

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

(COVARs)

8 juin 2023

Sur le RISQUE SANITAIRE de GRIPPE AVIAIRE lié à L'INFLUENZA AVIAIRE HAUTEMENT PATHOGENE (IAHP)

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

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

L'avis a été rédigé par le groupe pilote Grippe aviaire coordonné par : Thierry LEFRANCOIS et Bruno LINA, et co-préparé par Denis MALVY, Simon CAUCHEMEZ, Annabelle DEGREES de LOU, Fabrice CARRAT, Véronique LOYER, Xavier LESCURE, Patrick GIRAUDOUX, Jocelyn RAUDE, avec le soutien de Julie MEUNIER, Léa DRUET-FAIVRE et Brigitte AUTRAN.

Cet avis a été transmis aux autorités nationales le 8 juin 2023

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

Cet avis a été élaboré à la suite d'auditions ayant permis de recueillir l'expertise des acteurs suivants :

- L'ANSES (Dr Nicolas ETERRADOSSI, Directeur de laboratoire de Ploufragan Plouzané Niort et LNR IAHP, ANSES - Dr Charlotte DUNOYER, Directrice scientifique de la santé animale et bien-être des animaux - M. Gilles SALVAT, Directeur Général Délégué Recherche et Référence) (audition du 20 mars)
- L'ENVET (Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse) (M. Jean-Luc GUERIN, Professeur de Pathologie aviaire-Chaire BSA - Directeur UMR IHAP) (audition du 20 mars)
- La DGAL, ministère de l'Agriculture (Mme Emmanuelle SOUBEYRAN, Directrice générale adjointe de l'alimentation - M. Pierre AUBERT, Chef du Service des Actions sanitaires) (audition du 23 mars 2023)
- L'OFB (Mme Anne VAN de WIELE, Coordination des actions sanitaires de la faune sauvage, Direction de la Recherche et de l'Appui Scientifique, Direction générale déléguée « Police, Connaissance, Expertise ») (audition le 11 avril 2023)
- Santé Publique France (SPF) (Sibylle BERNARD-STOECKLIN, Influenza surveillance coordinator - Mme Alexandra SEPTFONS, Epidémiologiste – M. Bruno COIGNARD, Directeur des maladies infectieuses) (audition le 13 avril 2023)
- La DGS (Mme Marie BAVILLE, Sous-Directrice veille et sécurité sanitaire - Dr Clément LAZARUS, Adjoint à la Sous Directrice veille et sécurité sanitaire) (audition le 20 avril 2023)
- Le SGDSN (M. Lionel LACHENAUD, Chef du bureau de la Direction de la Protection et de la Sécurité de l'État) (audition le 24 avril 2023)
- La firme SANOFI (M. Sorin ABRUDAN, Directeur affaires Médicales Vaccins - Mme Bogdana COUDSY, Responsable des Affaires médicales mondiales - M. Sam LEE, Senior Director Group Lead Pandemic Influenza, responsable du programme vaccin grippe pandémique - M. François SANDRE, Responsable Vaccines Europe) (audition le 20 avril 2023)
- La firme Roche S.A.S. (Dr Alexandre BIGNON, Integrated Squad Leader Infectious Diseases, France, Dr Aeron HURT, Principal Global Medical Sciences Director, Influenza and COVID-19) (audition le 27 avril 2023)
- La firme GSK (Dr Rafik BEKKAT- BERKANI, Senior Medical Director, Portfolio Lead Early Pipeline - Dr Sophie MULLER, Directeur médical GSK France - Dr Alina GRUBER, Directeur médical vaccins GSK France – Dr Tomas MRKVAN, Medical Director Flu vaccins) (audition le 27 avril 2023)
- M. Michel GAUTHIER-CLERC, Chercheur en Ecologie (audition le 3 mars 2023)
- M. Sébastien GARDON, chef de service Adjoint Formations statutaires et diplômantes - École Nationale des Services Vétérinaires, ENSV, Vet Agro Sup - Mme Amandine GAUTIER, Cheffe de projet Institut One Health, École Nationale des Services Vétérinaire - ENSV – Vet Agro Sup (audition le 22 mai 2023)
- L'Institut Technique des Filières Avicole, Cunicole et Piscicole – ITAVI – Mme Isabelle BOUVAREL, Directrice Générale - M. Maxime QUENTIN, Directeur Adjoint & Scientifique (audition le 24 mai 2023)
- Mme Marie-Hélène CAZAUBON, Présidente de la Chambre d'agriculture des Landes - M. Eric COUTAND, Vice-Président de la Chambre d'agriculture de la Vendée. (audition le 25 mai 2023)
- M. Frédéric KECK, Anthropologue, DR CNRS (audition le 25 mai 2023)

Table des matières

RESUME EXECUTIF	4
EXECUTIVE SUMMARY	6
AVANT-PROPOS	8
RECOMMANDATIONS DU COVARS	10
A. Coordonner une réponse plurielle et des stratégies préventives et thérapeutiques	10
B. Renforcer et décloisonner le système de détection et de surveillance	12
C. Anticiper grâce à la recherche <i>One Health</i> en amont des crises	13
I. ETAT DES LIEUX : ENJEUX ET RISQUES SANITAIRES LIES A LA CIRCULATION DE L'INFLUENZA AVIAIRE ...	16
A. Eléments contextuels introductifs	16
B. Point de situation épidémiologique : Circulation de l'IAHP en France et dans le monde	16
1. Monde et Europe	16
2. France	18
C. Risques de transmission chez les mammifères et chez l'homme	20
1. Evolution / adaptation du virus	20
2. Facteurs de risque d'introduction et de diffusion des virus IAHP dans les élevages	24
3. Points d'alerte de la situation actuelle : les risques imminents	25
4. Changements de manifestations cliniques du virus chez les mammifères	26
5. Détection de cas humains et potentialité de mutations permettant la transmission interhumaine due au foisonnement génétique des virus influenza	26
D. Impact des pratiques d'élevage et du réchauffement climatique sur les risques de contamination	27
1. Impact des pratiques d'élevage	27
2. Impact du changement climatique et de la crise de la biodiversité	27
II. MESURES DE PREVENTION ET DE LUTTE CONTRE L'INFLUENZA AVIAIRE HAUTEMENT PATHOGENE	29
A. Organisation des mesures préventives, de gestion et de surveillance de l'influenza aviaire	29
1. Organisation de la surveillance en France et en Europe	29
2. Mesures de prévention et de gestion en cas de foyer aviaire	35
3. Vaccination	39
4. Traitements anti-viraux	44
B. Anticipation du risque IAHP : Plans d'action contre l'influenza aviaire et programmes de recherche en cours	46
1. Plans d'action et feuilles de route	46
2. Programmes de recherche sur l'influenza aviaire	47
ANNEXES	48

RESUME EXECUTIF

L'influenza aviaire, causée par des virus Influenza A, est une infection virale sévère et hautement contagieuse affectant les oiseaux domestiques et sauvages et pouvant être transmise à l'homme.

L'épizootie **d'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP)** de 2021-2022, a constitué en France et dans le monde une crise sans précédent, conduisant à l'abattage préventif de plus de 21 millions de volailles en France, et induit un risque important en santé humaine. Si la situation semblait plus calme en mars 2023 où le ministère de l'Agriculture a abaissé le niveau de **risque "d'élevé" à "modéré"**, de nouveaux foyers sont depuis apparus dans les élevages du Sud-ouest et ramènent le sujet de l'IAHP au premier plan des risques sanitaires. A la suite de la mort d'un enfant des suites du H5N1 au Cambodge, l'OMS a jugé la situation **"préoccupante"** en février appelant tous les pays à une vigilance accrue. Du risque d'endémisation découlent des problématiques sanitaires (pour les oiseaux, les mammifères et pour l'homme, qui par contact rapproché avec un animal malade peut contracter une grippe aviaire), mais aussi des problèmes socio-économiques : en France en 2022, les pertes économiques liées à l'IAHP représentent plus d'un milliard d'euros. (**Partie I-B**)

Plusieurs facteurs font de l'IAHP un **risque particulièrement prégnant (Partie I-C)**. Tout d'abord, l'IAHP ne peut pas être éradiquée à ce jour du fait de l'immensité et de la diversité de son réservoir. La transmission rapide de l'IAHP entre oiseaux cause une mortalité forte dans l'avifaune sauvage et accroît le risque d'endémisation. Elle expose également au risque de transmission aux et entre mammifères, notamment pour les virus A(H5N1). La perte de saisonnalité de l'infection aviaire, l'augmentation du nombre de cas en élevage, la diversification des espèces sauvages touchées et l'augmentation des cas chez les mammifères renforcent le niveau de risque de santé publique pour l'homme, bien qu'il n'y ait pas eu encore de cas avéré de transmission interhumaine de grippe aviaire. Enfin le changement climatique et la crise de biodiversité modifie les trajectoires des oiseaux sauvages et leur résistance aux virus, ce qui pourrait également être source de nouveaux foyers d'IAHP.

