dans les virus influenza porcins [75].

Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) (oseltamivir, peramivir, zanamivir) restent actifs vis-à-vis des virus porcins. Cependant des mutations ponctuelles ont été décrites telle que la mutation H275Y (remplacement de l'histidine par la tyrosine) dans la neuraminidase (NA) du virus H1N1pdm09, qui confère une résistance à l'oseltamivir alors que la souche reste sensible au zanamivir [76].

De même, les virus influenza porcins sont sensibles au favipiravir, inhibiteur de la polymérase ainsi qu'au baloxavir/marboxil, inhibiteur de l'activité endonucléase de la protéine PA [77].

2.1.2 Virus influenza aviaires

La sensibilité des virus influenza aviaires aux antiviraux a été présentée dans l'avis de 2017 à savoir que ces virus sont naturellement résistants à 45 % aux inhibiteurs de la protéine M2 (amantadine, rimantadine) et que la prévalence des virus résistants circulant chez les oiseaux varie avec le temps, les régions géographiques et les sous-types.

Concernant les INA (oseltamivir, zanamivir, peramivir), les virus influenza aviaires sont naturellement sensibles mais des mutations dans la NA se traduisent par une réduction de la sensibilité virale. L'émergence de la mutation R292K (remplacement de l'arginine par la lysine en position 292) pour des H7N9 de cas humains a en effet été observée, cette mutation confère un phénotype de multirésistance aux INA.

Ces virus sont sensibles au favipiravir, ainsi qu'au baloxavir marboxil.

2.2 Recommandations internationales pour l'utilisation des antiviraux en cas d'émergence de virus influenza zoonotique (porcin ou aviaire) chez l'homme

En 2009-2010, avec l'émergence du virus pandémique d'origine porcine A(H1N1)pdm09, l'Organisation mondiale de la santé avait émis des recommandations en termes de traitement et de chimioprophylaxie par l'utilisation d'antiviraux (oseltamivir, zanamivir) [78] qui depuis ont été largement reprises dans les recommandations nationales. L'actualisation qui est réalisée concerne l'évolution épidémiologique des cas et l'évaluation du risque de transmission à l'homme [79].

Aux Etats-Unis, s'agissant des virus influenza de type A circulant chez les porcs et susceptibles de provoquer des infections humaines (H1N1v, H3N2v, H1N2v), les CDC ont émis des recommandations en 2017 qui restent d'actualité sur l'utilisation des antiviraux [80].

Les recommandations américaines sont basées sur celles énoncées vis-à-vis de la grippe saisonnière humaine [81].

- Pour les patients hospitalisés présentant une forme compliquée ou avec des facteurs de risque de forme grave, le traitement à dose thérapeutique par oseltamivir oral est recommandé dès que possible (dans les 48 heures suivant le début des signes cliniques) sans attendre les résultats de dépistage de la grippe (cas confirmé, cas possible, cas suspect). Le zanamivir inhalé et le baloxavir oral ne sont pas recommandés dans le traitement des formes compliquées par manque de données chez les patients présentant des formes graves. Le peramivir intraveineux est non recommandé pour les patients hospitalisés pour la grippe. La prescription plus tardive du traitement antiviral (au-delà de 48 heures après le début des signes) peut rester efficace chez les patients présentant une forme modérée ou grave.
- Un traitement antiviral par oseltamivir oral, zanamivir inhalé, peramivir intraveineux ou baloxavir oral est recommandé en ambulatoire chez les patients (cas possible, cas suspect) s'ils présentent des facteurs de risque de forme grave. En l'absence de facteurs de risque, ce traitement peut être prescrit s'il est initié dans les 48 heures après le début des signes cliniques.
- Le traitement antiviral à dose prophylactique peut être proposé en post-exposition chez les personnes à haut risque de forme grave (personnes immunodéprimées, greffés de cellules souches hématopoïétiques dans les 6 à 12 mois post-greffe, les receveurs de transplantation pulmonaire), chez les contacts familiaux eux même à risque de forme graves.H1N1

L'ensemble de ces recommandations ne sont pas différentes de ce qui avait été présenté par les CDC pour le traitement ou la prévention des cas d'infections humaines par des virus influenza aviaires [82].

L'**ECDC** ne présente pas de recommandations spécifiques pour le traitement antiviral des cas humains de grippe dus à des virus porcins si ce n'est que la chimioprophylaxie antivirale pré ou post-exposition est à envisager en fonction de l'analyse de risque de formes graves [83].

Au **Canada**, s'agissant de l'utilisation des antiviraux, il n'est pas détaillé de recommandations spécifiques pour l'utilisation des antiviraux à visée thérapeutique ou prophylactique pour les cas humains dus aux virus influenza aviaires ou porcins [84].

L'**agence de Santé publique anglaise (Public Health England)** a présenté une actualisation en 2021, des recommandations de prise en charge des cas humains d'infection à virus influenza aviaire, en suivant celles pour la grippe humaine saisonnière (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/968566/Avian_influenza_guidance_and_algorithms_for_managing_incidents_in_birds.pdf). S'agissant des cas humains à virus influenza porcin, les recommandations suivent également celles de la grippe humaine [85].

Tableau 1. Recommandations relatives à la prescription d'antiviraux du CDC [82]
 (<https://www.cdc.gov/flu/swineflu/interim-guidance-variant-flu.htm>)

Critères de la grippe	Molécule(s) antivirale (s)	Doses
Formes compliquées Patients hospitalisés Patients avec des facteurs de risque de forme grave	Oseltamivir oral	Dose thérapeutique adulte : 75 mg x2/j pendant 5 jours ^a
Forme de grippe modérée ou non compliquée	Oseltamivir oral Zanamivir inhalé Baloxavir oral	Dose thérapeutique adulte : 75 mg x2/j pendant 5 jours adulte : 10 mg inhalé x2/j pendant 5 jours
Patients non hospitalisés, à risque de forme grave	Oseltamivir oral Zanamivir inhalé Baloxavir oral Peramivir IV	Dose thérapeutique adulte : 600 mg IV/perfusion unique
Patients non hospitalisés, sans facteur de risque de forme grave	Oseltamivir oral Zanamivir inhalé Baloxavir oral	Dose thérapeutique Si traitement initié dans les 48 H après le début des signes cliniques
Personne Immunodéprimée contact de cas Contacts familiaux à risque de forme grave	Oseltamivir oral Zanamivir inhalé	Chimioprophylaxie post-exposition adulte : 75 mg x1 /j voire 75 mg x2/j pendant 7 jours

a : traitement pendant 10 jours chez les personnes immunodéprimées

3. Le diagnostic virologique des infections zoonotiques chez l'Homme

Les techniques de RT-PCR en temps réel restent les techniques de choix pour la détection rapide et spécifique des virus zoonotiques porcins et aviaires chez l'Homme.

3.1 La technique de RT-PCR

Spécifique du gène M avec amorces et sondes actualisées aux IAVs en circulation depuis la pandémie de 2009 permet de détecter l'ensemble des virus influenza A d'origine zoonotique comme ceux de la grippe saisonnière avec une très bonne sensibilité.

La détermination du sous-type viral (HxNy) nécessite la mise en œuvre de tests de RT-PCR utilisant des amorces spécifiques du gène codant l'HA et de celui codant la NA adaptées à chacun des sous-types et/ou lignages viraux. 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 influenza dans les différentes espèces, lequel est réalisé par le centre national de référence (CNR) des virus des infections respiratoires (dont la grippe) pour les virus saisonniers et par les Laboratoires Nationaux de Référence (LNR) Influenza porcine et Influenza aviaire (Anses) pour les virus influenza porcins et aviaires, respectivement. De plus, afin de pallier ces évolutions, ces techniques spécifiques réservées aux laboratoires de référence seront amenées à être adaptées afin d'être en capacité de détecter des virus à potentiel zoonotique.

3.2 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 que soit leur sous-type ou lignage. Ces méthodes sont en particulier indiquées lorsque le sous-type d'un virus influenza infectant un patient n'a pas pu être précisé par les méthodes citées précédemment, notamment celles permettant d'identifier les gènes HA et/ou NA des virus humains saisonniers. Les méthodes sans *a priori* reposent sur la production d'amplicons au moyen d'amorces complémentaires des séquences conservées à l'extrémité de chacun des segments du génome des virus influenza A. 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 disponibles dans les bases de données (i.e. GISAID) permet ainsi de déterminer la filiation de chacun des segments génomiques (sous-type, lignage, etc.) et d'identifier le cas échéant la survenue d'évènements de réassortiment. Ainsi, le séquençage peut également permettre de discriminer une souche H1N1pdm saisonnière d'une souche H1N1pdm d'origine porcine chez les patients rapportant un historique d'exposition à des porcs, d'autant que les virus H1N1pdm qui circulent chez le porc peuvent être des virus réassortants contenant un ou des gènes internes issus d'autres lignages porcins [60]. Par ailleurs, l'analyse des séquences permet, selon les données de la littérature, 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).

3.3 Les tests rapides d'orientation diagnostique grippe

Ils permettent au mieux de déterminer le type viral. Ils ne sont pas adaptés à la détection de virus à potentiel zoonotique dans la mesure où leur sensibilité et spécificité sont susceptibles d'être diminuées.

4. Les données épidémiologiques relatives aux virus influenza porcins et aviaires

4.1 Chez l'animal

4.1.1 Virus influenza porcins

Les infections grippales sont très fréquentes en élevages de porcs, notamment dans les zones de forte densité porcine. Une enquête de séroprévalence menée en France avant l'introduction du virus A(H1N1)pdm09 indiquait que près de 50 % des élevages dont les porcs sont élevés en bâtiments étaient touchés, dans toutes les régions de l'hexagone étaient touchés, dans toutes les régions de l'hexagone [86].

L'analyse couplée des données épidémiologiques et virologiques accumulées via la surveillance événementielle (réseau de surveillance Résavip, <https://www.platforme-esa.fr/page/thematique-virus-influenza-chez-le-porc>) montre que les syndromes grippaux touchent tous les types d'élevages au sein desquels sont affectés tous les types d'animaux, de tous âges et de tous stades physiologiques [87]. Cependant, plus de la moitié des animaux trouvés infectés ont moins de 10 semaines d'âge. Le syndrome grippal est jugé d'intensité normale dans trois quarts des cas environ et d'intensité sévère dans 25 % des cas confirmés positifs. Il n'a pas été mis en évidence de relation statistique entre l'intensité des symptômes et l'âge des porcs infectés, ni entre l'intensité des symptômes et le virus impliqué.

Depuis le début des années 2000, jusqu'en 2019, les swIAVs européens du lignage « avian-like swine H1N1 » (H1_{av}N1) étaient responsables des trois-quarts des cas de grippe chez le porc, circulant sur l'ensemble du territoire [21,87]. Les virus du lignage « human-like reassortant swine H1N2 » (H1_{hu}N2) comptaient pour environ 20 % des cas, affectant plutôt les élevages de l'Ouest et du Nord. Le virus « human-like swine H3N2 » (H3N2), était seulement identifié très sporadiquement dans le Nord. Un variant antigénique du virus H1_{hu}N2 avait émergé en 2012 et compté pour près de la moitié des souches H1_{hu}N2 pendant quelques années, mais ne s'est pas maintenu et n'a plus été détecté qu'une seule fois en 2019. Des virus H1_{av}N2 et H1_{hu}N1 étaient ponctuellement détectés dans le Grand-Ouest, issus de réassortiments entre souches enzootiques. Le virus « pandemic-like swine H1N1 » (H1N1pdm09) a vu sa fréquence augmenter entre 2010 et 2019, jusqu'à représenter près de 8 % des souches identifiées en 2019. C'est le seul sous-type à avoir été davantage détecté en hiver, lorsqu'il était prévalent chez l'Homme au moment des épidémies saisonnières [30,87]. Des virus réassortants comportant un ou plusieurs gènes du virus H1N1pdm09 étaient également identifiés de temps en temps [88]. Enfin, des virus portant un gène N2 de virus H3N2 humain saisonnier ont aussi pu être caractérisés [37].

En 2020, les proportions des différents sous-types de swIAVs ont été largement modifiées suite à l'introduction, l'adaptation et la diffusion d'un virus H1_{av}N2 d'un nouveau génotype (génotype #E d'origine danoise, voir [1.1.1](#)) [40].

Ainsi, le génotype H1_{av}N2 #E aura compté pour 65 % environ des virus identifiés en 2020-2021. Inversement, les virus H1_{av}N1 et H1_{hu}N2 n'ont plus représenté que 27 % et 3 % des souches, respectivement. La fréquence (3 %) du virus H1N1pdm a également diminué. Il n'a pas été détecté de souches H3N2, mais de nouveaux virus réassortants H1pdmN2 ont fait leur apparition dans le Nord du pays.

a) Voies de transmission chez le porc et sévérité du syndrome grippal

Le virus est excrété chez le porc en moyenne 6 jours pendant la phase aiguë de l'infection dans les sécrétions nasales d'animaux malades ou infectés de manière asymptomatique [48]. Les titres viraux peuvent être supérieurs à 10⁷ particules infectieuses/mL dans les sécrétions nasales au pic d'excrétion. La transmission du

virus entre porcs se fait principalement par contact direct avec des sécrétions infectieuses par voie naso-pharyngée ou par la dispersion des aérosols produits par les porcs excréteurs lors de toux ou d'éternuements. Les swIAVs se transmettent entre les élevages principalement par les mouvements d'animaux infectés vers un élevage sensible ; la transmission par voie aéroportée est cependant possible dans les zones à forte densité, jusqu'à 2 kms sous des vents dominants [89].

Le taux de reproduction de base (R0) a été estimé, expérimentalement, à près de 15 pour des porcelets dépourvus d'immunité passive et à plus de 5 pour des porcelets ayant encore des anticorps maternels [90]. Ceci indique que le virus peut se propager au sein des bandes de porcelets issus de truies infectées ou vaccinées. Le processus de dissémination est plus lent que celui observé chez les porcelets dépourvus d'immunité passive, ce qui conduit à la présence d'animaux excréteurs sur une plus longue période de temps à l'échelle de la population. Ce phénomène favorise la persistance du virus dans l'élevage, d'autant que la réponse immunitaire des animaux infectés en présence d'immunité pré-existante est largement perturbée [91].

Une grippe d'intensité normale se manifeste par des signes cliniques modérés, associant de l'hyperthermie, des signes respiratoires frustes ou modérés et éventuellement une apathie associée à de l'anorexie ne dépassant pas deux à trois jours. Les taux de mortalité sont généralement faibles. Même si la morbidité peut toucher 100 % des individus d'un lot, le rétablissement s'opère d'ordinaire en cinq à sept jours. Cependant, la sévérité de la maladie peut varier en fonction de la virulence de la souche impliquée, de l'âge des animaux, de leur statut immunitaire et des infections bactériennes ou virales concomitantes. La grippe d'intensité élevée est caractérisée par des manifestations cliniques marquées, associant de l'hyperthermie, des signes respiratoires sévères (toux, toux quinteuse, dyspnée) sur une large proportion d'animaux et persistant plusieurs jours, éventuellement accompagnées de mortalité. Inversement, certaines infections peuvent passer inaperçues, n'entraînant pas de syndrome grippal aisément identifiable au sein d'un troupeau, alors même que les animaux sont excréteurs.

b) L'apparition d'une nouvelle forme de grippe : la grippe dite récurrente à l'échelle du troupeau

Sous sa forme dite classique, la grippe chez le porc a souvent été décrite comme une affection épisodique, touchant rapidement un grand nombre d'animaux, une à deux fois par an, mais ayant peu de conséquences à long terme sur la santé du troupeau. Cependant, la surveillance événementielle menée en France a montré que les swIAVs circulent toute l'année indiquant que la grippe du porc n'a pas de caractère saisonnier (indépendamment du sous-type viral incriminé) probablement en lien avec les caractéristiques des systèmes de production (renouvellement permanent de la population *via* la conduite en bande, confinement, élevage des animaux dans des compartiments successifs en fonction de leur âge avec de nombreux brassages ...) [87]. Depuis quelques années, les bilans annuels du Résavip indiquent que plus de 40 % des cas relevés en élevage correspondent à de la grippe dite récurrente qui, contrairement à la forme épizootique, va perdurer dans l'élevage pendant plusieurs mois voire années. Il n'a pas été mis en évidence de relation statistique entre le type de grippe (classique ou récurrente) et l'intensité des symptômes, ni entre le type de grippe et le sous-type viral incriminé. Cette persistance de virus grippaux en élevage via plusieurs vagues d'infections consécutives et d'intensité variable a également été décrite dans d'autres pays (Pays-Bas, Espagne, Allemagne, Danemark...). Persistante à l'échelle de l'élevage, la grippe se répète ainsi sur chaque bande à âge fixe,

principalement vers 7-8 semaines d'âge, le plus souvent dans des élevages où les reproducteurs sont vaccinés [87,92]. Cette circulation continue en post-sevrage (le plus souvent) entraîne une déstabilisation permanente de l'élevage et pourrait donc servir de source permanente de dissémination du virus et contribuer à la co-circulation de différents sous-types pouvant former des réassortants.

c) Facteurs de risque de l'infection des élevages et de la persistance des virus influenza porcins

Les virus influenza porcins sont généralement introduits dans un élevage à la faveur de l'introduction d'animaux vivants contaminés et excréteurs. L'introduction de swIAVs via l'environnement est également suspectée dans les zones de forte densité (voir plus haut). Enfin, des virus influenza humains sont régulièrement introduits via les personnes travaillant au contact des porcs, lorsqu'elles sont elles-mêmes touchées par la grippe saisonnière (zoonose inverse, voir [1.1 1](#) et [1.2 1](#)).

La structure des élevages actuels, avec un grand nombre de porcs élevés dans un même environnement, facilite la transmission entre les individus. En effet, plusieurs études ont identifié la densité d'élevages de porcs, la densité de porcs par salle, la taille du troupeau et le renouvellement important d'animaux en tant que facteurs de risque d'une infection par les virus influenza. D'autres facteurs telle que le type d'élevage (naisseur-engraisseur), les pratiques (adoptions, mélanges...), le logement et les circuits de ventilation, la structure et la taille des cases et le manque de biosécurité des élevages favorisent également l'introduction et la persistance des swIAVs. Dans la plupart des cas, le processus infectieux s'éteint dans les élevages d'engraissement exclusif après un processus épizootique classique, et ceci d'autant plus s'ils sont conduits en tout plein-tout vide (pratique d'élevage consistant à peupler et dépeupler tous les animaux d'un même élevage simultanément, ce qui favorise la rupture des cycles de contamination). Dans les élevages de type naisseur-engraisseur, où des animaux plus ou moins sensibles selon leur immunité sont toujours présents et où des cochettes de renouvellement potentiellement sensibles sont introduites à intervalle régulier, le virus semble pouvoir persister au sein de la population, même lorsque les salles sont conduites en tout plein tout vide, soulignant l'importance de la conduite et des conditions d'élevage (intervalle entre deux bandes successives, mouvements d'animaux, flux d'air entre les salles) dans la gestion des virus influenza porcins [93].

4.1.2 Virus influenza aviaires

a) Voies de transmission chez les oiseaux

Chez les oiseaux, les virus influenza aviaires sont excrétés dans les fèces et les sécrétions respiratoires. La transmission peut être directe par des contacts rapprochés entre individus via les sécrétions d'oiseaux infectés, en particulier par les matières fécales. Elle peut aussi être indirecte par aérosol (sécrétions respiratoires), et par tout vecteur passif contaminé (aliments et eau contaminés mais aussi matériels, personnels, véhicules, etc). Le virus pénètre dans l'organisme des volailles le plus souvent par la voie respiratoire mais également par la voie digestive.

En raison de la nature résistante des virus influenza aviaires, y compris de leur capacité à survivre pendant de longues périodes lorsque les températures sont basses, ils peuvent également survivre plusieurs semaines dans l'environnement. Dans les fientes, le virus est capable de résister jusqu'à 7 jours à 20°C, 35 jours à 4°C. Ainsi, une combinaison de facteurs tels qu'une température basse, un pH neutre, une faible salinité, une non exposition aux UV ou encore une protection par un milieu

riche en matières organiques favorise de manière importante la persistance de ces particules virales et le maintien de leur infectiosité. La transmission à l'Homme est similaire aux virus influenza porcins, et se fait par inhalation de particules aériennes respirables et non-respirables contaminées ou par contact avec les oiseaux infectés dans les élevages, marché de volailles vivantes ou abattoirs.

b) Facteurs de risque de l'infection des élevages aviaires

Les oiseaux sauvages (oiseaux aquatiques essentiellement) sont des hôtes naturels et des réservoirs pour tous les types de virus influenza aviaire, ils jouent donc un rôle majeur dans l'évolution, le maintien mais aussi la propagation de ces virus. L'avifaune sauvage infectée représente la principale voie d'introduction de virus influenza aviaire hautement pathogène (VIAHP) pour les volailles domestiques notamment en Europe et en France, lors de son passage ou séjour sur le territoire. Il résulte de cette introduction, selon le nombre d'oiseaux sauvages infectés et la fréquentation des lieux par ces oiseaux migrateurs, un environnement infecté avec une pression virale plus ou moins forte, associée à une virulence dépendante du virus concerné. De ce fait, l'incidence de l'infection est saisonnière et particulièrement marquée à l'automne au moment de la migration descendante. La contamination via la faune sauvage peut être directe, mais la voie majeure d'introduction est indirecte, via un environnement contaminé. Des activités humaines, de l'eau, des aliments ou du matériel contaminé par des oiseaux sauvages infectés représentent autant de vecteurs passifs susceptibles de contaminer les élevages. La présence d'oiseaux en plein air ou insuffisamment protégés de l'avifaune sauvage (basse-cours, élevages familiaux, oiseaux d'ornement ou élevages plein air) représente donc un facteur de risque majeur d'introduction de la maladie dans le compartiment domestique à cette période, de même qu'un respect insuffisant des mesures de biosécurité externe.

Lors d'épizootie en élevage, ce sont essentiellement les élevages avicoles infectés qui représentent la source majeure de diffusion des virus. Les liens épidémiologiques entre élevages et notamment les mouvements d'animaux représentent un risque important de diffusion. La proximité entre élevages et la densité d'animaux sont aussi des facteurs favorables à une diffusion de proche en proche. La transmission peut aussi se faire depuis l'environnement infecté, du fait du respect insuffisant des mesures de biosécurité externe.

4.2 Chez l'Homme

4.2.1 Épidémiologie des cas humains d'infection par un virus influenza porcine (grippe porcine)

Des cas de transmission à l'Homme de virus influenza d'origine porcine sont détectés dans le monde depuis les années 1950. Les cas décrits sont essentiellement dus à trois sous-types : H1N1v, H1N2v et H3N2v, ces derniers concernant dans la très grande majorité des cas survenus aux États-Unis [94]. Du fait de leur caractère généralement bénin, il est très probable qu'ils ne soient pas systématiquement détectés et donc que leur nombre (plus de cinq cents cas confirmés par diagnostic moléculaire ou virologique, cf. [tableau 2](#)) soit très sous-estimé.

Les expositions à risque rapportées pour les cas de grippe humaine d'origine porcine sont principalement liées à une exposition directe à des porcs ou à un environnement contaminé par des porcs, que ce soit en élevage, dans des foires ou des salons d'exposition [95–99]. Des modélisations soutiennent l'hypothèse que les travailleurs du secteur porcine sont exposés à un risque d'infection par la grippe zoonotique [100]. Quelques enquêtes sérologiques ont d'ailleurs montré une plus forte prévalence d'anticorps anti-swIAV chez les personnes fréquentant régulièrement les élevages de porc par rapport à une population

citadine, indiquant un plus grand risque d'exposition et d'infection pour ces personnes [54,59,101–107]. Cependant, ces enquêtes sont peu nombreuses, parfois difficiles à interpréter du fait de réactions croisées possibles avec des anticorps dirigés contre des virus humains saisonniers. Ainsi, on ne connaît pas la fréquence réelle de transmission des swIAVs à l'Homme.

Les cas déclarés sont généralement sporadiques, mais plusieurs épidémies de taille significative ont été décrites, notamment aux États-Unis en 1976, lors d'une épidémie de grande taille due à un virus H1N1v (plus de 200 cas) parmi des militaires, et en 2011-12, avec plusieurs clusters dus au virus triple réassortant H3N2v, totalisant plus de 300 cas en quelques mois. En outre, la dernière pandémie grippale était due à un virus H1N1 d'origine porcine. Plusieurs événements de transmission interhumaine de virus influenza porcins ont été décrits, notamment aux États-Unis lors des épidémies de 1976 et 2011-12, mais il n'a plus été rapporté de chaînes de transmission soutenue (ie impliquant plusieurs générations d'infections successives chez l'Homme) depuis la pandémie de 2009. Depuis 2010, les événements de transmission interhumaine rapportés étaient généralement limités au sein du foyer familial ou de l'entourage proche du cas index [95–99].

Au 24 novembre 2021, 34 cas d'infection humaine par des virus H1N1v (23 cas, soit environ 30 % de la totalité des cas humains dus à un virus H1N1v recensés ici) et H1N2v (8 cas, soit environ 20 % des cas dus à un virus H1N1v recensés ici) et H3N2v (3 cas, soit moins de 1 % des cas dus à un virus H3N2v recensés ici) ont été déclarés en 2021, principalement aux États-Unis (14 cas), en Europe (4 cas, en Allemagne, Autriche, Danemark et France), en Chine et au Canada [98,108].

En France, un seul cas de grippe porcine a été notifié à ce jour, en septembre 2021, dû à un virus de génotype « H1_{av}N2 #E » comportant un gène HA qui appartient au clade 1C.2.4. La personne rapportait une exposition à des porcs dans les 10 jours qui précédaient les symptômes. La présentation clinique a été sévère, avec un passage en réanimation, mais la personne, qui présentait des facteurs de risque de forme grave de grippe, a complètement guéri de son infection [109,110]. Une enquête sérologique auprès d'un échantillon de porcs présents dans l'élevage au moment de l'exposition du cas a confirmé qu'un virus de génotype « H1_{av}N2 #E » comportant un gène HA qui appartient au clade 1C.2.4 avait bien circulé chez les porcs de cet élevage. L'analyse sérologique réalisée par le CNR chez les personnes co-exposées et les contacts étroits du cas confirmé a par ailleurs indiqué qu'il n'y avait pas eu d'autres personnes infectées par ce virus parmi elles.

Par ailleurs, un événement de transmission bi-directionnelle homme-porc puis porc-homme d'un virus grippal humain a été détecté en France, au sein d'un même élevage, en 2018 [31]. Cet événement a été détecté dans le cadre de la surveillance virologique des virus influenza porcins réalisée en France [111]. Un vétérinaire et un technicien étant intervenus dans un élevage de porcs concerné par un épisode d'infection respiratoire aiguë chez des truies gravides, ont développé quelques jours plus tard des symptômes grippaux. Une analyse virologique a pu être réalisée à la fois chez des truies malades et chez le vétérinaire, confirmant leur infection par un virus humain A(H1N1)pdm09 (les séquences animales et humaines étant identiques et très proches du virus humain saisonnier). Au vu des éléments épidémiologiques recueillis lors de l'investigation, l'hypothèse la plus probable est que ce virus humain ait été introduit dans l'élevage par un humain infecté, y ait diffusé rapidement, causant l'épizootie d'infection respiratoire aiguë, puis transmis de façon zoonotique au vétérinaire. Des situations de transmission de l'Homme au porc de ce virus humain H1N1pdm09 ont été rapportées à plusieurs reprises depuis la pandémie de 2009 (cf. section 1 supra et [60]).

Tableau 2 : Synthèse du nombre de cas d'infections humaines à swIAV confirmées par diagnostic moléculaire ou virologique, par sous-type, recensés dans le Monde depuis les années 1950s et en date du 24/11/2021 (les cas détectés par sérologie ne sont pas inclus ici) [94–96,98,108]

	Nombre de cas confirmés	Décès rapportés	Evènements de transmission interhumaine décrits	Pays rapportant des cas
H1N1v	85	Oui	Oui	Allemagne, Canada, Chine, Danemark, Espagne, États-Unis, Italie, Pays-Bas, Russie, Suisse, Taïwan, Thaïlande
H1N2v	37	Non	Oui	Autriche, Brésil, Canada, États-Unis, France, Philippines, Suède
H3N2v	443	Oui	Oui	Australie, Canada, Chine, États-Unis, Italie, Pays-Bas, Vietnam

En raison de l'absence d'un décompte international officiel du nombre total d'infections humaines confirmées par un virus influenza porcin, les chiffres indiqués dans le tableau sont donnés à titre indicatif, et ne sont pas à considérer comme exhaustifs.

4.2.2 Épidémiologie des cas humains d'infection par un virus influenza aviaire (grippe aviaire)

Une quinzaine de virus influenza aviaires 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 H7N9 HP et FP, H5N1 HP (lignée Gs/Gd/1/96), H9N2 FP et H5N6 HP sont à l'origine du plus grand nombre de cas (avec respectivement 1568, 863, 94 et 52 cas en date du 24 novembre 2021) (cf. [Tableau 3](#)). Une trentaine de pays répartis sur 6 continents ont déclaré des cas de grippe aviaire (autochtones ou importés) depuis 1958 [112]. Pour la majorité d'entre eux, l'exposition a eu lieu en Chine, en Asie du Sud-Est et en Égypte, mais des cas de grippe aviaire ont été détectés pour la première fois en Russie (H5N8 HP) et au Nigéria (H5N1 HP) en 2021.