Il existe en France une **surveillance passive de l'avifaune sauvage** orchestrée par le réseau SAGIR (**Partie II-A-1**). La **surveillance des élevages** et la détection de cas conduit à des mesures de biosécurité et de gestion suivant les recommandations de l'ANSES. Toutefois, ces mesures sont inégalement suivies par les éleveurs et génèrent pour certains des difficultés socio-économiques devant être prises en compte par les pouvoirs publics (**Partie II-A-2**). La **surveillance humaine** est pour le moment focalisée uniquement sur les personnes présentant des symptômes, mais le **protocole SAGA** est en cours d'élaboration par SPF, le CNR, LNR et l'ANSES pour mettre en place une surveillance active chez les professionnels exposés au risque de grippe aviaire (éleveurs, intervenants et vétérinaires).

Une **stratégie de vaccination des élevages contre l'IAHP**, autorisée et recommandée en 2022 au niveau européen (**Partie II-A-3**) sera prochainement finalisée en France et devrait permettre de débiter la vaccination préventive des élevages commerciaux de canards à l'automne 2023. La **vaccination des éleveurs et professionnels des filières avicoles contre la grippe saisonnière** est désormais recommandée afin de limiter le risque de recombinaison entre virus aviaires et humains pouvant induire un risque de grippe aviaire. Des vaccins pandémiques et pré-pandémiques sont en cours de développement. Si des traitements antiviraux classiques sont disponibles en France, de nouveaux anti-viraux déjà autorisés dans certains pays présentent de nombreux avantages pour les cas humains de grippe aviaire (**Partie II-A-4**) et devraient occuper une place essentielle dans la préparation et la gestion de pandémie de grippe aviaire en attendant le déploiement d'une stratégie

vaccinale humaine adaptée. Enfin, des programmes de recherches (**Partie II-B**) sur l'influenza aviaire sont en cours.

Malgré ces actions, la circulation de l'IAHP continue et le risque d'endémisation augmente, accroissant les risques sanitaires pour la population humaine.

Il est ainsi nécessaire de **renforcer les actions multidisciplinaires et multisectorielles visant à lutter contre ce risque** en se concentrant sur **quatre enjeux : la vaccination, les mesures préventives à appliquer dans les élevages, la surveillance animale et humaine et les financements de recherche sur la question de la grippe aviaire et de l'IAHP.**

Le COVARS, adoptant une approche « *One Health* », intégrant les avis de différentes agences, recommande de :

- **Mener dès que possible une stratégie de vaccination des volailles**, employant la stratégie DIVA¹ et accompagnée d'une communication ciblée, **en complément des mesures de biosécurité**, dans un cadre d'approche globale de gestion de l'élevage (suivant les recommandations de l'ANSES et du Conseil de l'Union Européenne).
- **Etendre la recommandation de vaccination contre la grippe saisonnière** aux personnes exposées, en contact avec des oiseaux potentiellement porteurs du virus.
- **Adapter les mesures de prévention et gestion des élevages** en recherchant des **alternatives à l'abattage préventif (y compris via la vaccination)**, en améliorant les **conditions d'euthanasie** des animaux d'élevage, et en développant des **mesures d'accompagnement des éleveurs touchés**.
- **Etendre et renforcer les moyens humains et financiers de la surveillance animale et humaine**, qui doit être **homogénéisée** au niveau national (notamment dans les **Territoires Ultra-Marins**).
- **Intensifier la surveillance des espèces sauvages** par l'OFB, favoriser l'analyse de **l'ADN environnemental** adaptée aux conditions épidémiologiques et **la surveillance participative**.
- **Faciliter la coopération entre médecine vétérinaire et humaine** dans les élevages autour des volailles infectées, et permettre que des **prélèvements respiratoires humains** soient effectués **soit par auto-prélèvement soit par les vétérinaires** et les diagnostic réalisés dans les LNR
- **Constituer et diversifier des stocks d'antiviraux efficaces et adaptés aux situations d'urgence** de grippe aviaire
- **Composer des stocks stratégiques de vaccins pré-pandémiques.**
- **Créer une cellule de crise multi-disciplinaire rapidement mobilisable** en cas de crise composée de laboratoires de départements et de vétérinaires dédiés à la filière avicole afin de **renforcer la coordination locale/nationale.**
- **Financer des recherches de long terme** en santé animale et humaine, en virologie/immunologie, écologie, modélisation et en sciences humaines et sociales, ainsi que des recherches participatives, afin de mieux protéger les espèces animales et les populations humaines, mieux appréhender les écosystèmes, les virus IAHP et leurs conséquences, et mieux apprécier les risques de pandémie.

¹ Differentiating Infected from Vaccinated Animals, méthode qui permet de différencier les anticorps induits par le vaccin des anticorps produits contre le virus.

EXECUTIVE SUMMARY

Avian influenza, due to Influenza A viruses, is a severe and highly contagious viral infection affecting domestic and wild birds and can be transmitted to humans.

The **highly pathogenic avian influenza** (HPAI) outbreak of 2021-2022 has caused an unprecedented crisis in France and worldwide, leading to the preventive slaughter of more than 21 million poultry in France, with some mammal cases raising a major risk to human health. While the French situation seemed quieter in March 2023, when the Ministry of Agriculture lowered the **risk level from "high" to "moderate"**, new outbreaks have occurred since then in farms in the south-west of France, bringing back HPAI to the forefront of health risks. The threat of an endemization indeed raises health issues for birds, mammals and humans who can contract avian influenza through close contact with a sick animal, as well as socio-economic issues: in France in 2022, economic losses related to HPAI amounted to more than one billion euros. Following the death of a child from an H5N1 Flu in Cambodia, the WHO has estimated the situation as **"worrying"** in February 2023, calling for a vigilance increase in all countries. ([Part I-B](#))

Several factors make HPAI a **particularly significant risk** ([Part I-C](#)). First, HPAI cannot be eradicated because of the immensity and diversity of its reservoir. Second, the rapid HPAI transmission between birds and its severity causes high mortality in wild birds and increases the risk of IAHP becoming endemic. It also increases the risk of transmission to and between mammals, particularly in the case of the A (H5N1) virus. Climate change and the biodiversity crisis are altering the trajectories of wild birds and their resistance to viruses, which could also be a source of new HPAI outbreaks. The loss of seasonality in avian infection, the increase in the number of cases in farms, the diversification of the affected wild species and the increase in mammal cases reinforce the public health risk for humans, even though there have not yet been any confirmed cases of human-to-human transmission of avian influenza.

In France, a **passive surveillance of wild birds** is orchestrated by the SAGIR network ([Part II-A-1](#)). The **farm surveillance** allows the detection of cases leading to biosecurity and management counter-measures in line with the recommendations of the ANSES. However, these measures are unevenly followed by the poultry farmers and can raise socio-economic challenges that need to be taken into account by the public authorities ([Part II-A-2](#)). **Human surveillance** is currently focused solely on symptomatic cases, but the **SAGA protocol**, currently in development by health and veterinary agencies, will set up active monitoring among professionals exposed to the risk of avian influenza (poultry farmers, workers and veterinarians).

A **strategy for vaccination of poultry against HPAI**, has been authorised and recommended in 2022 at the European level ([Part II-A-3](#)), and will shortly be finalised in France thus enabling preventive vaccination in duck farms to begin in autumn 2023. **Vaccination of poultry farmers and poultry industry professionals against seasonal influenza** is also now recommended in order to limit the risk of recombination between avian and human viruses, which could create a risk of avian influenza. Pandemic and pre-pandemic vaccines are currently being developed. While conventional antiviral treatments are available in France, new anti-virals already authorised in some countries offer numerous advantages for human cases of avian influenza ([Part II-A-4](#)) and should play a key role in an avian influenza pandemic preparedness and management, pending the deployment of an adapted human vaccination strategy. Finally, research programmes on avian influenza ([Part II-B](#)) are underway.