Aucun cas de grippe humaine à virus influenza aviaire n'a été détecté 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 [112]. Des cas de transmission interhumaine ont été toutefois observés pour les virus H5N1, H7N9 et H7N7 HP. Ces évènements 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 décrit comme capable d'initier une transmission interhumaine soutenue. Néanmoins, les capacités élevées de mutation et de réassortiment des virus influenza aviaire n'excluent pas l'émergence d'un virus capable d'être transmis efficacement d'homme à homme, ce qui, compte tenu de l'éloignement antigénique entre les virus aviaires et les virus grippaux circulant habituellement chez l'homme, pourrait être à l'origine d'une nouvelle pandémie.

Les virus influenza aviaires H5N1 HP (lignée Gs/Gd/1/96) et H7N9 HP et FP ont été responsables du plus grand nombre de cas humains détectés à ce jour. Toutefois, un nombre très réduit de cas d'infection humaine à H5N1 HP (lignée Gs/Gd/1/96) ont été détectés depuis 2018 (1 en 2020 au Laos et 1 en 2021 en Inde), et les derniers cas

humains dus à H7N9 remontent à 2017. De fait, l'épidémiologie des cas humains dus à ces deux virus IA n'a pas changé de façon notable depuis 2018, pour plus d'informations se rapporter à l'avis HCSP de 2018. En revanche, plusieurs autres virus aviaires présentent actuellement des caractéristiques épidémiologiques qui justifient une vigilance accrue.

C'est particulièrement le cas des virus influenza aviaires avec une hémagglutinine H5 du sous-clade 2.3.4.4b (H5Nx). Ce clade a émergé en 2016 et est à l'origine de l'émergence de nombreux réassortants, dont plusieurs ont causé des infections chez l'Homme. Ainsi, depuis 2017, vingt séquences d'hémagglutinine H5 du sous-clade 2.3.4.4b ont été identifiées chez l'homme dont récemment 7 cas humains en décembre 2020 par un virus H5N8 proche des virus ayant circulé au cours de l'épizootie d'influenza aviaire de l'hiver 2020-2021 [68], 3 cas humains H5 au Nigéria en 2021 [79] et au moins 10 nouveaux cas humains de virus H5N6 en Chine en 2021, également proches des virus H5N8 de l'hiver dernier pour le gène H5 [113].

La détection d'infections humaines par un virus H5N6 HP semble en nette augmentation depuis 2021 [98,114], quel que soit le clade de la HA. Depuis son émergence en 2014, 52 cas d'infection humaine par ce sous-type ont été déclarés, dont 26 décès, en Chine (51) et au Laos (1), où ce virus a été détecté chez l'Homme pour la première fois en 2021. Depuis janvier 2021 et au 24 novembre 2021, 19 cas ont été notifiés par la Chine, soit 36 % de la totalité des cas à ce jour. Les cas ne sont pas tous dus à la même souche virale, avec une part élevée des cas les plus récents ont une HA appartenant au clade 2.3.4.4b. Une exposition directe à des volailles domestiques a été rapportée pour tous les cas humains d'infection par un virus H5N6 détectés en 2021, et aucun événement de transmission interhumaine n'a été décrit pour ces cas. Il est possible que du fait de la pandémie de COVID-19, les pratiques de dépistage des infections respiratoires aiguës aient évolué, particulièrement en Chine, augmentant la probabilité de détection d'un cas de grippe aviaire par rapport à la période pré-COVID-19. Toutefois, cette dynamique épidémiologique justifie de maintenir une vigilance accrue vis-à-vis des virus IA du sous-type H5N6, et plus largement des virus IA H5Nx du clade 2.3.4.4b.

Par ailleurs, on note également une augmentation de la détection de cas humains à virus H9N2 FP depuis 2020 [98,114]. Au 24/11/2021, 94 cas ont été déclarés depuis le 1^{er} cas identifié en 1998, dans 8 pays différents : Chine (82 cas), Égypte (4), Bangladesh (3), Cambodge (1), Oman (1), Pakistan (1), Inde (1) et Sénégal (1). A noter que sur ces 94 cas, 15 sont survenus en 2020 et 18 en 2021, soit 35 % de la totalité des cas détectés à ce jour. Les 15 cas survenus depuis 2020 ont été tous détectés en Chine, excepté un cas au Cambodge en 2021, qui est le premier cas humain dû à un virus H9N2 identifié dans ce pays à ce jour. Comme pour les cas de H5N6 HP, il est possible que cette augmentation apparente des cas humains soit liée au moins en partie à une activité de dépistage accrue des infections respiratoires en Chine et ailleurs dans le monde. Néanmoins, l'épidémiologie de ce virus, présent dans un nombre élevé de pays, ainsi que ses capacités de réassortiment avec d'autres virus IA, à l'origine d'autres virus décrits pour causer des cas chez l'Homme (dont le dernier exemple en date est un virus H10N3, avec un premier cas humain détecté en 2021 en Chine), justifient la vigilance renforcée à l'égard de ce virus.

Tableau 3 : Synthèse du nombre de cas d'infections humaines à virus IA, par virus et en ordre décroissant du nombre de cas confirmés en date du 24/11/2021 chez l'Homme. (Adapté de Widdowson *et al.* [95,112])

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(H7N9)						
FP	2013	2017	1535	616	Oui	Chine, Canada*, Malaisie*, Taiwan*
HP	2017	2017	33			Chine, Taiwan*
A(H5N1) HP lignée Gs/Gd/1/96	1997	2021	863	456	Oui	Azerbaïdjan, Bangladesh, Cambodge, Canada*, Chine, Djibouti, Égypte, Inde, Indonésie, Irak, Laos, Myanmar, Népal, Nigéria, Pakistan, Thaïlande, Turquie, Vietnam
A(H9N2) FP	1998	2021	94	2	Non	Bangladesh, Cambodge, Chine, Égypte, Inde, Oman, Pakistan, Sénégal
A(H7N7) HP	1959	2003	91	1	Oui	Australie, États-Unis, Pays-Bas
A(H5N6) HP	2014	2021	52	26	Non	Chine, Laos
A(H7N2) FP	2003	2017	7	0	Non	États-Unis, Royaume-Uni
A(H5N8) HP	2021	2021	7	0	Non	Russie
A(H7N7) FP	1979	2013	5	0	Non	États-Unis, Italie, Royaume-Uni
A(H7N3) HP	2004	2012	4	0	Non	Canada, Mexique
A(H10N7) FP	2004	2012	4	0	Non	Australie, Égypte
A(H10N8) FP	2013	2014	3	2	Non	Chine
A(H7N3) FP	2006	2006	1	1	Non	Royaume-Uni
A(H6N1) FP	2013	2013	1	0	Non	Taiwan
A(H7N4)	2018	2018	1	0	Non	Chine
A(H10N3)	2021	2021	1	0	Non mais aucun contact avec des oiseaux n'a été rapporté pour ce cas	Chine

5. Synthèse sur les cas humains (aspects cliniques et diagnostiques, évolution, traitements)

5.1 Cas de grippe porcine

Les cas humains d'infection par des virus influenza porcins sont généralement bénins, avec une symptomatologie similaire à celle de la grippe saisonnière [95,96]. Selon les données communiquées par les CDC américains [94] disponibles pour 463 cas détectés aux USA depuis 2011, moins de 10 % d'entre eux ont été hospitalisés en raison de leur infection. A noter toutefois que des cas sévères et quelques décès ont été rapportés [95–99], généralement chez des personnes présentant des facteurs de risque (immunodépression, âge supérieur à 65 ans, maladie respiratoire ou cardiovasculaire chronique, etc.) mais également chez des individus jeunes et sans facteurs de risque. En raison de l'absence d'un décompte international récent du nombre total de décès parmi les cas confirmés de grippe porcine, il n'est pas possible d'établir un taux de létalité. Au 24/11/2021, aucun décès n'a été rapporté parmi les 34 cas confirmés depuis janvier 2021 recensés par l'ECDC.

Selon l'OMS, la période d'incubation des cas de grippe porcine est un peu plus longue que la grippe saisonnière (24-48h), se situant en moyenne entre 2 à 7 jours [115].

5.2 Cas de grippe aviaire

Les caractéristiques des cas humains à virus influenza aviaire sont détaillées dans l'avis HCSP de 2018. Les connaissances disponibles sur ces cas n'ont pas évolué de manière significative depuis, en dehors des différents points détaillés ci-dessous.

Les cas humains à virus influenza aviaire déclarés se caractérisent généralement par des formes cliniques d'infection respiratoire aiguë basse, avec toutefois des différences marquées entre les différents sous-types. Ainsi, si les cas rapportés d'infection par un virus H5N1, H7N9 et H5N6 présentaient majoritairement des symptômes nécessitant une hospitalisation, la plupart des cas de H9N2 concernent des jeunes enfants, caractérisés par des formes bénignes ou asymptomatiques. Il est toutefois à noter que l'un des deux décès rapportés à ce jour en lien avec ce sous-type est survenu chez un jeune adulte sans facteur de risque identifié. Les 7 cas d'infection par un virus influenza aviaires H5N8 détectés début 2021 en Russie étaient asymptomatiques ou présentaient des symptômes bénins [116].

Des formes asymptomatiques ont été décrites pour une part importante des sous-types de virus influenza aviaires ayant causé des cas humains, mais demeurent difficiles à quantifier [41].

Les taux de létalité par sous-type sont calculés sur la base des cas virologiquement confirmés. Les cas sévères étant plus facilement détectables par les systèmes de surveillance que les formes bénignes, confondues avec une grippe saisonnière, ou les formes asymptomatiques, il est probable qu'ils soient surestimés. Avec ces réserves, le taux de létalité de l'infection H5N1 est de 53 %, celui de l'infection à H5N6 est de 50 %, celui de l'infection à H7N9 de 39 % et celui de l'infection à H9N2 de 2 %.

Comme pour la grippe porcine, l'incubation des infections à virus influenza aviaire est un peu plus longue que celle de la grippe saisonnière. Elle est estimée à 2 à 5 jours en moyenne, avec un minimum de 1 jour et un maximum de 10 jours (H7N9) à 17 jours (H5N1) [115].

6. Efficacité des mesures barrières en prévention de la transmission à l'Homme des virus influenza porcins et aviaires :

De nombreuses études ont montré que les éleveurs de porcs ou de volailles sont plus à risque que la population générale d'être contaminé par des virus influenzae porcins ou aviaires [103], bien que toutes les études ne soient pas concordantes [117].

- **En France, on distingue 3 systèmes d'élevage porcin :**

- 1) Bâtiment sur caillebotis : représente 90 % des élevages de porc en France.

Ce type d'élevage est le plus répandu. Les animaux y sont élevés au sein de bâtiments dont le sol est ajouré (caillebotis), permettant l'évacuation des excréments et de l'urine des animaux et de l'eau de lavage du sol. Ce mode d'élevage permet de faciliter le travail de l'éleveur pour nourrir, surveiller et soigner ses animaux.

- 2) Bâtiment en litière bio-maîtrisée : représente 5 % des élevages de porc en France.

Les animaux y sont élevés à l'intérieur de bâtiments dont le sol est bétonné et recouvert d'une litière en sciure, paille, etc. Cette litière absorbe excréments et urine. De la paille fraîche est apportée tous les jours.

- 3) En plein air : représente 5 % des élevages de porcs en France.

Les animaux y sont élevés à l'extérieur et disposent d'abris avec toiture en tôle et paillés à l'intérieur.

- **En filière avicole, on distingue les élevages industriels (en cages d'un ou plusieurs individus ou au sol), semi-industriels, fermiers et familiaux.**

Outre l'exposition directe aux virus, décrite dans les chapitres précédents, les éleveurs sont exposés à des particules potentiellement contaminées (sécrétions respiratoires, déjections), à l'occasion de nombreuses tâches (curage du fumier, compostage ou chaulage du lisier, paillage, manipulation des poules, surveillance des animaux, enlèvement des volailles, tri des porcs, nettoyage des cellules ... ,), voire de la simple présence dans les bâtiments d'élevage [89].

L'inhalation de ces particules présente un risque pour le système respiratoire (moisissure, bactéries, endotoxines), soit en aigu (pneumopathie d'hypersensibilité, syndrome toxique des poussières organiques), soit en chronique (pneumopathie d'hypersensibilité, asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive). L'altération de la fonction respiratoire des personnels des élevages porcins a ainsi été rapportée dans de nombreuses études, témoignant de la réalité de leur exposition [118-120].

Ce risque justifie, indépendamment de la protection spécifique contre des virus influenza aviaires ou porcins dans les élevages et au contact des animaux en milieu professionnel, des mesures de protection génériques ([voir annexe 3](#)).

Les mesures à appliquer pour la protection des éleveurs sont donc des mesures classiques d'hygiène industrielle :

- limiter les entrées dans les bâtiments d'élevage aux personnes nécessaires,
- ne pas manger, boire, fumer dans la zone d'élevage,
- port d'une combinaison de protection et des bottes dans les bâtiments d'élevage et au contact direct des porcs ou des volailles,
- désinfecter les bottes antidérapantes en entrant et sortant des bâtiments d'élevage,

- lavage des mains avant et après les contacts avec les animaux et en entrant / sortant du bâtiment d'élevage, après avoir retiré ses équipements de protection individuels,
- port de gants de protection adaptés à la tâche effectuée et au produit manipulé, de préférence à longues manchettes, pour éviter la pénétration des produits à l'intérieur, en vinyle, nitrile ou polyéthylène,
- en cas de risque de projections, il convient de porter des lunettes de sécurité,
- formation des éleveurs aux risques et aux moyens de s'en prémunir.

L'efficacité des mesures de protection est complexe à évaluer car une seule mesure ne peut suffire et peu d'études ont évalué spécifiquement tel ou tel composant, en particulier sur le risque de transmission des virus influenza zoonotiques.

Toutefois, une étude américaine a montré que la séropositivité vis à vis du virus H1N1v était plus élevée chez les éleveurs déclarant utiliser jamais ou rarement des gants par rapport à des éleveurs les utilisant régulièrement et à des témoins non exposés [121].

Par ailleurs, le port d'appareils de protection respiratoire (de type FFP2) permet de réduire les expositions des éleveurs à ces particules et leurs conséquences sur la fonction respiratoire [122], et donc probablement également le risque de transmission des virus aviaires ou porcins.

L'usage d'appareils de protection respiratoire avec valve expiratoire peut être conseillé car il améliore le confort du porteur, sauf lorsque celui-ci présente des symptômes pouvant faire évoquer une grippe saisonnière (car la valve expose l'environnement de celui qui porte le masque), qui devraient de toute façon le tenir éloigné des animaux qu'il élève. En pratique, il faudrait impérativement recommander aux personnes présentant un syndrome grippal de ne pas rentrer dans les élevages/de ne pas aller au contact des animaux, ou en cas de besoin impérieux de porter un masque FFP2 sans valve.