The sustained HPAI circulation despite these countermeasures and the growing risk of an endemization increase the health risks for the human population. It is therefore necessary to **reinforce and coordinate the multidisciplinary and multisectoral actions aimed at tackling this risk** by focusing on **four key issues: vaccination, preventive measures to be applied in farms, animal and human surveillance and research funding on avian influenza and HPAI.**

The COVARS, adopting a *"One Health"* approach and incorporating the opinions of various agencies, recommends to:

- **Implement a poultry vaccination strategy** as soon as possible, based on the DIVA strategy and supported by targeted communication, **in addition to biosecurity measures**, as part of an overall farm management approach, in line with the recommendations of the ANSES and the Council of the European Union.
- **Extend the recommendation to vaccinate against seasonal influenza** to people at risk who are in contact with birds potentially carrying the virus.
- **Adapt prevention and farm management counter-measures** by actively researching **alternatives to preventive slaughter (including vaccination)**, improving the conditions for euthanizing farm animals, and **developing accompanying programmes for affected farmers.**
- **Extend and strengthen human and financial resources** for animal and human monitoring, which must be **harmonised** at the national level, particularly in the French overseas territories.
- **Intensify the monitoring of wild species** by the OFB (French Office for Biodiversity) and promote the analysis of **environmental DNA**, adapted to epidemiological conditions, and the **participative surveillance.**
- **Facilitate the collaboration between veterinary and human medicine** in farms around infected poultry, and allow **human respiratory samples** to be collected either by **self-sampling** or **by veterinarians** with diagnosis to be carried out in the National Diagnostic Laboratories.
- **Build up and diversify strategic stocks of effective antivirals** adapted to avian flu emergencies.
- **Build up strategic stocks of pre-pandemic vaccines.**
- **Create a multi-disciplinary emergency unit that can be rapidly activated** in the event of a crisis, and composed of departmental laboratories and veterinarians dedicated to the poultry industry, in order to **strengthen local/national coordination.**
- **Fund long-term research** in animal and human health, virology/immunology, eco-epidemiology, outbreak modelling, human and social sciences, as well as participatory studies, to better protect animal species and human populations, gain a better understanding of ecosystems, HPAI viruses and their consequences, and better assess the risks of a pandemic.

AVANT-PROPOS

L'histoire des épidémies de grippe remonte au Moyen-Âge, combinant épidémies saisonnières et pandémies. La première pandémie bien décrite est celle de la « grippe espagnole » A(H1N1) en 1918 et 1919, et c'est avec l'expérience des pandémies de 1957 (grippe asiatique) et 1968 (grippe de Hong Kong), que le lien est fait entre les virus zoonotiques (aviaires et porcins) et le risque pandémique², les oiseaux sauvages étant identifiés comme pourvoyeurs de virus pandémiques aviaires, et les élevages à forte densité comme lieux privilégiés de réassortiment et d'amplification virale, à haut risque de contamination humaine.

L'influenza aviaire est causée par des virus Influenza A appartenant à de multiples sous-types dont les caractéristiques génétiques évoluent rapidement et dont la distribution diffère selon les régions du monde. Cette infection virale hautement contagieuse affecte à la fois les oiseaux domestiques et sauvages, et sa pathogénicité varie en fonction notamment du type et des modifications de l'hémagglutinine (protéine de surface du virus) pouvant modifier le tropisme du virus³. On classe donc les influenzas aviaires en deux catégories : l'influenza aviaire faiblement pathogène, ne causant pas ou peu de symptômes, et l'influenza aviaire hautement pathogène (**IAHP**)⁴ source, à l'inverse, d'une maladie grave et d'une mortalité élevée chez les volailles infectées⁵. **C'est uniquement cette deuxième catégorie d'IAHP qui fait l'objet de cet avis**, bien que la forme faiblement pathogène soit évoquée à plusieurs reprises dans le bilan épidémiologique et les mécanismes d'évolution du virus. **La circulation massive de l'IAHP et des virus influenza aviaires ayant un potentiel d'évolution vers l'IAHP** (virus H5Nx et H7Nx) **a des conséquences socio-économiques croissantes pour les éleveurs**, contraints d'abattre leurs volailles (infectées ou non) afin de contenir la propagation du virus lors de l'apparition d'un foyer, ainsi que des conséquences dévastatrices pour la santé des oiseaux sauvages et pour le bien-être des animaux d'élevage.

L'IAHP ne peut aujourd'hui être éradiquée en raison de la diversité et de la complexité de son réservoir⁶, et constitue une préoccupation majeure de santé publique, en particulier en raison du risque de transmission à l'homme. La recrudescence actuelle des foyers sauvages et d'élevage d'influenza aviaire (IA) accroît le risque de transmission à l'homme, provoquant en cas d'infection des cas de « grippe aviaire » à fort taux de mortalité. Des cas sporadiques de grippe aviaire humaine sont parfois identifiés, dus à différents sous-types (par exemple H9N2, H7N7, H7N9, H5N1, H3N8), posant la question de la protection liée à la barrière d'espèce² et des contre-mesures de réduction des risques. Cette stratégie de lutte et la déclinaison des actions à mener pour contrer l'influenza aviaire est emblématique de l'approche **One-Health** intégrant un corpus d'actions à définir et mettre en œuvre avec tous les acteurs concernés (environnement, santé animale et humaine).

Malgré ce risque, l'influenza aviaire ne semble plus susciter une inquiétude majeure dans la population générale. Si les premiers épisodes de grippe aviaire ont suscité des craintes alimentaires, réactivant l'expérience antérieure de la vache folle, la prégnance du risque dans le temps ainsi que l'absence d'atteinte à la sécurité sanitaire des aliments ont contribué à faire de l'influenza aviaire un sujet mineur d'inquiétude dans l'opinion publique.⁷

² Scholtissek C. (1995). *Virus genes*, 11(2-3), 209–215. <https://doi.org/10.1007/BF01728660>

³ Horimoto, T., Kawaoka, Y. (2005) *Nat Rev Microbiol* 3, 591–600. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1208>

⁴ World Health Organisation (2005) https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68985/1/WHO_CDS_2005.29.pdf

⁵ <https://www.woah.org/fr/maladie/influenza-aviaire/>

⁶ Haut Conseil de la santé publique, (2021) <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1142>

⁷ Vialles, Noëlie (2012), *Cahiers d'anthropologie sociale*, vol. 8, no. 1, pp. 47-55. | Cairn.info

En France, les virus de l'IAHP, présents sur le territoire métropolitain depuis près de 20 ans, représentent une menace particulièrement intense depuis l'épisode de 2021-2022, à l'origine de la plus grande épizootie française, avec 1 378 élevages infectés⁸. L'intensité de cette menace est liée à l'augmentation du nombre et de l'intensité des événements aviaires, y compris sur des espèces inhabituelles d'oiseaux sauvages (20 000 fous de Bassan dans la réserve des Sept-Îles⁹), au maintien d'une incidence élevée dans la faune aviaire sauvage durant l'été 2022, contrairement aux années précédentes, et à la fréquence des cas de transmission aux mammifères¹⁰ et à l'homme. Cet épisode a conduit à l'abattage de plus de 16 millions de volailles (Sud-Ouest/Pays-de-Loire). Le dernier épisode en août 2022 (H5N1, clade 2.3.4.4b), avec 315 élevages détectés et 5 millions de volailles tuées, semble diminuer en intensité. **Depuis mars 2023, le ministère de l'Agriculture a abaissé le niveau de risque "d'élevé" à "modéré"**¹¹. **Toutefois, le niveau de risque élevé est maintenu tant au niveau européen qu'international.** En France, de nouveaux foyers sont apparus depuis mai 2023 dans le Sud-Ouest. Afin d'amplifier les contre-mesures et réduire les risques de transmission et l'importance des abattages préventifs, la France prévoit de vacciner préventivement les élevages commerciaux de canards à l'automne 2023, avec une stratégie de vaccination devant être finalisée en juin¹².

Les risques de multiplication de foyers aviaires et d'évolution du virus pouvant faciliter la transmission à l'homme sont donc réels et doivent être pris en compte. Si ce virus aviaire s'adapte à l'homme et devient responsable de chaînes de transmission interhumaine, il peut en effet devenir responsable d'une nouvelle pandémie interhumaine même si aucune n'est encore survenue avec ces virus à ce jour.

Globalement, 4 scénarii IAHP pour la France :

- 1)** La situation IAHP s'améliore, avec une épizootie atténuée, voire un arrêt de la circulation du virus IAHP à potentiel zoonotique, ce qui ne semble pas correspondre à la situation actuelle.
- 2)** La situation de 2022-2023 se maintient, avec une circulation intense et soutenue sur le territoire national, mais avec un virus peu adapté à l'homme et uniquement des cas sporadiques
- 3)** La situation se dégrade, avec une circulation similaire voire plus intense qu'en 2022-2023 et un virus désormais adapté à l'homme, ce qui provoquerait la multiplication des cas humains
- 4)** Une épidémie voire une pandémie grippale se déclare, avec une transmission interhumaine d'un nouveau virus influenza ; ce risque semble faible.

Cet avis intègre l'ensemble des dispositifs d'anticipation et de veille existants et formule des propositions pour renforcer ces dispositifs de prévention du risque pandémique lié à l'Influenza aviaire hautement pathogène, et appuyer les besoins de recherche d'amont, en intégrant une forte composante *One Health*.

Sa rédaction a été nourrie des échanges entre le COVARS et les principaux acteurs du domaine. Les recommandations du COVARS (**partie 1**) découlent de l'état des lieux situationnel et épidémiologique (**partie 2**) ainsi que de l'analyse des mesures de prévention et gestion (**partie 3**), des recommandations de l'ANSES, SPF, la HAS relatives à la prévention-gestion de la grippe aviaire, visant entre autres la sécurité des professionnels au contact des animaux. De même, l'ANRS|MIE rédige actuellement un document en faveur d'actions visant à orienter et renforcer la recherche sur virus du risque influenza aviaire. Les présentes recommandations du COVARS sont donc susceptibles d'être complétées à l'avenir en fonction de l'apport des agences sanitaires.

⁸ ANSES (2022) RAST relatif à la synthèse des rapports Anses 2021-2022 concernant la crise influenza aviaire hautement pathogène

⁹ Mgevrey (2022) <https://tourduvalat.org/dossier-newsletter/influenza-aviaire-mortalites-massives-observees-chez-les-fous-de-bassan-de-la-reserve-des-sept-iles-questions-a-pascal-provost/>

¹⁰ Liste des espèces de mammifères infectés par l'IAHP de 2016 à 2020. EFSA, pp 18-19, December 2022 – March 2023 (wiley.com)

¹¹ Influenza aviaire : la situation en France | Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire (MASA)

¹² MASA. <https://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-marc-fesneau-reaffirme-sa-mobilisation-aux-cotes-des-filières-avicoles>

RECOMMANDATIONS DU COVARS

Dans un contexte marqué par la persistance du virus IAHP dans l'environnement malgré les efforts conjoints des agences sanitaires et des acteurs du domaine, il apparaît nécessaire de renforcer le dispositif de veille et d'anticipation du risque pandémique lié à IAHP afin de limiter le risque de transmission à l'homme, ceci dans une approche **"One Health"** intégrant des aspects environnementaux et de santé animale et humaine. Il s'avère ainsi essentiel d'associer des acteurs d'horizons variés et de mettre en place des stratégies de prévention et de réponse globales et coordonnées entre Ministères de la Santé, de la Recherche, de l'Environnement et de l'Agriculture. Le COVARS s'appuie sur sa composante multidisciplinaire et son approche **"One Health"** pour proposer ces recommandations intégrées dans le cadre de la gestion du risque sanitaire lié à l'IAHP.

A. Coordonner une réponse plurielle et des stratégies préventives et thérapeutiques :

Le principe de la **vaccination** des oiseaux d'élevage est accepté et potentiellement en cours de déploiement face à la répétition des foyers aviaires, en complément du maintien des mesures de biosécurité. Ces recommandations intègrent l'utilisation de vaccins et la surveillance de leur impact sur le contrôle du risque IAHP, tant pour les élevages que pour l'homme.

1. Vacciner

Vaccination animale :

- **Mener dès que possible une stratégie de vaccination** dans les élevages de volailles en suivant les recommandations de l'ANSES.
- **Mettre en place des stratégies DIVA¹³** pour l'ensemble des futurs vaccins.
- **Evaluer les possibilités d'alternative à l'abattage préventif soit par une vaccination réactive en anneau** autour d'un foyer dès sa confirmation, soit par la **vérification de l'immunité des animaux vaccinés** et la conduite de recherches visant à améliorer l'immunité précoce induite par les vaccins.
- **Sensibiliser et convaincre l'ensemble des acteurs de l'importance de la vaccination des animaux d'élevage** face au risque zoonotique d'influenza aviaire.

Vaccination humaine :

- **Recommander fortement et soutenir la vaccination contre la grippe saisonnière** selon les recommandations de la HAS :
 - **des professionnels de santé**, notamment vétérinaires, pour empêcher le réassortiment entre souches humaines et aviaires,
 - **des éleveurs**, en soutenant cette vaccination par la réduction des coûts supportés par les professionnels (ou la gratuité du vaccin),
 Cette recommandation devrait aussi s'étendre au **personnel de l'OFB et aux chasseurs** côtoyant des animaux à risque et leur entourage.
- **Mener des campagnes de sensibilisation au risque de grippe aviaire et à l'intérêt de la vaccination** contre la grippe saisonnière pour de ces personnes et leur entourage.
- **Accélérer les procédures d'évaluation de vaccins pré- et pandémiques adaptés auprès de l'EMA** pour composer rapidement des **stocks stratégiques**.

¹³ Differentiating Infected from Vaccinated Animals, afin de différencier les anticorps induits par le vaccin ou par l'infection

- S'inspirer des stratégies de vaccination conseillées par l'IABS¹⁴.

2. Adapter les mesures préventives et de gestion des foyers aviaires

- **Améliorer les conditions d'euthanasie** (notamment via l'autorisation d'anesthésiques) et adaptées à l'environnement et à l'élevage dans un objectif de renforcement du bien-être animal.
- **Rechercher les alternatives à la mise à l'abri des oiseaux ainsi qu'à l'abattage préventif.**
- **Suivre les recommandations de biosécurité de l'ANSES** dans une approche multidisciplinaire :
 - **Renforcer les formations Hygiène et Biosécurité des éleveurs et opérateurs** financées par la DGAL et identifier les leviers et barrières – matérielles et cognitives - à la mise en place de bonnes pratiques de prévention des risques infectieux dans les élevages.
 - **Renforcer l'application des mesures de biosécurité lors du transport d'animaux**, en développant et transmettant des méthodes faciles à mettre en œuvre.
 - **Mettre en place un plan annuel d'amélioration de la biosécurité** à l'échelle des élevages en dehors des périodes de risque.
- Développer les mesures d'**accompagnement psychologique et social des éleveurs** touchés et aider au repeuplement des élevages en **accélérant le versement des indemnités**.

3. Optimiser les traitements des cas humains :

- **Constituer et diversifier les stocks de médicaments antiviraux** afin d'en garantir l'accès en cas de pandémie et de réduire le risque de résistance, en :
 - accélérant les conditions réglementaires d'accès aux nouveaux antiviraux actifs sur les divers virus Influenza, tels que le Baloxavir-Marboxil en mono-dose présentant des avantages importants en cas de pandémie,
 - autorisant l'utilisation de ce produit **hors crise** afin de développer l'expérience de la prescription et de la pharmacovigilance de ce médicament.
- **Faire évaluer dès à présent par un comité d'experts les traitements prioritaires** les plus adaptés aux divers groupes de patients, et identifier une approche optimale de composition des stocks.
- **Suivre le schéma thérapeutique des cas confirmés** proposé par la mission nationale COREB en anticipant la nécessité d'adapter les schémas thérapeutiques et la surveillance microbiologique en fonction de la sévérité et du risque d'apparition de résistances.
- **Proposer une prophylaxie post-exposition** en fonction des données de tolérance et d'efficacité du Baloxavir.

4. Intégrer les effets du changement climatique sur le risque aviaire et les pratiques d'élevage :

- Développer des outils permettant de suivre de façon précise **l'évolution des parcours migratoires des oiseaux**.
- **Instaurer des mesures visant à réduire les interfaces entre faune sauvage et élevages** suivant les avis de l'ANSES.
- **Alerter au niveau européen sur les pratiques d'élevages favorisant l'évolution des virus vers une transmission aux mammifères**, tels que les élevages de furets et visons déjà interdits en France, ainsi que sur des pratiques à risque telles que les combats de coqs (fréquents aux Caraïbes même s'ils sont interdits).
- **Ouvrir une discussion multi-acteurs sur l'impact économique et sanitaire des élevages intensifs de volailles**, en prenant en compte les prévisions des effets du changement climatique.