Enfin, en plus du risque particulière, les éleveurs, en particulier porcins, sont exposés dans certaines tâches à l'ammoniac, voir au sulfure d'hydrogène (vidage des fosses et des pré-fosses), qui peuvent nécessiter l'utilisation de masque à cartouche contre l'ammoniac et les gaz organiques. Ce type de masque protège toutefois également contre l'inhalation des fines particules, et donc potentiellement contre les micro-organismes dont les virus.

En 2020, le Canada a émis des recommandations relatives aux équipements de protection en prévention de la grippe porcine chez les vétérinaires et les éleveurs [123].

7. L'avis du HCSP des 21 décembre 2017 et 22 juin 2018 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 [41].

8. Conduite à tenir

8.1 Préambule :

Considérant l'évolution épidémiologique et virologique des virus influenza porcins et aviaires depuis 2020, il est nécessaire de rechercher la présence de grippe saisonnière, afin d'exclure a priori une infection zoonotique, chez toute personne présentant une infection respiratoire aiguë (IRA) ET rapportant une exposition à risque à un élevage de volailles, palmipèdes, porcs, sangliers (avec ou non symptômes cliniques), ou des oiseaux sauvages malades ou morts. Dans certaines situations² (identification d'un virus A(H1N1)pdm09 chez l'Homme, et suspicion de circulation de virus A(H1N1)pdm09 chez le porc), un séquençage complet peut être indiqué.

La recherche en première intention d'une grippe saisonnière (donc avec sous-typage) permet d'exclure la suspicion de grippe porcine ou aviaire, notamment en période d'épidémie de grippe saisonnière, et donc le classement en cas possible de grippe porcine ou aviaire.

Cependant, à ce jour, le test diagnostique de grippe avec sous-typage n'est pas recommandé en routine en médecine de ville, sauf en cas de facteur de risque de grippe grave ou de la présence d'éléments de gravité (hospitalisation).

Ceci pose la question de l'utilisation de ces tests multiplex et de leur remboursement, dans le cas présent.

La classification des cas est une responsabilité conjointe de l'Agence régionale de santé (ARS) et de Santé publique France, via une conférence téléphonique, associant si besoin un infectiologue référent.

Si le sous-typage n'est pas possible dans le laboratoire local ou régional le plus proche, l'ARS, en liaison avec le médecin ayant pris en charge le cas, veille à ce que le prélèvement respiratoire soit envoyé sans délai au Centre National de Référence (CNR) des virus des infections respiratoires (voir [annexe 4](#)). Dans le cas où ce prélèvement n'est plus disponible, l'ARS veille à ce qu'un nouveau prélèvement respiratoire soit effectué au plus vite et envoyé immédiatement par le laboratoire l'ayant réalisé sous emballage conforme accompagné de la fiche de renseignement complétée (voir [annexe 5](#)), au CNR.

A noter qu'en raison de l'existence d'échanges bidirectionnels de virus à l'interface Homme-Porc (cf. sections 1 et 2 supra), on ne peut exclure la possibilité d'une infection humaine avec un virus d'origine porcine qui serait suffisamment proche génétiquement d'un virus grippal humain pour que le résultat du sous-typage indique une grippe saisonnière. Cela a déjà été décrit, en France et ailleurs. Pour cette raison, il est recommandé d'envoyer systématiquement pour séquençage au [CNR](#), tout prélèvement respiratoire positif pour une grippe A, quel que soit le résultat de sous-typage, chez une personne présentant une infection respiratoire aiguë et rapportant une exposition à des porcs ou sangliers, même si cette personne n'est pas classée comme cas possible par la suite. Le cas échéant, l'analyse par séquençage peut permettre d'identifier des marqueurs suggérant une circulation de virus porcine chez l'Homme, événement utile à étudier et à documenter par le CNR dans le cadre de la surveillance internationale des virus influenza.

² Sur indication du CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe) et LNR influenza porcins

8.2 Le HCSP propose les définitions suivantes

Certaines des définitions figurant ci-dessous sont modifiées par rapport à l'avis de 2018 [41]

8.2.1 Grippe porcine (infection humaine par un virus influenza d'origine porcine)

a) Cas suspect de grippe porcine

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 6](#)).

b) Cas possible de grippe porcine

- **Indépendamment de la concomitance ou non d'une épidémie de grippe saisonnière**

Tout patient présentant des signes cliniques **d'infection respiratoire aiguë** (fièvre ou sensation de fièvre d'apparition brutale et signes respiratoires), **quel que soit le niveau de gravité** et sans autre étiologie identifiée pouvant expliquer la symptomatologie, notamment le Covid-19 et la grippe saisonnière,

ET ayant eu une exposition à risque dans les 10 jours avant le début des signes, en l'absence de mesures de protection appropriées (absence de port de protection respiratoire, port de tenue spécifique) :

- avec un cas humain d'infection à virus influenza porcine confirmé biologiquement (personne-contact)
- avec des prélèvements ou des matériels biologiques infectés par un virus influenza porcine, en laboratoire par exemple.

- **En l'absence d'épidémie de grippe saisonnière concomitante**

Tout patient présentant des signes cliniques **d'infection respiratoire aiguë** (fièvre ou sensation de fièvre d'apparition brutale et signes respiratoires), **quel que soit le niveau de gravité** et sans autre étiologie identifiée pouvant expliquer la symptomatologie, notamment le Covid-19 et la grippe saisonnière,

ET ayant eu une exposition à risque dans les 10 jours avant le début des signes, en l'absence de mesures de protection appropriées (absence de port de protection respiratoire, port de tenue spécifique) :

- avec des porcs ou sangliers (en élevage confiné ou non, ou domestiques, en abattoir, en foires ou salons d'exposition, en expérimentation), infectés ou suspectés de l'être, malades ou non
- avec un environnement ou un prélèvement contaminé (air, litière, déjections..)

- **En cas d'épidémie de grippe saisonnière concomitante**

Tout patient présentant des signes cliniques **d'infection respiratoire aiguë** (fièvre ou sensation de fièvre d'apparition brutale et signes respiratoires) **quel que soit le niveau de gravité** et sans autre étiologie identifiée pouvant expliquer la symptomatologie, notamment le Covid-19 et la grippe saisonnière, **ET** ayant eu une exposition à risque dans les 10 jours avant le début des signes, en l'absence de mesures de protection appropriées (absence de port de protection respiratoire, port de tenue spécifique), à des porcs ou sangliers dans un élevage, **avec suspicion clinique de grippe chez le porc/sanglier ou circulation avérée de virus influenza porcine dans l'élevage**

OU

Tout patient présentant des signes cliniques **d'infection respiratoire aiguë basse grave nécessitant une hospitalisation**, **ET** ayant eu une exposition à risque dans les 10 jours avant le début des signes, en l'absence de mesures de protection appropriées (absence de port de protection respiratoire, port de tenue spécifique), à des porcs ou sangliers dans un élevage, **en l'absence de suspicion clinique de grippe chez le porc/sanglier ou circulation avérée de virus influenza porcine dans l'élevage**

c) **Cas confirmé de grippe porcine**

Cas avec prélèvement respiratoire dans lequel la présence d'un virus influenza d'origine porcine a été confirmée par le CNR.

8.2.2 Grippe aviaire (infection humaine par un virus influenza d'origine aviaire)

a) **Cas suspect de grippe aviaire**

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 6](#)).

b) **Cas possible de grippe aviaire**

- **Indépendamment du lieu d'exposition et de la concomitance ou non d'une épidémie de grippe saisonnière**

Tout patient présentant des signes cliniques **d'infection respiratoire aiguë (IRA)** (fièvre ou sensation de fièvre d'apparition brutale et signes respiratoires) **quel que soit le niveau de gravité** et sans autre étiologie identifiée pouvant expliquer la symptomatologie, notamment le Covid-19 et la grippe saisonnière, **ET rapportant une exposition à risque en l'absence de mesures de protection :**

- à un cas humain confirmé biologiquement d'infection à influenza aviaire (contact étroit)
- en laboratoire, avec des prélèvements ou des matériels biologiques infectés par un virus influenza aviaire

- **Situation d'exposition à l'étranger**

Tout patient présentant des signes cliniques **d'IRA basse grave** (nécessitant une hospitalisation) et sans autre étiologie identifiée pouvant expliquer la symptomatologie, notamment le Covid-19 et la grippe saisonnière,

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

- **Situation d'exposition sur le territoire national, en l'absence d'épidémie de grippe saisonnière :**

→ Tout patient présentant des signes cliniques **d'IRA** (fièvre ou sensation de fièvre d'apparition brutale et signes respiratoires) **quel que soit le niveau de gravité**, et exposition à risque en l'absence de mesures de protection (cf. [annexe 3](#)), à des volailles / palmipèdes (avec ou non symptômes cliniques) si suspicion clinique d'Influenza aviaire dans l'élevage ou circulation avérée de virus influenza aviaire dans l'élevage (quel que soit le virus, FP ou HP, avec ou non risque établi de transmission à l'homme), ou des oiseaux sauvages malades / morts dans une ZRP ou toute zone géographique où un virus Influenza aviaire a été identifié (<https://www.plateforme-esa.fr/>) (cf. liste des zones à risque en annexe III de l'Arrêté du 16 mars 2016 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 (<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032320450/>))

→ Tout patient présentant des signes cliniques **d'IRA basse grave nécessitant une hospitalisation OU cas groupés d'IRA (quel que soit le niveau de gravité) chez les personnes contacts / co-exposées** et exposition à risque en l'absence de mesures de protection, à des volailles / palmipèdes (avec ou non symptômes cliniques) en l'absence de suspicion clinique d'Influenza aviaire dans l'élevage ou circulation avérée de virus influenza aviaire dans l'élevage

- **Situation d'exposition sur le territoire national, en période d'épidémie de grippe saisonnière:**

→ Tout patient présentant des signes cliniques **d'IRA** (fièvre ou sensation de fièvre d'apparition brutale et signes respiratoires) **quel que soit le niveau de gravité**, et exposition à risque en l'absence de mesures de protection, à des volailles / palmipèdes (avec ou non symptômes cliniques) si suspicion clinique d'Influenza aviaire dans l'élevage ou circulation avérée de virus influenza aviaire dans l'élevage (quel que soit le virus, FP ou HP, avec ou non risque établi de transmission à l'homme, ou des oiseaux sauvages malades / morts

→ Tout patient présentant des signes cliniques **d'IRA basse grave nécessitant une hospitalisation** et exposition à risque en l'absence de mesures de protection, à des volailles / palmipèdes (avec ou non symptômes cliniques) en l'absence de suspicion clinique d'Influenza aviaire dans l'élevage ou circulation avérée de virus influenza aviaire dans l'élevage

c) Cas confirmé de grippe aviaire

Cas avec prélèvement respiratoire dans lequel la présence d'un virus influenza d'origine aviaire a été confirmée par le CNR.

8.2.3 Définition d'une personne contact

Une personne contact est définie comme :

- toute personne partageant ou ayant partagé le même lieu de vie que le cas index, par exemple : famille, même chambre d'hôpital ou d'internat, à partir de 48h avant et jusqu'à 10 jours après l'apparition des symptômes chez le cas possible/confirmé
- toute personne ayant eu un contact étroit, c'est-à-dire direct, en face à face, **à moins de 2 mètres**, du cas possible/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), à partir de 48h avant et jusqu'à 10 jours après l'apparition des symptômes chez le cas possible/confirmé

8.2.4 Définition d'une exposition à risque**a) Grippe porcine***

Contact sans mesures de protection* (cf. [annexe 3](#)) avec :

- des porcs ou sangliers (en élevage confiné ou non, ou domestiques, en abattoir, en foires ou salons d'exposition, en expérimentation), infectés ou suspectés de l'être, vivant ou morts, malades ou non
- un environnement ou un prélèvement contaminé (air, litière, déjections..)
- un cas humain d'infection à virus influenza porcin confirmé biologiquement (cf. [définition d'une personne contact](#))
- avec des prélèvements ou des matériels biologiques infectés par un virus influenza porcin, en laboratoire de recherche ou de diagnostic par exemple

b) Grippe aviaire

Contact sans mesures de protection (telles que définies dans l'[annexe 3](#))* avec :

- des oiseaux domestiques (dans un élevage ou une basse-cour, en expérimentation) infectés ou suspectés de l'être, vivant ou morts
- des oiseaux sauvages isolés, malades ou morts, dans une ZRP (renvoi site ministère agriculture) ou toute zone géographique où un virus IA a été identifié (renvoi plateforme ESA) (cf. liste des zones à risque en annexe III de l'Arrêté du 16 mars 2016 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 (<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032320450/>) :
 - un environnement contaminé (plumes, déjections..) ;
 - un cas humain confirmé biologiquement d'infection à IA (contact étroit)
 - en laboratoire, avec 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

Le HCSP recommande :

A) De modifier les définitions de cas comme précisé au chapitre 8.2

B) Prise en charge de patient suspect d'infection due à un virus influenza porcin ou aviaire

1) Signalement

Tout médecin prenant en charge un patient répondant à la définition d'un **cas suspect** doit le signaler par téléphone au point focal régional de l'ARS (voir [Annexe 6 - Coordonnées de points focaux](#)) pour validation de la classification en **cas possible** par Santé publique France via la cellule régionale concernée, en liaison éventuelle avec l'infectiologue référent. Le déclarant précisera s'il existe des personnes co-exposées ou des contacts étroits à investiguer.

En cas d'hospitalisation (passage aux urgences et/ou dans une unité d'hospitalisation en service de médecine ou de médecine intensive et réanimation) : informer le directeur de l'établissement hospitalier, le laboratoire de microbiologie, l'équipe opérationnelle d'hygiène, les référents en infectiologie, le médecin du travail.

Si le patient contacte lui-même 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 cellule régionale de Santé publique France.

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 7](#)).

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 de protection respiratoire de type FFP2, 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 et Santé publique France, voire un infectiologue référent si besoin.

2) Prise en charge d'un cas possible

Pour tout cas possible validé conjointement par l'ARS et Santé publique France, des prélèvements respiratoires doivent être recueillis pour envoi au CNR (voir [annexe 4 : liste des CNR](#)) selon les modalités décrites en [annexe 8](#).

Des précautions complémentaires d'hygiène (souvent appelées mesures d'isolement) doivent être mises en place dès qu'un cas est classé possible (cf. [annexe 7](#)).

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 par l'ARS, en lien avec Santé publique France ; (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/grippe-aviaire>) ;

- identification des personnes contacts et des co-exposés (ce qui permettra leur prise en charge sans retard en cas de confirmation diagnostique du cas possible) ;
- information du médecin traitant des cas possibles (cf. [annexe 9](#)).