¹⁴ IABS (2022) <https://www.iabs.org/documents/2022-meetings-and-webinars/hpai-high-pathogenicity-avian-influenza/program-iabs-hpai-meeting-october-2022/?layout=default>

5. Coordonner les réponses :

- **Décloisonner la surveillance, le diagnostic et la prise en charge** à l'interface animal/homme grâce à la création d'un **réseau d'acteurs locaux et nationaux : une cellule de crise** mobilisable immédiatement, composée notamment de laboratoires départementaux et de référence, de vétérinaires dédiés à la filière avicole, afin de décentraliser partiellement la gestion de crise.
- **Renforcer l'homogénéisation de la gestion de crise et la coordination** entre le national et le local:
 - **créer une Task-force interministérielle pour la grippe aviaire**, avec une feuille de route des actions à mettre en œuvre et leur évaluation, afin notamment d'entraîner les acteurs locaux.
 - **démarrer rapidement l'activation et la mise en place fonctionnelle du plan "pandémies"** et mener des exercices de préparation impliquant les acteurs de santé humaine et animale afin d'améliorer le système de gestion de crise.

6. Communiquer et informer :

- **Renforcer et harmoniser la formation et l'information des professionnels de santé** humaine et animale sur les risques de l'IAHP et sur les signes cliniques de la maladie.
- **Mener des campagnes et définir des outils de communication ciblés**, en particulier dans les zones à risques et à l'attention des personnes exposées au risque aviaire, en temps de crise et d'inter-crise afin d' :
 - **inciter à la surveillance participative** en signalant, près des lieux de fréquentation d'oiseaux sauvages, les démarches et précautions à suivre en présence d'un oiseau mort.
 - **sensibiliser sur les signes cliniques de la grippe aviaire**, les moyens de transmission, les bons gestes à adopter et les mesures de protection et d'hygiène.
 - **partager les connaissances scientifiques** actuelles sur les risques et les bénéfices de la vaccination des animaux destinés à la consommation humaine.

B. Renforcer et decloisonner le système de détection et de surveillance

1. Surveillance environnementale

- **Renforcer les moyens dédiés à la surveillance active environnementale**, en particulier des zones de concentration d'oiseaux lors des hivernages, les colonies de nidification et dortoirs nocturnes, ainsi que les zones humides (réunissant des espèces grégaires ayant au moins l'un de ces comportements), et y développer des protocoles d'échantillonnage des eaux et sédiments.
- **Intégrer la surveillance environnementale des ADN de manière soutenable** en anticipant les introductions et surveillant les réservoirs sur les sites fréquentés par des oiseaux, afin d'identifier les espèces présentes ensemble en un lieu et, potentiellement, le niveau global de circulation virale.
- **Mettre en place une surveillance a posteriori** mesurant l'ampleur de la circulation du virus.

2. Surveillance de la faune sauvage

- **Accompagner et renforcer les moyens financiers et humains dédiés à la surveillance passive** de la faune sauvage via le réseau SAGIR, et associer les centres de soin pour animaux sauvages.
- **Clarifier** les compétences de surveillance de la faune sauvage de l'OFB et de la DDPP.
- **Maintenir, en phase inter-épizootique**, la surveillance de la circulation virale, sur des modalités saisonnières et interannuelles et lors de circulation à plus bas bruit.

- **Conforter le fonctionnement et la réglementation dans les territoires d’Outre-mer** (adaptation du niveau de risque et du fonctionnement aux espèces locales de la faune sauvage, améliorer la rapidité de collecte, identifier des laboratoires de référence).
- **Etendre à l’Outre-mer la cartographie de l’OFB-ANSES des zones à risques.**
- **Contrôler et faire tester les gibiers à plume lâchés pour la chasse.**
- Réfléchir avec le **Ministère de la Transition Ecologique** aux méthodes de **surveillance de certaines espèces sauvages protégées** exposées au risque d’IAHP.
- **Amplifier le partage européen et international d’information et l’interconnexion des réseaux de surveillance** (dont OMS/OMSA) et définir, à cette échelle, des critères de gravité et de probabilité d’émergence.

3. Surveillance des animaux d’élevage et domestiques :

- **Compléter par une surveillance active** les interventions réalisées en cas de maladie avérée, en s’appuyant sur les laboratoires certifiés du réseau LNR.
- **Maintenir une surveillance post-vaccinale des élevages**, avec séquençage des virus émergents, afin de s’assurer de l’efficacité vaccinale et de l’absence de constitution d’un réservoir viral.
- **Encourager des initiatives de surveillance participative** de l’influenza aviaire dans les interactions entre oiseaux sauvages et d’élevage, **en mobilisant éleveurs, chasseurs et membres des associations d’ornithologie.**
- **Prévenir l’infection des animaux d’élevage en surveillant les sites de nourrissage** d’oiseaux sauvages à proximité des élevages.
- **Envisager la surveillance renforcée des oiseaux et volailles détenus par des particuliers.**

4. Surveillance humaine :

- **Renforcer les moyens humains et financiers dédiés à la surveillance active** des infections humaines au niveau national et régional.
- Mettre en place une **collaboration active entre autorités sanitaires médicales et vétérinaires** (partage d’outils, d’informations et de moyens).
- Permettre dans et **autour des élevages contaminés** la réalisation des **prélèvements respiratoires humains, soit par auto-prélèvement soit par les vétérinaires**, suivis de criblage et confirmation diagnostique de l’infection humaine par les laboratoires vétérinaires.
- Mettre en place un **remboursement de la RT-PCR grippe saisonnière en dehors de la période d’épidémie de grippe saisonnière.**
- **Renforcer la surveillance des personnes potentiellement en contact avec des animaux hors élevages** (agents de l’OFB, chasseurs, professionnels en charge du dépeuplement, des abattoirs / équarisseurs), **en élargissant le protocole SAGA** et en recourant à la surveillance **participative.**
- **Impliquer et former les médecins du travail** à la surveillance des personnes exposées au risque de grippe aviaire.

C. Anticiper grâce à la recherche *One Health* en amont des crises

1. **Recherche fondamentale : Financer des recherches multidisciplinaires au long terme** non conditionnées aux crises ponctuelles, notamment sur :

- l'endémisation du virus et les causes de la disparition de la saisonnalité de l'influenza aviaire (dont la migration des oiseaux)
- les interactions hôte-virus et la barrière d'espèce,
- la taxonomie des espèces réservoir, dont les mammifères
- le pathogène lui-même
- les modes de contamination à l'homme, et notamment la contamination aéroportée.

2. Recherche médicale et sociétale, humaine et vétérinaire :

- **Développer un test rapide de détection d'infection à l'IAHP** des volailles et professionnels d'élevage.
- **Investir dans la recherche vaccinale** par le développement:
 - **de vaccins pan H5Nx ou spécifiques à la grippe aviaire** et les connaissances sur l'efficacité et la sûreté d'une vaccination hétérologue, notamment sur financements européens afin d'obtenir une première utilisation sur notre sol..
 - **des expérimentations vaccinales chez les galliformes et palmipèdes** en particulier, visant à réduire l'excrétion virale.
- **Développer les recherches thérapeutiques**, sur les antiviraux et sur le rôle des corticostéroïdes (notamment pour le traitement du choc septique réfractaire).
- **Financer et mener des recherches sur les modalités d'euthanasie et des conditions de mise à l'abri** des animaux.
- **Mener des expérimentations sur les pratiques d'élevages freinant** la propagation du virus.
- **Développer des recherches sur l'impact du changement climatique** sur le risque influenza aviaire.
- **Ouvrir des financements récurrents et de long terme en sciences humaines et sociales** afin de restaurer et maintenir une activité de recherche et une expertise sur les aspects sociologiques, psychologiques et économiques de la grippe aviaire et de sa prévention, notamment sur les :
 - **perceptions, acceptabilité et impacts des mesures préventives** (dont les mesures d'abattage) **et de gestion des risques** par les éleveurs, les consommateurs et les personnes en contact fréquent avec la faune sauvage,
 - **représentations mentales des risques de grippe aviaire** chez les éleveurs notamment,
 - **conséquences sociales, économiques et psychologiques** de l'IAHP sur l'élevage,
 - **surveillance participative**, avec l'exemple des sentinelles,
 - **perceptions sur l'avenir de la filière en France** et sur les méthodes d'élevage en lien avec le risque d'IAHP.