Les personnes contacts d'un cas possible sont listées dans le questionnaire cas possible de SpF, mais elles ne sont en principe pas contactées avant la réception du résultat du test confirmant l'infection par un virus influenza d'origine porcine ou aviaire. Par ailleurs, les personnes ayant partagé la même exposition (personnes co-exposées) que le patient ne sont activement recherchées qu'en cas de confirmation de l'infection par un virus influenza d'origine porcine ou aviaire.

Toutefois, la recherche active et le suivi des **personnes co-exposées** ainsi que le suivi de personnes **contacts étroits**, dès la validation du cas possible et sans attendre le résultat de la confirmation biologique, pourront être initiés, **uniquement en cas d'éléments épidémiologiques ou cliniques alarmants** (par exemple, si le cas possible rapporte un nombre important de personnes symptomatiques parmi les personnes co-exposées ou ses contacts étroits, ou encore en cas de détection de plusieurs cas confirmés d'influenza d'origine porcine ou aviaire regroupés dans le temps et l'espace). Une telle décision sera prise au cas par cas, à l'issue d'une concertation entre l'ARS, Santé publique France et le CNR des infections respiratoires dont la grippe. L'expertise du LNR influenza porcine ou aviaire pourra être sollicitée pour la prise de décision.

a) Mise en place immédiate des mesures d'hygiène ([annexe 7](#)).

Il s'agit de l'application stricte des précautions standard associées aux précautions complémentaires de type « Air » et de type « Contact » ([annexe 7](#)).

b) Prélèvements respiratoires et confirmation du diagnostic microbiologique ([annexe 8](#)).

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 7](#).

La localisation du prélèvement respiratoire (haut ou bas) est fonction du type de virus suspecté (porcine ou aviaire) :

- **pour les virus porcins** : réaliser systématiquement un prélèvement respiratoire naso-pharyngé, éventuellement couplé à un prélèvement respiratoire profond si possible (patient hospitalisé) ;
- **pour les virus aviaires** : un prélèvement à *minima* naso-pharyngé est à réaliser pour le diagnostic, mais il est recommandé de coupler ce prélèvement à un prélèvement respiratoire profond si possible (patient hospitalisé).

La fiche accompagnant l'envoi figure en [annexe 5](#).

c) Traitement

Le traitement antiviral par INA (inhibiteur de la neuraminidase) est recommandé et doit être institué le plus rapidement possible, au mieux dans les 48 premières heures après apparition des symptômes ([annexe 10](#)), sans que ce délai ne constitue une limite.

Il existe d'autres antiviraux en dehors de la classe des INA. Le favipiravir (Avigan®), un inhibiteur de la polymérase, 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 traitements antiviraux ne sont pas ou insuffisamment efficaces. S'il existait un bénéfice potentiel du favipiravir pour un patient présentant une forme grave en situation de résistance aux INA, ce produit pourrait être exceptionnellement envisagé dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel. Un autre traitement, le baloxavir marboxil (Xofluza®), est un inhibiteur de l'activité endonucléase de la polymérase. Il bénéficie d'une AMM européenne, indiqué en prophylaxie post-exposition et dans le traitement de la grippe non compliquée chez les sujets âgés de 12 ans et plus. Ce produit n'est pas commercialisé en France.

Un traitement symptomatique complète la prescription de l'INA ou d'autres antiviraux.

d) Désinfection des matériels

Comme les autres virus grippaux, les virus influenza porcins et aviaires 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 % aux composés d'ammonium quaternaire à 0,04 %.

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

3) Prise en charge d'un cas confirmé

En cas de confirmation virologique d'infection à virus influenza porcin ou aviaire, le CNR informe sans délai :

- le médecin en charge du patient, le laboratoire de microbiologie ou de biologie médicale ayant pris en charge les prélèvements.
- la DGS, l'ARS concernée et Santé publique France
- le laboratoire national de référence (LNR) influenza porcin ou aviaire.

4) 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 préemptif³ (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 influenza porcin ou aviaire auquel elles ont été exposées, ou le type et l'intensité de l'exposition, elle devra donc être décidée au cas par cas après expertise collégiale (ARS, Santé publique France, ANSES, infectiologue référent) et autant que de besoin, le CNR et le LNR concerné.

³ Traitement préventif à dose thérapeutique

5) Prise en charge des personnes contacts asymptomatiques d'un cas confirmé

Il n'y a pas lieu de réaliser des prélèvements chez une personne contact asymptomatique.

Cependant le HCSP recommande qu'un suivi des personnes contacts soit assuré par l'ARS en lien avec Santé publique France.

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, ces personnes devront respecter les mesures d'hygiène à domicile.

Les modalités de suivi des personnes contacts asymptomatiques pourront différer selon les caractéristiques du virus influenza porcine ou aviaire auquel le cas confirmé a été exposé et notamment en fonction de son potentiel de transmission interhumaine tel qu'analysé par le CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe) en lien avec le LNR concerné. Ces 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 en termes épidémiologique et virologique 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 influenza porcine ou aviaire en cause, le niveau d'exposition au cas et le terrain sous-jacent de la personne.

C) Conduite à tenir en cas de risque d'exposition à des porcs, des volailles ou d'autres oiseaux atteints sur le territoire national

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

1) Alerte

Devant la survenue d'un foyer ou d'une suspicion forte de circulation d'un virus influenza aviaire à potentiel zoonotique 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.

Pour l'influenza porcine, étant donné le potentiel zoonotique de tous les virus swIAV, le LNR informera la DGAI qui elle-même informera les autorités sanitaires en cas d'identification d'une situation jugée préoccupante.

En cas d'identification d'un cas humain d'infection zoonotique, la DGS informera la DGAI.

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 d'influenza porcin et aviaire à risque zoonotique particulier dans leur zone par tous les moyens utiles. Sur la base des informations fournies par la Direction départementale de la protection des populations⁴ (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 des virus influenza aviaires dans l'environnement (cf. la réglementation du ministère de l'agriculture sur la biosécurité environnementale [124]).

2) Mesures à prendre en cas d'épizootie due à un virus influenza porcin ou un virus influenza aviaire avec un risque établi ou potentiel de transmission à l'homme

a) Objectifs

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

b) Mesures de protection et d'hygiène

- **Des personnes exposées à des porcs ou des oiseaux suspects ou confirmés infectés ainsi qu'à leurs produits (lisier, plumes, fientes...)**

Le respect des mesures d'hygiène (cf. [chapitre 6](#)) constitue le moyen essentiel de prévention et de protection des personnes exposées lors de contacts avec les volailles ou les porcs.

Ces mesures sont détaillées à l'[annexe 3](#)

- **Des professionnels de santé**

Ces mesures sont détaillées à l'[annexe 7](#).

- **De la collectivité**

Les mesures de protection collective visent à limiter au maximum le réassortiment génétique entre un virus influenza porcin ou aviaire et un virus grippal saisonnier dans la population exposée. La pertinence d'une vaccination des personnes exposées par le vaccin inactivé contre le virus de la grippe humaine saisonnière doit être évaluée par la HAS et fera l'objet d'un avis. Le cas échéant, cette vaccination est à considérer comme une mesure de protection collective et non pas comme une mesure de protection individuelle contre les virus zoonotiques porcins ou aviaires [125].

c) Surveillance

La surveillance s'applique aux populations exposées et implique l'investigation de tout cas suspect, possible ou confirmé d'infection humaine par un virus influenza porcin ou aviaire.

⁴Seules les infections des volailles par des virus aviaires de sous-types H5 et H7 font l'objet d'une déclaration obligatoire auprès de la DDPP.

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

Pour tout signalement d'un cas suspect de grippe porcine ou aviaire par un médecin ou le centre 15, se référer à la section [A pour la conduite à tenir](#).

3) Mesures à prendre en cas d'épizootie due à un virus zoonotique porcin ou aviaire sans risque établi de transmission à l'homme à ce jour

a) Objectifs

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

b) Mesures de protection et d'hygiène

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

Dans la période d'incertitude en attendant la détermination du caractère zoonotique ou pas, il convient d'appliquer les mesures détaillées en [annexe 3](#).

c) Information

Un message d'information relatif à l'état des connaissances actuelles sur le risque pour la santé humaine lié à l'exposition à un virus influenza porcin ou aviaire est délivré par les autorités sanitaires à toutes les personnes exposées.

Pour toute personne exposée présentant des symptômes compatibles avec la définition d'un cas possible de grippe porcine ou aviaire dans les 10 jours suivant la dernière exposition (syndrome grippal nécessitant une hospitalisation) par un médecin ou le centre 15, se référer au [paragraphe B](#) du présent avis pour la conduite à tenir.

En cas de classement d'un patient en cas possible ou confirmé, se référer au [paragraphe B2](#) et [B3](#).

D) Que la HAS évalue la pertinence de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les professionnels exposés aux virus influenza porcins et aviaires

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.

Avis validé par la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » le 10 décembre 2021, 17 membres qualifiés présents sur 21 membres qualifiés. Aucun conflit d'intérêt, le texte a été voté à l'unanimité des membres présents.

Références

1. Nelli RK, Kuchipudi SV, White GA, Perez BB, Dunham SP, Chang K-C. Comparative distribution of human and avian type sialic acid influenza receptors in the pig. *BMC Vet Res.* déc 2010;6(1):4.
2. Trebbien R, Larsen LE, Viuff BM. Distribution of sialic acid receptors and influenza A virus of avian and swine origin in experimentally infected pigs. *Virology.* déc 2011;8(1):434.
3. The FLURISK Consortium, Munoz O, De Nardi M, van der Meulen K, van Reeth K, Koopmans M, et al. Genetic Adaptation of Influenza A Viruses in Domestic Animals and Their Potential Role in Interspecies Transmission: A Literature Review. *EcoHealth.* mars 2016;13(1):171-98.
4. Subbarao. The Critical Interspecies Transmission Barrier at the Animal–Human Interface. *TropicalMed.* 25 avr 2019;4(2):72.
5. McKellar J, Rebendenne A, Wencker M, Moncorgé O, Goujon C. Mammalian and Avian Host Cell Influenza A Restriction Factors. *Viruses.* 22 mars 2021;13(3):522.
6. Kuntz-Simon G, Madec F. Genetic and Antigenic Evolution of Swine Influenza Viruses in Europe and Evaluation of Their Zoonotic Potential. *Zoonoses and Public Health.* août 2009;56(6-7):310-25.
7. Vincent A, Awada L, Brown I, Chen H, Claes F, Dauphin G, et al. Review of Influenza A Virus in Swine Worldwide: A Call for Increased Surveillance and Research. *Zoonoses Public Health.* févr 2014;61(1):4-17.
8. Ma W. Swine influenza virus: Current status and challenge. *Virus Research.* oct 2020;288:198118.
9. Nelson MI, Vincent AL. Reverse zoonosis of influenza to swine: new perspectives on the human–animal interface. *Trends in Microbiology.* mars 2015;23(3):142-53.
10. Rajao DS, Vincent AL, Perez DR. Adaptation of Human Influenza Viruses to Swine. *Front Vet Sci.* 22 janv 2019;5:347.
11. Anderson TK, Macken CA, Lewis NS, Scheuermann RH, Van Reeth K, Brown IH, et al. A Phylogeny-Based Global Nomenclature System and Automated Annotation Tool for H1 Hemagglutinin Genes from Swine Influenza A Viruses. Lowen AC, éditeur. *mSphere* [Internet]. 28 déc 2016 [cité 19 nov 2021];1(6). Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mSphere.00275-16>
12. Anderson TK, Chang J, Arendsee ZW, Venkatesh D, Souza CK, Kimble JB, et al. Swine Influenza A Viruses and the Tangled Relationship with Humans. *Cold Spring Harb Perspect Med.* mars 2021;11(3):a038737.
13. Simon G. Le porc, hôte intermédiaire pour l'apparition de virus influenza réassortants à potentiel zoonotique. *Virologie.* 1 nov 2010;14(6):407-22.
14. Meseko C, Globig A, Ijomanta J, Joannis T, Nwosuh C, Shamaki D, et al. Evidence of exposure of domestic pigs to Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 in Nigeria. *Sci Rep.* déc 2018;8(1):5900.

15. Xu L, Bao L, Deng W, Zhu H, Li F, Chen T, et al. Rapid adaptation of avian H7N9 virus in pigs. *Virology*. mars 2014;452-453:231-6.
16. Fu X, Huang Y, Fang B, Liu Y, Cai M, Zhong R, et al. Evidence of H10N8 influenza virus infection among swine in southern China and its infectivity and transmissibility in swine. *Emerging Microbes & Infections*. 1 janv 2020;9(1):88-94.
17. Chauhan RP, Gordon ML. Deciphering transmission dynamics and spillover of avian influenza viruses from avian species to swine populations globally. *Virus Genes*. déc 2021;57(6):541-55.
18. Loeffen W, Boer E, Koch G. Transmission of a highly pathogenic avian influenza virus to swine in the Netherlands [Internet]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/267969463_Transmission_of_a_highly_pathogenic_avian_influenza_virus_to_swine_in_the_Netherlands_abstract/link/55147e3c0cf2eda0df3254ce/download
19. Hervé S, Schmitz A, Briand F-X, Gorin S, Quéguiner S, Niqueux É, et al. Serological Evidence of Backyard Pig Exposure to Highly Pathogenic Avian Influenza H5N8 Virus during 2016–2017 Epizootic in France. *Pathogens*. 18 mai 2021;10(5):621.
20. Kaplan BS, Anderson TK, Chang J, Santos J, Perez D, Lewis N, et al. Evolution and Antigenic Advancement of N2 Neuraminidase of Swine Influenza A Viruses Circulating in the United States following Two Separate Introductions from Human Seasonal Viruses. Parrish CR, éditeur. *J Virol* [Internet]. 27 sept 2021 [cité 25 nov 2021];95(20). Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00632-21>
21. Simon G, Larsen LE, Dürrwald R, Foni E, Harder T, Van Reeth K, et al. European Surveillance Network for Influenza in Pigs: Surveillance Programs, Diagnostic Tools and Swine Influenza Virus Subtypes Identified in 14 European Countries from 2010 to 2013. Vijaykrishna D, éditeur. *PLoS ONE*. 26 déc 2014;9(12):e115815.
22. Brown IH. History and Epidemiology of Swine Influenza in Europe. In: Richt JA, Webby RJ, éditeurs. *Swine Influenza* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [cité 29 nov 2021]. p. 133-46. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 370). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/82_2011_194
23. Watson SJ, Langat P, Reid SM, Lam TT-Y, Cotten M, Kelly M, et al. Molecular Epidemiology and Evolution of Influenza Viruses Circulating within European Swine between 2009 and 2013. García-Sastre A, éditeur. *J Virol*. oct 2015;89(19):9920-31.
24. Henritzi D, Petric PP, Lewis NS, Graaf A, Pessia A, Starick E, et al. Surveillance of European Domestic Pig Populations Identifies an Emerging Reservoir of Potentially Zoonotic Swine Influenza A Viruses. *Cell Host & Microbe*. oct 2020;28(4):614-627.e6.
25. Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. juin 2009;459(7250):1122-5.
26. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science*. 10 juill 2009;325(5937):197-201.