3. Modélisations éco-épidémiologiques :

- **Actualiser les modélisations sur les zones et temporalités à risque d'influenza aviaire.**
- **Encourager et financer la collecte des données empiriques** nécessaires à la paramétrisation et la validation des modèles.
- **Favoriser les interactions** entre modélisations vétérinaire, environnementale et humaine.

4. Organisation de la recherche :

- **Anticiper les freins réglementaires liés aux MOT** en inter-crise et pendant les crises sanitaires.
- **Associer étroitement le MSP à la plateforme nationale d'épidémiologie-surveillance en santé animale** et notamment son groupe VSI (Veille Sanitaire Internationale) traitant du suivi IAHP

- **Mobiliser la plateforme Européenne d'essais cliniques randomisés** en cas d'émergence d'une épidémie interhumaine.
- **Limitier au strict minimum les expériences de gains de fonction**, et préférer des expériences in silico ou in vitro. Favoriser la transparence pour le grand public en communiquant de manière claire sur ce type d'expérience lorsqu'elle est réalisée.
- **Alléger les réglementations des zones protégées** afin de permettre les recherches autour de la grippe aviaire dans de telles zones.

I. ETAT DES LIEUX : ENJEUX ET RISQUES SANITAIRES LIES A LA CIRCULATION DE L'INFLUENZA AVIAIRE

A. Eléments contextuels introductifs

La grippe aviaire mêle étroitement des enjeux de santé humaine et animale, les deux étant fortement conditionnés par un contexte environnemental. Les pratiques d'élevage des volailles et le dérèglement climatique sont en effet les déterminants d'un environnement propice à la transmission et la diffusion de l'influenza aviaire, d'abord chez les oiseaux, puis chez des mammifères et chez l'humain.

Le territoire national hexagonal compte plus de 570 espèces d'oiseaux sauvages ; la Guyane, à elle seule, plus de 740, et les autres TUM plus d'une centaine chacun. Chacune de ces espèces présente des spécificités d'habitat, migratoires, comportementales et populationnelles (densités locales, variations saisonnières et interannuelles, etc.), rendant illusoire d'espérer en connaître à court terme toutes les caractéristiques utiles d'un point de vue épidémiologique. Cependant, certaines espèces et ordres fréquents dans les zones humides ou marines, comme des canards et oies, mouettes et goélands, grues, fous de Bassan,¹⁵ mais aussi des gallinacés (poules, faisans, etc.), semblent plus fréquemment infectées par les IA que d'autres, et ce pour des raisons génétiques et écologiques encore mal comprises (**Voir Annexe 2** : classification des espèces d'oiseaux utilisée). La méconnaissance des conséquences épidémiologiques de l'écologie des assemblages complexes d'espèces et de leurs dynamiques populationnelles complique, hors pics épidémiques, la compréhension des mécanismes fins de la dynamique de transmission de l'IAHP dans l'espace et dans le temps au sein du compartiment sauvage, aussi bien que des passages entre compartiment sauvage et compartiment domestique.

La situation épidémiologique, notamment du risque de transmission entre oiseaux, a récemment évolué avec un accroissement du risque de transmission aux mammifères. Ce contexte d'origine multifactoriel montre à quel point il est nécessaire d'adopter une approche « **One Health** » dans les analyses et dans les stratégies à adopter pour appréhender la grippe aviaire.

B. Point de situation épidémiologique : Circulation de l'IAHP en France et dans le monde

1. Monde et Europe

Selon le bulletin hebdomadaire de la plateforme nationale d'épidémiosurveillance en santé animale (ESA) sur la base des données de l'ECDC du 23 mai¹⁶, 34 pays européens ont détecté la présence d'influenza aviaire H5N1 depuis août 2022. Les pays de plus grande incidence sont la France et l'Allemagne. On assiste en effet à une résurgence du virus H5N1 HP au niveau mondial depuis 2020, avec une continuité de la circulation à l'été 2022 :

- En Amérique du Nord, le virus circule depuis la fin de 2021 (désormais dans 47 états des USA). Depuis octobre 2022, plusieurs pays d'Amérique centrale et du sud sont également touchés.

¹⁵ Ordres: ansériformes, charadriiformes, gruiformes, suliformes

¹⁶ ESA (2023) *Bulletins hebdomadaires de veille sanitaire internationale* du 23/05/2023. <https://www.plateforme-esa.fr/fr/bulletins-hebdomadaires-de-veille-sanitaire-internationale-du-23-05-2023>

- En Europe, depuis août 2022, le sous-type viral (clade) circulant est le 2.3.4.4b, avec une prévalence de plus de 99% du H5N1 (cas très minoritaires de H5N5 et H5N2). Le nombre de foyers décomptés depuis cette date est de :
 - 712 chez les volailles d'élevage
 - 284 chez les "oiseaux captifs" non destinés à l'élevage (oiseaux d'ornements), en grande partie en lien avec l'achat, avant détection des infections, d'oiseaux contaminés.¹⁷
 - 1239 au sein de la faune sauvage, majoritairement les oiseaux de bord de mer : oies, cygnes, canards parmi les palmipèdes, mouettes, goélands et sternes parmi les laridés, fous de Bassan ou rapaces diurnes et nocturnes, dont les accipitridés et strigidés.
 - Plusieurs cas chez les mammifères (voir partie 1.B.3)

Différents sous-types de virus ont provoqué des cas de **grippe aviaire humaine** au cours des dernières années (H9N2, H7N7, H5N1), questionnant à chaque fois le risque de diffusion du virus du fait d'une possible perte de protection liée à la barrière d'espèce, même en l'absence de preuve de transmissions interhumaines (aucune n'a encore été décrite avec ces virus à ce jour)¹⁸. Concernant les virus du sous-type H5, de nombreux épisodes de réassortiments entre virus aviaires ont permis l'apparition de différents virus (H5N1, H5N4, H5N8), faisant utiliser pour plus de simplicité la dénomination **H5Nx**.

- Le **virus A (H5N1)** : Le risque spécifique lié au virus H5N1 IAHP a été découvert en 1997 à Hong Kong chez un enfant de 3 ans porteur d'un virus A(H5N1) d'origine aviaire (A/Goose/Guangdong/1996 ou Gs/Gd), l'infection ayant été détectée chez 18 personnes y résidant dont 33% en sont décédées. Les virus en cause semblaient tous provenir d'une même souche identifiée en 1996 en Chine chez une oie sauvage¹⁷ et être à l'origine d'une transmission directe de l'oiseau à l'homme sans preuve de transmission inter-humaine¹⁹. En 2003-2004, une autre vague de grippe aviaire H5N1 s'est déclarée en Asie (Vietnam, Thaïlande, Indonésie et Cambodge) et a fait 53 morts²⁰. Depuis 2003, le virus A (H5N1) a été responsable de 873 cas humains de grippe aviaire et 458 décès²¹, dont 5 cas détectés au cours du dernier trimestre 2023 (2 en Espagne, 1 en Chine, 1 en Equateur [jeune fille en contact avec un poulet contaminés] et 2 au Cambodge [père et fille])²². Toutefois, depuis 2016, le nombre de cas humain annuels diminue²³.
- Le **virus A (H5N6)** a été responsable depuis 2014 de 84 cas dans le monde dont 83 en Chine²⁴. Les derniers cas étaient liés à des virus H5 du clade 2.3.4.4b identique à celui des virus H5N1 circulant en Europe.
- Le **virus A (H9N2)** a été responsable, depuis 1998, de 123 cas dont deux décès. Parmi ceux-ci 110 cas ont été rapportés en Chine et aucun en Europe. Pour cette raison et en l'absence de circulation actuelle de ce virus, ni au sein des volailles ni chez les oiseaux sauvages d'Europe²⁵, l'ECDC juge le risque de transmission de l'influenza zoonotique A (H9N2) à la population des pays de l'Union Européenne comme très faible.

¹⁷ <https://www.pplateforme-esa.fr/fr/bulletins-hebdomadaires-de-veille-sanitaire-internationale-du-10-11-2022>

¹⁸ Horimoto, T., & Kawaoka, Y. (2005) *Nature Reviews Microbiology*, 3(8), 591- 600. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1208>

¹⁹ Buxton Bridges C. et al (2000) *Journal of Infectious Diseases*, 181, 1, 344–348, <https://doi.org/10.1086/315213>

²⁰ Ungchusak K et al (2005). *N Engl J Med*;352(4):333-40. doi: 10.1056/NEJMoa044021

²¹ Grippe aviaire A (H5N1) – Cambodge (who.int)

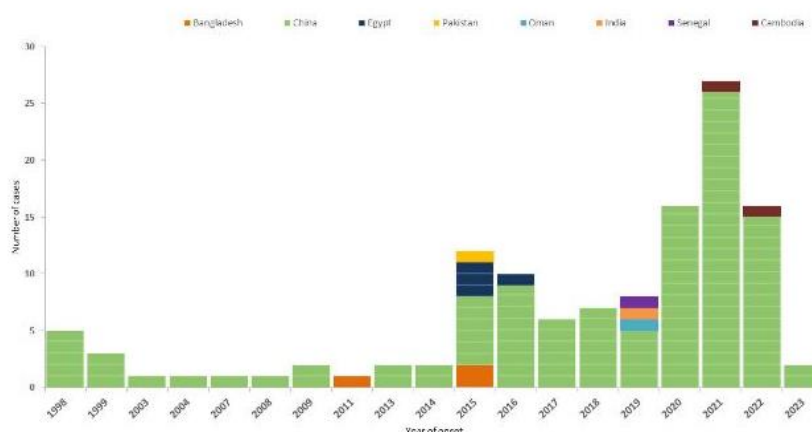
²³ Chp.gov (2023) Avian Influenza Report vol.19 n11 Avian Influenza Report (chp.gov.hk)

²⁴ Chp.gov (2023) Avian Influenza Report vol.19 n16 HYPERLINK

"https://www.chp.gov.hk/files/pdf/2023_avian_influenza_report_vol19_wk16.pdf" Avian Influenza Report (chp.gov.hk)

²⁵ *Communicable disease threats report, 23-29 April 2023, week 17* (2023) European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-23-29-april-2023-week-17>

Depuis 2022, le virus a été détecté 7 fois de manière confirmée chez l'homme, avec 4 cas graves (2 en Chine, 1 au Vietnam et 1 en Equateur) et 2 cas paucisymptomatiques (Angleterre et Etats-Unis). Les cas graves sont pour l'essentiel liés à des interactions étroites avec des volailles (basse-cours) contaminées ou mortes²⁶. Aucune transmission secondaire n'a été rapportée de ces cas. Le 19 mars 2023, un foyer de grippe aviaire a été signalé en Ukraine dans la région de Kherson et aurait causé 18 hospitalisations et 2 décès.



Graphique: Distribution des cas humain confirmés d'influenza aviaire A(H9N2) par année et par pays entre 1998 et le 27 avril 2023 / Source: ECDC

2. France

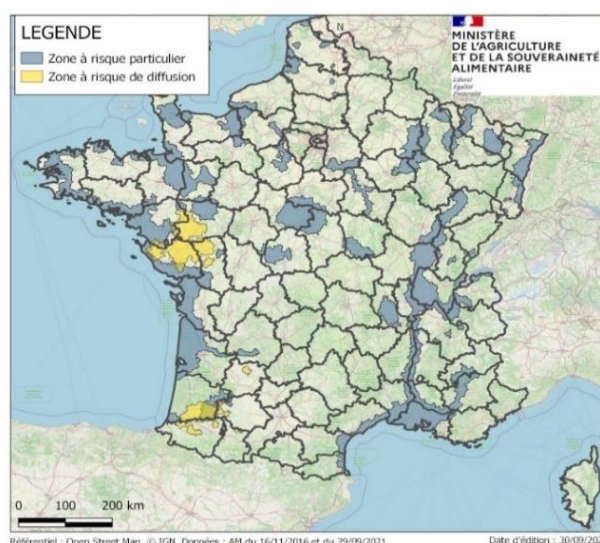
La France, depuis 2006, a connu 6 épisodes d'influenza aviaire H5 à plus ou moins forte densité :

- **En 2006-2007** dans l'Ain et en Moselle avec la première introduction de la lignée d'IAHP **H5N1** (Gs/Gd clade 2.2) touchant 21 pays d'Europe ; 49 cas sont survenus en France chez 7 espèces sauvages et un seul élevage (Ain). Ce premier épisode a induit d'importantes chutes de consommation de volailles.
- **En 2015-2016** dans le Sud-Ouest, dû au sous-type **H5N1** avec 77 élevages positifs, principalement de canards, et plus de 50% des élevages de canards gras infectés.
- **En 2016-17** dans le Sud-Ouest, dû au virus **H5N8** Gs/Gd, clade 2.3.4.4, avec 484 élevages positifs, 80% de canards, avec 55 détections chez 19 "espèces sauvages", et des conséquences économiques importantes, avec plus de 4,5 millions de volailles éliminées de façon préventive.
- **D'octobre 2020 à mai 2021**, dû au virus **H5N8** clade 2.3.4.4b avec 492 élevages détectés et 3,3 millions de volailles éliminées. Malgré les dépeuplements préventifs, l'épidémie s'est étendue à 15 départements, principalement dans le Sud-Ouest.
- **En novembre 2021**, un premier foyer d'**H5N1** hautement pathogène (clade 2.3.4.4b) a été confirmé en élevage dans le département du Nord. Ce nouvel épisode s'est poursuivi jusqu'en juin 2022, et a donné lieu à la plus grande épizootie que la France ait jamais connue, avec 51 détections dans l'avifaune à date du 23 juin 2022²⁷.
- **En 2022**, la France a été l'un des pays les plus touchés d'Europe, avec 269 foyers de volailles, 68 foyers d'oiseaux et 182 foyers dans l'avifaune sauvage. La quasi-totalité des régions françaises ont été

²⁶ Informations tirées de l'audition de l'ANSES

²⁷ Anses (2022) RAPPORT AST de l'Anses relatif à la synthèse des rapports Anses 2021-2022 concernant la crise influenza aviaire hautement pathogène

touchées, particulièrement Bretagne et Pays-de-la-Loire (le Sud-Ouest étant d'avantage touché auparavant). De ce fait, **le niveau de risque avait été relevé de “modéré” à “élevé” le 11 novembre 2022** sur l'ensemble du territoire métropolitain²⁸.



Graphique : Zones à risque particulier (ZRP) et à risque de diffusion (ZRD) de l'IAHP / Source: Ministère de l'Agriculture

L'Influenza aviaire continue à sévir en 2023 dans les élevages français, avec 414 cas depuis le 1er août 2022²⁹, dont plus des trois quarts en région Pays de la Loire dans une zone à risque de diffusion (ZRD) à forte densité de volailles (notamment en Vendée et Maine-et-Loire). Les pertes avoisinent les 1,5 milliards d'euros pour la filière volaille³⁰. Les premiers mois de 2023 ont été marqués par une accalmie (16 nouveaux foyers en élevage entre le 13 février et le 13 mars 2023), mais de nouveaux foyers sont apparus dans plusieurs élevages du Sud-Ouest depuis mai³¹.

Des départements comme la Moselle ou le Bas-Rhin ainsi que la région Ile-de-France ont également fait état début 2023 de dizaines et parfois de centaines d'oiseaux sauvages décédés en lien à l'IAHP³². Les professionnels de la filière avicole et le grand public (promeneurs et chasseurs) doivent ainsi maintenir leur vigilance et être informés des règles de prévention et la vigilance à adopter par rapport à ce risque épidémique.

La mortalité d'une espèce n'est plus représentative de la circulation de l'IAHP ; ainsi la mortalité des canards diminue malgré le maintien de la circulation virale, faisant craindre un éventuel portage asymptomatique. De plus, la transmission virale se propage vers de nouvelles espèces (oies, vautours, bécasseaux, cygnes, mouettes et goélands³³, notamment).