27. Mena I, Nelson MI, Quezada-Monroy F, Dutta J, Cortes-Fernández R, Lara-Puente JH, et al. Origins of the 2009 H1N1 influenza pandemic in swine in Mexico. *eLife*. 28 juin 2016;5:e16777.
28. Nelson MI, Stratton J, Killian ML, Janas-Martindale A, Vincent AL. Continual Reintroduction of Human Pandemic H1N1 Influenza A Viruses into Swine in the United States, 2009 to 2014. Sandri-Goldin RM, éditeur. *J Virol*. 15 juin 2015;89(12):6218-26.
29. Chiapponi C, Ebranati E, Pariani E, Faccini S, Luppi A, Baioni L, et al. Genetic analysis of human and swine influenza A viruses isolated in Northern Italy during 2010-2015. *Zoonoses Public Health*. févr 2018;65(1):114-23.
30. Chastagner A, Hervé S, Bonin E, Quéguiner S, Hirchaud E, Henritzi D, et al. Spatiotemporal Distribution and Evolution of the A/H1N1 2009 Pandemic Influenza Virus in Pigs in France from 2009 to 2017: Identification of a Potential Swine-Specific Lineage. García-Sastre A, éditeur. *J Virol* [Internet]. 15 déc 2018 [cité 25 nov 2021];92(24). Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00988-18>
31. Chastagner A, Enouf V, Peroz D, Hervé S, Lucas P, Quéguiner S, et al. Bidirectional Human–Swine Transmission of Seasonal Influenza A(H1N1)pdm09 Virus in Pig Herd, France, 2018. *Emerg Infect Dis*. oct 2019;25(10):1940-3.
32. Trebbien R, Bragstad K, Larsen LE, Nielsen J, Bøtner A, Heegaard PM, et al. Genetic and biological characterisation of an avian-like H1N2 swine influenza virus generated by reassortment of circulating avian-like H1N1 and H3N2 subtypes in Denmark. *Virol J*. déc 2013;10(1):290.
33. Krog JS, Hjulsager CK, Larsen MA, Larsen LE. Triple-reassortant influenza A virus with H3 of human seasonal origin, NA of swine origin, and internal A(H1N1) pandemic 2009 genes is established in Danish pigs. *Influenza Other Respi Viruses*. mai 2017;11(3):298-303.
34. Everett HE, Nash B, Londt BZ, Kelly MD, Coward V, Nunez A, et al. Interspecies Transmission of Reassortant Swine Influenza A Virus Containing Genes from Swine Influenza A(H1N1)pdm09 and A(H1N2) Viruses. *Emerg Infect Dis*. févr 2020;26(2):273-81.
35. Zell R, Groth M, Krumbholz A, Lange J, Philipps A, Dürrwald R. Displacement of the Gent/1999 human-like swine H1N2 influenza A virus lineage by novel H1N2 reassortants in Germany. *Arch Virol*. janv 2020;165(1):55-67.
36. Ryt-Hansen P, Krog JS, Breum SØ, Hjulsager CK, Pedersen AG, Trebbien R, et al. Co-circulation of multiple influenza A reassortants in swine harboring genes from seasonal human and swine influenza viruses. *eLife*. 27 juill 2021;10:e60940.
37. Chastagner A, Bonin E, Fablet C, Quéguiner S, Hirchaud E, Lucas P, et al. Virus persistence in pig herds led to successive reassortment events between swine and human influenza A viruses, resulting in the emergence of a novel triple-reassortant swine influenza virus. *Vet Res*. déc 2019;50(1):77.
38. Deblanc C, Quéguiner S, Gorin S, Chastagner A, Hervé S, Paboeuf F, et al. Evaluation of the Pathogenicity and the Escape from Vaccine Protection of a New Antigenic Variant Derived from the European Human-Like Reassortant Swine H1N2 Influenza Virus. *Viruses*. 12 oct 2020;12(10):1155.

39. Organisation mondiale de la santé animale (OIE), Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). OFFLU-VCM-SWINE-FINAL3_to_be_Uploaded.pdf [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: https://www.offlu.org/wp-content/uploads/2021/03/OFFLU-VCM-SWINE-FINAL3_to_be_Uploaded.pdf
40. Herve S, Chastagner A, Queguiner S. Diffusion en 2020, dans les élevages de porcs du Nord-Ouest de la France, d'un virus influenza porcin h1avn2 d'un génotype nouvellement introduit en Bretagne. Voies de transmission chez le porc et sévérité du syndrome grippal [Internet]. Disponible sur: https://be.anses.fr/sites/default/files/PER-012_2021-01-27_VIP-Herv%C3%A9_VF.pdf
41. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 21 décembre 2017 et du 22 juin 2018 relatif à l'actualisation de la conduite à tenir lors de l'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 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=667>
42. Verhagen JH, Fouchier RAM, Lewis N. Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses at the Wild-Domestic Bird Interface in Europe: Future Directions for Research and Surveillance. *Viruses*. 30 janv 2021;13(2):212.
43. 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*. 11 mai 2017;22(19):30533.
44. Uyeki TM, Peiris M. Novel Avian Influenza A Virus Infections of Humans. *Infect Dis Clin North Am*. déc 2019;33(4):907-32.
45. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. A newly introduced genotype of A(H1N2) swine influenza virus crosses the species barrier from pig to turkey in France. 2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.izsvenezie.com/documents/reference-laboratories/avian-influenza/workshops/2021/17-grasland.pdf>
46. Andral B, Toquin D, Madec F, Aymard M, Gourreau J, Kaiser C, et al. Disease in turkeys associated with H1N1 influenza virus following an outbreak of the disease in pigs. *Veterinary Record*. 8 juin 1985;116(23):617-8.
47. Starick E, Fereidouni SR, Lange E, Grund C, Vahlenkamp T, Beer M, et al. Analysis of influenza A viruses of subtype H1 from wild birds, turkeys and pigs in Germany reveals interspecies transmission events: H1N1 interspecies transmission. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. juill 2011;5(4):276-84.
48. Reeth K, Vincent AL. Influenza Viruses. In: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, Zhang J, éditeurs. *Diseases of Swine* [Internet]. 1^{re} éd. Wiley; 2019 [cité 25 nov 2021]. p. 576-93. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119350927.ch36>
49. Kaplan BS, Kimble JB, Chang J, Anderson TK, Gauger PC, Janas-Martindale A, et al. Aerosol Transmission from Infected Swine to Ferrets of an H3N2 Virus Collected from an Agricultural Fair and Associated with Human Variant Infections. Parrish CR, éditeur. *J Virol* [Internet]. 30 juill 2020 [cité 25 nov 2021];94(16). Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01009-20>

50. Sun X, Pulit-Penaloza JA, Belser JA, Pappas C, Pearce MB, Brock N, et al. Pathogenesis and Transmission of Genetically Diverse Swine-Origin H3N2 Variant Influenza A Viruses from Multiple Lineages Isolated in the United States, 2011–2016. Schultz-Cherry S, éditeur. J Virol [Internet]. 15 août 2018 [cité 29 nov 2021];92(16). Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00665-18>
51. Glud HA, George S, Skovgaard K, Larsen LE. Zoonotic and reverse zoonotic transmission of viruses between humans and pigs. APMIS. déc 2021;129(12):675-93.
52. Kawaoka Y, Bordwell E, Webster RG. Intestinal replication of influenza A viruses in two mammalian species. Archives of Virology. déc 1987;93(3-4):303-8.
53. De Vleeschauwer A, Atanasova K, Van Borm S, van den Berg T, Rasmussen TB, Uttenthal Å, et al. Comparative Pathogenesis of an Avian H5N2 and a Swine H1N1 Influenza Virus in Pigs. Liu DX, éditeur. PLoS ONE. 17 août 2009;4(8):e6662.
54. Ma M-J, Wang G-L, Anderson BD, Bi Z-Q, Lu B, Wang X-J, et al. Evidence for Cross-species Influenza A Virus Transmission Within Swine Farms, China: A One Health, Prospective Cohort Study. Clinical Infectious Diseases. 1 févr 2018;66(4):533-40.
55. Brookes SM, Núñez A, Choudhury B, Matrosovich M, Essen SC, Clifford D, et al. Replication, Pathogenesis and Transmission of Pandemic (H1N1) 2009 Virus in Non-Immune Pigs. Brown J, éditeur. PLoS ONE. 5 févr 2010;5(2):e9068.
56. Kocer ZA, Obenauer J, Zaraket H, Zhang J, Rehg JE, Russell CJ, et al. Fecal Influenza in Mammals: Selection of Novel Variants. Journal of Virology. 1 nov 2013;87(21):11476-86.
57. Jang Y, Seo T, Seo SH. Higher virulence of swine H1N2 influenza viruses containing avian-origin HA and 2009 pandemic PA and NP in pigs and mice. Arch Virol. mai 2020;165(5):1141-50.
58. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. Nature. juin 2009;459(7249):931-9.
59. Sun H, Xiao Y, Liu J, Wang D, Li F, Wang C, et al. Prevalent Eurasian avian-like H1N1 swine influenza virus with 2009 pandemic viral genes facilitating human infection. Proc Natl Acad Sci USA. 21 juill 2020;117(29):17204-10.
60. Cook PW, Stark T, Jones J, Kondor R, Zanders N, Benfer J, et al. Detection and Characterization of Swine Origin Influenza A(H1N1) Pandemic 2009 Viruses in Humans following Zoonotic Transmission. Parrish CR, éditeur. J Virol [Internet]. 22 déc 2020 [cité 2 déc 2021];95(2). Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01066-20>
61. Organisation mondiale de la santé animale (OIE), Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). OFFLU-Swine influenza report; January 2021 to June 2021 [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.offlu.org/wp-content/uploads/2021/10/OFFLU-Sept2021-SWINE-Final.pdf>
62. Lewis NS, Russell CA, Langat P, Anderson TK, Berger K, Bielejec F, et al. The global antigenic diversity of swine influenza A viruses. eLife. 22 avr 2016;5:e12217.
63. Komadina N, Sullivan SG, Leder K, McVernon J. Likelihood of prior exposure to circulating influenza viruses resulting in cross-protection by CD8+ T cells against emergent H3N2v swine viruses infecting humans. J Med Virol. 14 sept 2021;jmv.27299.

64. Lorbach JN, Fitzgerald T, Nolan C, Nolting JM, Treanor JJ, Topham DJ, et al. Gaps in Serologic Immunity against Contemporary Swine-Origin Influenza A Viruses among Healthy Individuals in the United States. *Viruses*. 18 janv 2021;13(1):127.
65. Vandoorn E, Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Parys A, Vincent A, Van Reeth K. Detection of H1 Swine Influenza A Virus Antibodies in Human Serum Samples by Age Group¹. *Emerg Infect Dis*. sept 2020;26(9):2118-28.
66. Sohn CH, Ryoo SM, Yoon JY, Seo DW, Lim KS, Kim SH, et al. Comparison of Clinical Features and Outcomes of Hospitalized Adult Patients With Novel Influenza A (H1N1) Pneumonia and Other Pneumonia. *Lang E, éditeur. Acad Emerg Med*. janv 2013;20(1):46-53.
67. Horwood PF, Fabrizio T, Horm SV, Metlin A, Ros S, Tok S, et al. Transmission experiments support clade-level differences in the transmission and pathogenicity of Cambodian influenza A/H5N1 viruses. *Emerging Microbes & Infections*. 1 janv 2020;9(1):1702-11.
68. Pyankova OG, Susloparov IM, Moiseeva AA, Kolosova NP, Onkhonova GS, Danilenko AV, et al. Isolation of clade 2.3.4.4b A(H5N8), a highly pathogenic avian influenza virus, from a worker during an outbreak on a poultry farm, Russia, December 2020. *Euro Surveill*. juin 2021;26(24).
69. Adlhoch C, Fusaro A, Gonzales JL, Kuiken T, Marangon S, Staubach C, et al. Avian influenza overview February – May 202. 2021;103.
70. Yamaji R, Saad MD, Davis CT, Swayne DE, Wang D, Wong FYK, et al. Pandemic potential of highly pathogenic avian influenza clade 2.3.4.4 A(H5) viruses. *Rev Med Virol [Internet]*. mai 2020 [cité 29 nov 2021];30(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2099>
71. Belser JA, Creager HM, Sun X, Gustin KM, Jones T, Shieh W-J, et al. Mammalian Pathogenesis and Transmission of H7N9 Influenza Viruses from Three Waves, 2013-2015. *Dermody TS, éditeur. J Virol*. mai 2016;90(9):4647-57.
72. Imai M, Watanabe T, Kiso M, Nakajima N, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, 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*. nov 2017;22(5):615-626.e8.
73. Centers for disease control and prevention. H5N1 Genetic Changes Inventory. :10.
74. Hussain M, Galvin HD, Haw TY, Nutsford AN, Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infect Drug Resist*. 20 avr 2017;10:121-34.
75. Durrant MG, Eggett DL, Busath DD. Investigation of a recent rise of dual amantadine-resistance mutations in the influenza A M2 sequence. *BMC Genet*. 2015;16(Suppl 2):S3.
76. Wu NC, Young AP, Dandekar S, Wijersuriya H, Al-Mawsawi LQ, Wu T-T, et al. Systematic Identification of H274Y Compensatory Mutations in Influenza A Virus Neuraminidase by High-Throughput Screening. *J Virol*. 15 janv 2013;87(2):1193-9.
77. Mishin VP, Patel MC, Chesnokov A, De La Cruz J, Nguyen HT, Lollis L, et al. Susceptibility of Influenza A, B, C, and D Viruses to Baloxavir¹. *Emerg Infect Dis*. oct 2019;25(10):1969-72.
78. Organisation mondiale de la santé. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses [Internet]. Disponible sur:

- https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf
79. Organisation mondiale de la santé. Influenza at the human-animal interface Summary and assessment, from 9 May to 10 July 2020 [Internet]. Disponible sur: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_10_07_2020.pdf
 80. Centers for disease control and prevention. Interim Guidance for Clinicians on Human Infections with Variant Influenza Viruses [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/flu/swineflu/interim-guidance-variant-flu.htm>
 81. IDSA. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza [Internet]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid>
 82. Centers for disease control and prevention. Interim Guidance on the Use of Antiviral Medications for Treatment of Human Infections with Novel Influenza A Viruses Associated with Severe Human Disease [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-treatment-guidance.htm>
 83. European Center for disease prevention and control. Eurasian avian-like A(H1N1) swine influenza viruses [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Eurasian-avian-like-A-H1N1-swine-influenza-viruses.pdf>
 84. Gouvernement du Canada. Grippe humaine A d'origine porcine [Internet]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/grippe-humaine-a-h1n2-v-origine-porcine.html>
 85. Organisation mondiale de la santé animale (OIE), Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust » Swine Influenza [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.nnuh.nhs.uk/departments/infection-prevention-and-control/swine-influenza/>
 86. Herve S, Gorin S, Queguiner S, Barbier N, Eveno E, Dorenlor V, et al. Estimation de la séroprévalence des virus influenza chez le porc charcutier en France en 2008-2009. :2.
 87. Hervé S, Garin E, Calavas D, Lecarpentier L, Ngwa-Mbot D, Poliak S, et al. Virological and epidemiological patterns of swine influenza A virus infections in France: Cumulative data from the RESAVIP surveillance network, 2011–2018. *Veterinary Microbiology*. déc 2019;239:108477.
 88. Hervé S, Chastagner A, Quéguiner S, et al. Identification d'un nouveau virus influenza porcine H1avN2 dans plusieurs élevages en Bretagne [Internet]. *Bulletin épidémiologique santé animale-alimentation*; Disponible sur: https://be.anses.fr/sites/default/files/R-009_2020-06-05_influenza-porcine_Herve_MaqVF.pdf
 89. Corzo CA, Culhane M, Dee S, Morrison RB, Torremorell M. Airborne Detection and Quantification of Swine Influenza A Virus in Air Samples Collected Inside, Outside and Downwind from Swine Barns. Kimman T, éditeur. *PLoS ONE*. 8 août 2013;8(8):e71444.

90. Cador C, Hervé S, Andraud M, Gorin S, Paboeuf F, Barbier N, et al. Maternally-derived antibodies do not prevent transmission of swine influenza A virus between pigs. *Vet Res.* déc 2016;47(1):86.
91. Deblanc C, Hervé S, Gorin S, Cador C, Andraud M, Quéguiner S, et al. Maternally-derived antibodies do not inhibit swine influenza virus replication in piglets but decrease excreted virus infectivity and impair post-infectious immune responses. *Veterinary Microbiology.* mars 2018;216:142-52.
92. Rose N, Hervé S, Eveno E, Barbier N, Eono F, Dorenlor V, et al. Dynamics of influenza A virus infections in permanently infected pig farms: evidence of recurrent infections, circulation of several swine influenza viruses and reassortment events. *Vet Res.* 2013;44(1):72.
93. Cador C, Andraud M, Willem L, Rose N. Control of endemic swine flu persistence in farrow-to-finish pig farms: a stochastic metapopulation modeling assessment. *Vet Res.* déc 2017;48(1):58.
94. Centers for disease control and prevention. Novel Influenza A Virus Infections [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/Novel_Influenza.html
95. Bui CM, Chughtai AA, Adam DC, MacIntyre CR. An overview of the epidemiology and emergence of influenza A infection in humans over time. *Arch Public Health.* déc 2017;75(1):15.
96. Freidl GS, Meijer A, de Bruin E, de Nardi M, Munoz O, Capua I, et al. Influenza at the animal-human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Eurosurveillance* [Internet]. 8 mai 2014 [cité 25 nov 2021];19(18). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.18.20793>
97. Krueger WS, Gray GC. Swine Influenza Virus Infections in Man. In: Richt JA, Webby RJ, éditeurs. *Swine Influenza* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [cité 25 nov 2021]. p. 201-25. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 370). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/82_2012_268
98. Organisation mondiale de la santé. Rapports sur les virus influenza zoonotiques [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/discover?query=zoonotic+influenza>
99. European Center for disease prevention and control. Swine-origin triple reassortant influenza A(H3N2) viruses in North America [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/swine-origin-triple-reassortant-influenza-ah3n2-viruses-north-america>
100. Paccha B, Jones RM, Gibbs S, Kane MJ, Torremorell M, Neira-Ramirez V, et al. Modeling risk of occupational zoonotic influenza infection in swine workers. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene.* 2 août 2016;13(8):577-87.
101. Gerloff NA. Swine Influenza Virus Antibodies in Humans, Western Europe, 2009. *Emerg Infect Dis* [Internet]. mars 2011 [cité 25 nov 2021]; Disponible sur: <http://www.cdc.gov/eid/content/17/3/403.htm>
102. Sikkema RS, Freidl GS, de Bruin E, Koopmans M. Weighing serological evidence of human exposure to animal influenza viruses – a literature review. *Eurosurveillance* [Internet]. 3 nov

- 2016 [cité 25 nov 2021];21(44). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.44.30388>
- 103.Ma M, Anderson BD, Wang T, Chen Y, Zhang D, Gray GC, et al. Serological Evidence and Risk Factors for Swine Influenza Infections among Chinese Swine Workers in Guangdong Province. Zhang G, éditeur. PLoS ONE. 27 mai 2015;10(5):e0128479.
- 104.Qiu Y, Muller CP, Reeth KV. Lower seroreactivity to European than to North American H3N2 swine influenza viruses in humans, Luxembourg, 2010. Eurosurveillance. 2 avr 2015;20(13):21078.
- 105.Borkenhagen LK, Wang G-L, Simmons RA, Bi Z-Q, Lu B, Wang X-J, et al. High Risk of Influenza Virus Infection Among Swine Workers: Examining a Dynamic Cohort in China. Clinical Infectious Diseases. 27 juill 2020;71(3):622-9.
- 106.Fragaszy E, Ishola DA, Brown IH, Enstone J, Nguyen-Van-Tam JS, Simons R, et al. Increased risk of A(H1N1)pdm09 influenza infection in UK pig industry workers compared to a general population cohort. Influenza Other Respi Viruses. juill 2016;10(4):291-300.
- 107.Saavedra-Montañez M, Castillo-Juárez H, Sánchez-Betancourt I, Rivera-Benitez JF, Ramírez-Mendoza H. Serological study of influenza viruses in veterinarians working with swine in Mexico. Arch Virol. juin 2017;162(6):1633-40.
- 108.European Center for disease prevent and control. Outbreaks of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) among birds in Europe [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-week%2046-2021.pdf>
- 109.Santé publique France. Nouveau variant détecté et sous surveillance en Bretagne [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/nouveau-variant-detecte-et-sous-surveillance-en-bretagne>
- 110.Organisation mondiale de la santé. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza A viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-southern-hemisphere-recommendation-2022/202110_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf?sfvrsn=8f87a5f1_11
- 111.Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Le réseau Résavip [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9savip>
- 112.Widdowson M-A, Bresee JS, Jernigan DB. The Global Threat of Animal Influenza Viruses of Zoonotic Concern: Then and Now. The Journal of Infectious Diseases. 15 sept 2017;216(suppl_4):S493-8.
- 113.Xiao C, Xu J, Lan Y, Huang Z, Zhou L, Guo Y, et al. Five Independent Cases of Human Infection with Avian Influenza H5N6 – Sichuan Province, China, 2021. China CDC Weekly. 2021;3(36):751-6.
- 114.European Center for disease prevent and control. Communicable disease threats report ; week 42, 17- 23 octobre 2021. [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur:

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-23-october-2021.pdf>

115. Organisation mondiale de la santé. Influenza (Avian and other zoonotic) [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic))
116. European Center for disease prevention and control. First-identification-human-cases-avian-influenza-A-H5N8-infection.pdf [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/First-identification-human-cases-avian-influenza-A-H5N8-infection.pdf>
117. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Appendix 1: Evidence Review on Occupational Exposure of Swine and Poultry Workers. *CCDR*. 10 oct 2013;39(ACS-4):1-47.
118. Senthilselvan A, Dosman JA, Kirychuk SP, Barber EM, Rhodes CS, Zhang Y, et al. Accelerated Lung Function Decline in Swine Confinement Workers. *Chest*. juin 1997;111(6):1733-41.
119. Zejda JE, Hurst TS, Rhodes CS, Barber EM, McDuffie HH, Dosman JA. Respiratory Health of Swine Producers. *Chest*. mars 1993;103(3):702-9.
120. Donham KJ. Health effects from work in swine confinement buildings: Swine Worker Health Effects. *Am J Ind Med*. 1990;17(1):17-25.
121. Ramirez A, Capuano AW, Wellman DA, Leshner KA, Setterquist SF, Gray GC. Preventing Zoonotic Influenza Virus Infection. *Emerg Infect Dis*. juin 2006;12(6):997-1000.
122. Zejda JE, Hurst TS, Barber EM, Rhodes C, Dosman JA. Respiratory health status in swine producers using respiratory protective devices. *Am J Ind Med*. mai 1993;23(5):743-50.
123. Gouvernement du Canada. Conseils destinés aux vétérinaires et aux producteurs de porcs – Grippe porcine [Internet]. Disponible sur: <https://inspection.canada.ca/sante-des-animaux/animaux-terrestres/maladies/autres-maladies/grippe-porcine/conseils-destines-aux-veterinaires-et-aux-producteurs/fra/1344123804133/1344123976857>
124. Légifrance- Journal officiel. Arrêté du 29 septembre 2021 relatif aux mesures de biosécurité applicables par les opérateurs et les professionnels liés aux animaux dans les établissements détenant des volailles ou des oiseaux captifs dans le cadre de la prévention des maladies animales transmissibles aux animaux ou aux êtres humains [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044126719#:~:text=Dans%20les%20%C3%A9sum%C3%A9s-,Arr%C3%AAt%C3%A9%20du%2029%20septembre%202021%20relatif%20aux%20mesures%20de%20bios%C3%A9curit%C3%A9,animaux%20ou%20aux%20%C3%AAtres%20humains>
125. Ministère des solidarités, de la santé et de la famille. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France 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).

Annexes

Annexe 1 : saisine de la DGS et de la DGAL

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Annexe 3 : mesures d'éducation, de protection et d'hygiène pour les personnes exposées à des oiseaux ou porc suspects ou confirmés infectés ainsi qu'à leurs produits

Annexe 4 : coordonnées du Centre National de Référence (CNR) des Virus des infections respiratoires (dont la grippe)

Annexe 5 : fiche à adresser avec le prélèvement au CNR

Annexe 6 : liste et coordonnées des points focaux régionaux

Annexe 7 : précautions d'hygiène en milieu de soins

Annexe 8 : suspicion de grippe porcine ou aviaire : conditions de prélèvement

Annexe 9 : document pour information des personnes contacts et/ou co-exposées d'un cas confirmé d'infection par un virus influenza porcine ou aviaire

Annexe 10 : antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) : mode d'administration et posologies usuelles

Annexe 1 : saisine de la DGS et de la DGAL

SOUS-DIRECTION VEILLE ET SÉCURITÉ SANITAIRE

BUREAU DES RISQUES INFECTIEUX ÉMERGENTS ET DES VIGILANCES

Dossier suivi par Bruno Vion

Bruno.Vion@sante.gouv.fr

Nos réf. : D.

SOUS-DIRECTION DE LA SANTÉ ET DU BIEN-ÊTRE ANIMAL

BUREAU DE LA SANTÉ ANIMALE

Mèl. : bsa.sdsbea.dgal@agriculture.gouv.fr

Réf : 2109019

Paris, le 03 NOV. 2021

Le Directeur général de la santé

Le Directeur général de l'alimentation

à

Monsieur le Président
du Haut Conseil de la santé publique

Objet : Saisine relative à la conduite à tenir pour limiter le risque d'exposition aux virus grippaux porcins des intervenants dans les lieux de détention de porcins

Les virus influenza de type A sont des virus à ARN d'une grande diversité. Ils ont une propension importante à évoluer, notamment par mutations ou par réassortiments. Ces virus sont isolés chez de nombreuses espèces animales, sauvages comme domestiques, ainsi que chez l'Homme. Certaines souches sont hautement pathogènes pour leurs hôtes et/ou sont capables de passer la barrière d'espèces. Ces virus peuvent ainsi avoir un impact sanitaire et économique majeur tant en santé publique humaine que vétérinaire. Ils peuvent en effet être zoonotiques et présenter un potentiel pandémique et panzootique.

vaccinées bénéficient d'une protection passive partielle. Les souches de grippe porcine circulant actuellement en Europe ne sont pas réglementées au titre du règlement 2016-429 (dit « loi de santé animale Ce règlement prévoit toutefois un cadre pour la gestion des maladies émergentes. Les souches circulant chez le porc font l'objet d'une surveillance événementielle en France par le Réseau national de surveillance des virus influenza porcins (Resavip <https://www.platformeesa.fr/page/thematique-virus-influenza-chez-le-porc>), qui a été mis en place par le Ministère en charge de l'agriculture et les professionnels de la filière porcine suite à la pandémie de 2009 due à un virus H1N1 incluant des gènes issus de plusieurs virus influenza porcins. Une entreprise pharmaceutique privée intervenant dans le domaine vétérinaire conduit par ailleurs une surveillance de ces virus influenza porcins. Une collaboration existe depuis peu entre ces deux dispositifs qui permettent de suivre la diversité des virus influenza porcins circulant en France et contribuent à la connaissance de l'épidémiologie propre à chaque souche. Le LNR/Anses de Ploufragan mène également des activités de recherche sur ces virus. La circulation de virus influenza en élevage porcin s'avère être un événement fréquent puisque, au vu notamment d'une étude de séroprévalence récemment conduites par le LNR.

Objet de la saisine :

Dans ce contexte, nous sollicitons l'avis du Haut conseil de la santé publique (HCSP) en vue d'établir des recommandations de protection individuelle des intervenants dans les lieux de détention de porcins et de conduite à tenir en cas de suspicion de cas de grippe zoonotique. Les circonstances favorisant ces transmissions et les secteurs d'activité concernés seront précisées. Des recommandations visant à réduire les risques de transmission à l'Homme ou atténuer leurs impacts seront présentées, notamment la question du port d'équipements de protection individuelle adaptés.

Des éléments de l'avis du HCSP relatif à la conduite à tenir vis-à-vis de personnes exposées aux virus influenza aviaire pourront être utilisés et actualisés autant que de besoin pour établir les recommandations relatives à la protection vis-à-vis des virus influenza porcins.

Nous souhaitons pouvoir disposer de votre avis pour le 17 décembre 2021. Nos services se tiennent à votre disposition pour apporter toute information complémentaire.

Jérôme SALOMON

Copie : ANSES, HAS

Bruno FERREIRA

Signature numérique de
EMMANUELLE
SOUBEYRAN ID
Date : 2021.11.12
20:03:03 +01'00'

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Sibylle BERNARD STOECKLIN, Santé publique France

Thierry BLANCHON, HCSP, Cs MIME

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME, pilote du groupe de travail

Nicolas ETERRADOSSI, ANSES

Daniel FLORET, HAS

Jean François GEHANNO, HCSP, Cs MIME

Béatrice GRASLAND, LNR Influenza aviaire

Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME, copilote du groupe de travail

Isabelle PARENT, Santé publique France

Clément PIEL, HAS

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Sindy RIOS-YEPES, HAS

Nicolas ROSE, ANSES

Gilles SALVAT, ANSES

Gaëlle SIMON, LNR Influenza porcin

Sylvie VAN DER WERF, CNR virus des infections respiratoires (dont la grippe)

SG-HCSP

Sylvie FLOREANI

Annexe 3 : Mesures d'éducation, de protection et d'hygiène pour les personnes exposées à des oiseaux ou porc suspects ou confirmés infectés ainsi qu'à leurs produits (plumes, déjections...)