La propagation des virus en France résulte de plusieurs contextes d'introduction différenciés et mal connus. Plusieurs hypothèses peuvent être émises :

- Arrivée d'avifaune sauvage migratrice infectée (notamment selon des mouvements est-ouest en Eurasie) par survol ou partage des points d'eau. Cette hypothèse est plausible du fait des mortalités groupées constatées chez les oiseaux du littoral : goélands, mouettes et sternes, sur les côtes des

²⁸ Legifrance (2022) <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046542255>

²⁹ Informations tirées de l'audition de la DGAL

³⁰ Ministère de l'Agriculture, <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046542255>

³¹ Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. <https://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-la-situation-en-france>

³² Analyse du LNR

³³ EFSA (2023) Grippe aviaire. <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/avian-influenza>

Hauts-de-France puis normandes et bretonnes. Au niveau mondial également, la maladie a avancé selon le rythme des oiseaux migrateurs.

- Circulation de virus IAHP dans des populations d'oiseaux sauvages sédentaires (notamment par l'erratique post-reproduction).
- Diffusion de l'IAHP entre élevages de volailles³⁴ destinées à la consommation ou aux lâchers pour la chasse. Ainsi plus de 20 millions d'oiseaux sont relâchés dans la nature chaque année.
- Echanges entre oiseaux domestiques et sauvages, notamment du fait de la pratique des "canards appelants" utilisés pour les gibiers d'eau : canards d'élevage attachés à la surface d'un plan d'eau pour attirer des canards sauvages, puis ramenés dans leur élevage.
- Nourrissage d'oiseaux sauvages à proximité des habitations, bâtiments ou en nature (notamment mangeoires en hiver chez les particuliers, commensalisme d'espèces sauvages se nourrissant dans les mangeoires destinées aux volailles, comme les moineaux, etc.), phénomène peu étudié et dont l'impact éventuel sur la propagation épidémique doit être clarifié.
- Introductions favorisées par des failles de biosécurité (animaux avec accès extérieur, brèches de biosécurité lors de soins quotidiens) et par la présence d'espèces de volailles très sensibles (palmipèdes présents dans les deux tiers des foyers).
- Conditions climatiques actuelles (baisse de l'ensoleillement en mai, augmentation de l'humidité) favorisant la survie du virus dans l'environnement, et pouvant expliquer le maintien d'une incidence élevée dans la faune sauvage.

C. Risques de transmission chez les mammifères et chez l'homme

1. Evolution / adaptation du virus

Evolution du virus : état actuel des connaissances

Des mutations ponctuelles ou par réassortiment génétique ont causé les grandes pandémies de grippe du 20ème siècle (grippes espagnoles de 1918-1919, asiatique de 1957-1958, de Hong Kong de 1968-1969). Depuis 2003, les virus H5 ont évolué en groupes génétiques différents. A partir de 2014, les influenza H5Nx du lignage (ou groupe génétique) 2.3.4.4 se sont propagés dans les populations d'oiseaux aquatiques sauvages du monde entier (d'abord clade 2.3.4.4a puis clade 2.3.4.4b depuis 2016). Les réassortiments extrêmement nombreux entre différents virus H5Nx (ex : H5N1, H5N6 et H5N8) appartenant au clade 2.3.4.4b attestent de sa capacité évolutive. Depuis 2017, 20 séquences du sous-type 2.3.4.4b associées à des cas de grippe aviaire humaine ont été identifiées³⁵, dont 7 cas H5N8 en Russie en 2020, 5 cas A(H5Nx) au Nigeria et 10 cas A(H5N6) en Chine en 2021.

La capacité de transmission aérienne entre mammifères peut être acquise par les virus A/H5N1 sans réassortiment chez un hôte intermédiaire et donc constituer un réel risque de grippe pandémique humaine³⁶. Ce risque dépend néanmoins des espèces : ainsi il est peu probable qu'un virus A/H5N1 transmissible par voie aérienne entre mammifères émerge chez les poulets³⁷. Le virus A H5N1 depuis 2020, notamment la lignée 2.3.4.4b, est largement répandu dans l'avifaune sauvage et chez les

³⁴Informations tirées de l'audition de l'OFB

³⁵ Haut Conseil de la santé publique (2021) <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1142>

³⁶ Kobasa, D. et al (2023). *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2842567/v1>

³⁷ Richard, M. et al (2017). *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07000-6>

mammifères à l'échelle planétaire (ANSES). En Chine, c'est le clade 2.3.4.4 H5N6 qui domine, en particulier chez les canards domestiques et les "espèces migratrices"³⁸. Ce type de virus hautement pathogène chez les poulets et dans le modèle murin constitue un risque de santé publique important du fait des interactions fréquentes avec les humains.³⁷

Les mutations d'adaptation oiseaux-mammifères sont souvent les mêmes, quel que soit le mammifère. Une mutation zoonotique particulière (PB2-E627K) facilite la transmission du virus aux mammifères. Elle a été retrouvée chez des virus détectés en Estonie, en Finlande et en Suède en 2021³⁹ sur diverses espèces de mammifères (phoques, renards, loutres, putois, lynx et furets), ainsi qu'en Nouvelle-Angleterre en juin 2022⁴⁰, mais pas encore sur les oiseaux sauvages, suggérant une possible transmission par aérosols ou voie aquatique. Une mutation du gène PB2 est également en cause dans l'épidémie d'IAHP survenue chez des visons d'élevage en Espagne en octobre 2022, vraisemblablement à l'origine de la transmission du virus au sein de cette espèce⁴¹.

L'adaptation d'un virus aviaire à l'homme (ou aux mammifères) suppose une évolution importante de la protéine de surface Hémagglutinine, particulièrement au niveau de son site de liaison au récepteur cellulaire (*Receptor Binding Site* ou RBS). En effet, la spécificité d'hôte restrictive d'espèce et la possibilité de transmission entre individus reposent sur l'adéquation entre cette région du RBS et ses récepteurs cellulaires sur les voies respiratoires des individus impliqués dans les chaînes de transmission. Les récepteurs des virus aviaires sont des acides sialiques en conformation α -2,3 (liaison NeuAc- α -(2,3)-Gal), alors que ceux utilisés par les virus humains ou de mammifères sont en conformation α -2,6⁴². Toutefois, l'adaptation des virus aviaires dépendant exclusivement de la conformation α -2,3 à un récepteur α -2,6 peut être obtenue par acquisition de mutations spécifiques du RBS ([220-226] et [154-156] notamment)⁴³ (**Annexe 4**). Des expériences dites de gain de fonction ont montré que 3 mutations portées sur le RBS de l'hémagglutinine H5 modifient le tropisme du virus aviaire en un virus transmissible par voie aérienne chez le furet (modèle d'étude de la transmission aérienne des virus influenza chez les mammifères), notamment lorsqu'elles sont associées aux mutations des gènes de la polymérase (dont E627K ou D701N de la polymérase basique-1), ou d'autres protéines virales (NS, NP, M, PA et PB1-F2). Ces mutations du RBS modifient de façon irréversible le tropisme de ces virus qui perdent alors leur capacité de transmission chez l'oiseau⁴¹. **Cette adaptation des virus aviaires à l'hôte humain dépend donc de plusieurs mutations cumulatives, qui semblent avoir peu de chance de survenir spontanément et simultanément dans le réservoir aviaire.**

Le porc peut jouer le rôle d'hôte intermédiaire du fait de la présence à la surface de ses cellules respiratoires des deux types de récepteurs (α -2,3 et α -2,6), pouvant ainsi faciliter l'acquisition progressive de mutations d'adaptation d'un virus aviaire ayant contaminé dans la durée un élevage porcin. **Le contrôle du risque de grippe aviaire doit donc impérativement intégrer la surveillance des élevages porcins** pouvant être au contact (direct ou indirect) d'oiseaux infectés.

Les mutations d'adaptation modifiant la capacité d'attachement au RBS et permettant donc la transmission aérienne inter-humaine ne sont pas nécessairement identiques d'un virus à l'autre,

³⁸ Li, H. et al (2020). Continuous Reassortment of Clade 2.3.4.4 H5N6 Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses Demonstrating High Risk to Public Health. *Pathogens*, 9(8), 670. <https://doi.org/10.3390/pathogens9080670>

³⁹ ANSES (2022) RAPPORT AST de l'Anses relatif à la synthèse des rapports Anses 2021-2022 concernant la crise influenza aviaire hautement pathogène

⁴⁰ Puryear W. (2022) Outbreak of Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 in New England Seals | bioRxiv

⁴¹ Agüero, M (2023). *Eurosurveillance*, 28(3). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2023.28.3.2300001>

⁴² Richard M et al (2017) *Sci Rep.* ;7(1):7187.

⁴³ Richard M et al (2014) *Future Virol.* 9(