- **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 ou des porcs suspects ou confirmés infectés ainsi qu'à leurs produits (plumes, déjections...)⁵**
 - Le respect des mesures d'hygiène constitue le moyen essentiel de prévention et de protection des personnes exposées. Lors des contacts avec les volailles ou les porcs, 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.
 - Ne pas manger, boire ou fumer dans la zone d'élevage
 - Porter :
 - un masque de protection respiratoire (de niveau FFP2),
 - des lunettes ou une visière de protection,
 - des gants de protection étanche adaptés à la tâche effectuée et au produit manipulé, de préférence à longues manchettes 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.

- 5 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.
 - Pour les personnes présentant un syndrome grippal, en attendant le diagnostic potentiel de grippe, éviter le contact avec les porcs pendant 7 jours après le début des signes cliniques et si fièvre, au moins 24 Heures après le retour à la température normale

Annexe 4 : 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) :

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-reference/cnr/virus-infections-respiratoires-dont-grippe>

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 ; 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

Centre de Biologie et pathologie Nord 103, Grande rue de la Croix Rouse 69317 Lyon CEDEX 04

Nom du responsable : Pr Bruno LINA

Tel : 04 72 07 11 42 (secrétariat)– Fax : 04 72 07 37 54

Email : ghe.grippe-france-sud@chu-lyon.fr

Institut Pasteur de 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 58 16 (secrétariat) – Laboratoire : 05 94 29 58 27

Fax : 05 94 29 58 09 Email : drousset@pasteur-cayenne.fr

Cibu (Cellule d'intervention biologique d'urgence) Institut Pasteur

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/cibu>

28 rue du Dr Roux 75724 PARIS CEDEX 15

Nom du responsable : Dr Jean-Claude MANUGUERRA Tel : 01 40 61 38 08, (secrétariat) ; Fax : 01 40 61 38 07


Email : jmanugu@pasteur.fr ; cibu-pib@pasteur.fr

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

Email : sam-liaison@pasteur.fr

Tél : 06 86 68 35 53

Annexe 5 : fiche à adresser avec le prélèvement au CNR (incluant les virus influenza zoonotiques)

 **Fiche clinique saison 2021-2022**
Surveillance virologique des virus des infections respiratoires

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

Patient : Nom Prénom

n° d'origine du prélèvement :

Hôpital / Laboratoire expéditeur Médecin Service Adresse Tél	Etiquette du laboratoire (à compléter par le CNR)	Date d'arrivée au laboratoire
---	--	--------------------------------------

Né(e) le : Sexe F M
Date de début de maladie Date de prélèvement
Nature du prélèvement Nasopharyngé/nasal Liquide broncho-alvéolaire
 Expectoration/crachat Autre, précisez.....
Vaccination antigrippale 2021-22 Oui Non Si oui, date et nom :
Vaccination COVID-19 Oui Non Nombre de doses 1 2 3 date dernière injection : ...

Contexte

Voyage récent à l'étranger (<15 jours), pays Date du retour
 Réinfection Vacciné Cas grave Autre (cas groupés, transmission nosocomiale ...)

Clinique

Signes respiratoires Syndrome grippal non compliqué Syndrome de détresse respiratoire aiguë
 Grippe sévère Asymptomatique Signes digestifs Insuffisance rénale
 Autres signes, précisez

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 DEMANDÉES : SARS-CoV-2

Détection par qRT-PCR
 Séquençage : cas grave, réinfection, cluster, échec de traitements Ac monoclonaux, retour de voyage, autre (merci d'entourer l'indication) :
 Sérologie

ANALYSES DEMANDÉES : autres virus respiratoires

Confirmation diagnostic grippe par qRT-PCR (merci de préciser les résultats déjà obtenus)
Grippe : POS A POS B NEG **Technique utilisée** :
Sous-typage : (H3N2) POS NEG NR* / (H1N1)pdm09 POS NEG NR* *NR=non réséqué
Autres virus respiratoires (préciser les résultats) :
 Recherche de résistance aux antiviraux (Envoyer des prélèvements séquentiels, avant et après la mise sous traitement).....
 Recherche de MERS-CoV, virus grippaux aviaires H7, H5 (si suspicion validée par SpF/ARS/CIRE)

Commentaires :

Information remise/donnée au patient (ou pour les mineurs, au titulaire de l'autorité parentale / pour les majeurs sous tutelle, au tuteur) : oui non

Information préalable du patient : En vertu du Code de la Santé Publique et de la Loi « Informatique et liberté », et dans le respect de la confidentialité, nous vous informons de la possible utilisation de vos échantillons biologiques et des données associées, à des fins de recherche par le CNR virus des infections respiratoires (dont la grippe), Santé publique France ou le réseau Sentinelles. En effet, ces instituts conduisent des travaux de recherche en vue d'améliorer le diagnostic et les connaissances générales sur les virus grippaux et les pathologies qui en résultent. Toute recherche en matière de génétique humaine est exclue de cette démarche. vous pouvez, si vous le souhaitez, refuser l'utilisation à des fins de recherche de vos prélèvements et/ou données personnelles en vous adressant au CNR Virus des infections respiratoires (dont la grippe) « CNR VIR » : 28 rue du Dr Roux 75724 Paris Cedex 15 ou gnirc@pasteur.fr

Annexe 6 : liste et coordonnées des points focaux régionaux

Région	Courriel alerte	Plateforme alerte
Auvergne Rhône-Alpes	ars69-alerte@ars.sante.fr	Tél. 0810 224 262 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 04 72 34 41 27
Bourgogne Franche-Comté	ARS-BFC-ALERTE@ars.sante.fr	Tél. : 0809 404 900 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 03 81 65 58 65
Bretagne	ars35-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 09 74 50 00 09 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 90 01 25 25
Centre Val de Loire	ars45-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 02 38 77 32 10 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 34 00 02 58
Corse	ars2a-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 04 95 51 99 88 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 04 95 51 99 12
Grand Est	ars-grandest-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 09 69 39 89 89 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 03 10 01 01 61
Guadeloupe	ars971-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 05 90 41 02 00 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 05 90 99 49 24
Guyane	ars973-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 05 94 25 72 37 Fax : 05 94 25 72 91
Hauts de France	ars-hdf-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 03 62 72 77 77 Fax : 03 62 72 88 75
Ile-de-France	ars75-alerte@ars.sante.fr ars-dt75ealerte@ars.sante.fr	Tél. : 0825 811 411 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 01 44 02 06 76
Martinique	ars972-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 0820 202 752 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 05 96 39 44 26
Mayotte	ars-oi-cvags-mayotte@ars.sante.fr	Tél. : 02 69 61 83 20 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 69 61 83 21
Normandie	ars14-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 0809 400 600 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 31 70 95 50

Nouvelle Aquitaine	ars33-alerte@ars.sante.fr ARS-NA-ALERTE-GEST-SUD@ars.sante.fr	Tél. : 0809.400 004 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 05 67 76 70 12
Occitanie	ars31-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 0800 301 301 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 05 34 30 25 86
PACA	ars13-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 04 13 55 80 00 (365 j/365) Fax : 04 13 55 83 44
Pays de la Loire	ars44-alerte@ars.sante.fr	Tél. : 0800 277 303 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 49 10 43 89
La Réunion	ars-oi-signal-reunion@ars.sante.fr	Tél. : 02 62 93 94 15 (24h/24 ; 7j/7) Fax : 02 62 93 94 56

Annexe 7 : précautions d'hygiène en milieu de soins

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

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 PHA et des gants non stériles à usage unique 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 0,1 % ou de tout autre produit validé par la norme EN 14 476 + A2 (mise à jour 2019 de la norme EN de 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.

Un produit désinfectant des surfaces est virucide selon la norme européenne NF EN 14476+ A2 (version juillet 2019 en vigueur, remplaçant et annulant les versions de 2013 et 2015) s'il permet d'obtenir une réduction logarithmique (ou log₁₀) du titre de l'inoculum initial d'au moins 4 pour les trois virus de référence : Adénovirus, Norovirus murin et Poliovirus.

Certains produits commercialisés (détergents-désinfectants ou désinfectants de surface) revendiquent une virucidie basée sur la norme EN 14476+ A2. Le temps de contact nécessaire à cette activité n'est pas toujours bien précisé et pourrait parfois même être incompatible avec la pratique (jusqu'à 2 heures).

Selon la norme EN 14476+ A2, une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) est virucide, en condition de saleté, avec un temps de contact de 15 minutes à la concentration de 0,25 % de chlore. Les dilutions effectuées à partir d'eau de Javel prête à l'emploi (concentration en chlore de 2,6 %) sont plus stables que celles réalisées avec de l'extrait de Javel concentré (concentration en chlore de 9,6 %). Pour ce dernier, la date de péremption, qui est de trois mois après la date de fabrication inscrite sur l'emballage, fait parfois l'objet de confusion. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande l'utilisation d'eau de Javel à la concentration de 0,5 % de chlore ; il est raisonnable de penser que cette concentration sera virucide, en condition de saleté avec un temps de contact d'au moins 15 minutes.

Cette stratégie est celle recommandée par les « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) aux États-Unis.

Références

<https://www.sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-precautions-complementaires-contact> (consulté le 06/12/21)

<https://www.sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-voie-respiratoire-air-goutelettes>

<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206360>

<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206363>

<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206362>

Annexe 8 : suspicion de grippe porcine ou aviaire : conditions de prélèvement

En l'état actuel des connaissances, le diagnostic des infections à virus influenza porcine ou aviaire chez l'Homme est du ressort exclusif du CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe).

Les tests de diagnostic rapide grippe 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 influenza porcine ou aviaire 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 à un virus influenza porcine ou aviaire

Les examens de laboratoire sont réalisés sur des cas classés possibles en lien avec SPF. Ils visent à la recherche des virus influenza porcine ou aviaire, 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 influenza porcine ou aviaire 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.

➤ Type de prélèvements à réaliser :

La localisation préférentielle du prélèvement respiratoire (haut ou bas) est fonction du type de virus suspecté (porcine ou aviaire) :

- **pour les virus porcins** : réaliser systématiquement un prélèvement respiratoire naso-pharyngé, éventuellement couplé d'un prélèvement respiratoire profond si possible (lavage broncho-alvéolaire ou à défaut aspiration trachéale), si le patient est hospitalisé ;
- **pour les virus aviaires** : un prélèvement à *minima* naso-pharyngé est à réaliser pour le diagnostic, mais il est recommandé de coupler ce prélèvement à un prélèvement respiratoire profond si possible (lavage broncho-alvéolaire ou à défaut aspiration trachéale), si le patient est hospitalisé.

➤ Réalisation d'un écouvillonnage naso-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 : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux->

reference/cnr/virus-infections-respiratoires-dont-grippe/envoyer-echantillonune-souche-au-cnr-virus-infections-respiratoires-dont-grippe)

- **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.

- **Conservation du prélèvement** 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.

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_publicue/les_cnr/virus_des_infections_respiratoires_dont_grippe/fiche_clinique_2021_22.pdf

- **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.

Annexe 9 : document pour information des personnes contacts et/ou co-exposées d'un cas confirmé d'infection par un virus influenza porcine ou aviaire

Conseils aux personnes contacts et/ou Co-exposées

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 de communiquer les coordonnées des points focaux régionaux des ARS pour les situations où la santé publique est en jeu, soit réalisé par les autorités sanitaires (DGS, 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 toute personne contact ⁶ou co-exposée ⁷d'un cas confirmé d'infection par un virus influenza porcine ou aviaire, l'ARS, en lien avec Santé publique France, doit :

- 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 ;
- conseiller à la personne contact ou 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.

En cas d'apparition de symptômes, (fièvre, toux, courbatures, gêne respiratoire) chez une personne contact ou co-exposée, la personne contact ou co-exposée doit :

- porter un masque chirurgical, 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'une personne contact d'un malade peut-être atteint d'infection à un virus influenza porcine ou aviaire.

⁶ Une personne contact est définie comme :

- toute personne partageant ou ayant partagé le même lieu de vie que le cas index, par exemple : famille, même chambre d'hôpital ou d'internat, à partir de 48h avant et jusqu'à 10 jours après l'apparition des symptômes chez le cas possible/confirmé
- toute personne ayant eu un contact étroit, c'est-à-dire direct, en face à face, à moins de 1 mètre, du cas possible/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), à partir de 48h avant et jusqu'à 10 jours après l'apparition des symptômes chez le cas possible/confirmé

⁷ Personne co-exposée : toute personne ayant présenté les mêmes risques d'exposition qu'un cas possible ou confirmé.

Annexe 10 : antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) : mode d'administration et posologies usuelles

	Chez l'adulte		Chez l'enfant	
	Curatif	Prophylaxie	Curatif	Prophylaxie
Oseltamivir	<p><i>Voie orale</i> pendant 5 jours 75 mg x 2/jour</p>	<p><i>Voie orale</i> pendant 10 jours 75 mg/jour</p>	<p><i>Voie orale</i> pendant 5 jours</p> <p><i>13 ans et plus :</i> 75 mg x 2/jour</p> <p><i>1-12 ans :</i> 10 à 15 kg : 30 mg x 2/j</p> <p>> 15 à 23 kg : 45 mg x 2/j</p> <p>> 23 à 40 kg : 60 mg x 2/j</p> <p>> 40 kg : 75 mg x 2/j</p>	<p><i>Voie orale</i> pendant 10 jours</p> <p><i>13 ans et plus :</i> 75 mg x 1/jour</p> <p><i>1-12 ans :</i> 10 à 15 kg : 30 mg x 1/j</p> <p>> 15 à 23 kg : 45 mg x 1/j</p> <p>> 23 à 40 kg : 60 mg x 1/j</p> <p>> 40 kg : 75 mg x 1/j</p>
<p>Zanamivir</p> <p>La voie inhalée (Relenza) n'est pas disponible, mais la forme injectable (Dectova) a une AMM européenne et est disponible en France.</p>	<p><i>Voie inhalée</i> pendant 5 jours 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2/jour</p> <p><i>Voie injectable</i> Pendant 5 à 10 jours 600 mg x2/jour</p>	<p><i>Voie inhalée</i> pendant 10 jours 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour</p>	<p><i>Voie inhalée</i> pendant 5 jours A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour</p> <p><i>Voie injectable</i> Pendant 5 à 10 jours A partir de 6 mois <6 ans : 14 mg/kg x2/jour 6 à <18 ans : 12 mg/kg x2/jour (max 600 mg x2/jour)</p>	<p><i>Voie inhalée</i> pendant 10 jours A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour</p>

Avis produit par le HCSP

Le 10 décembre 2021

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr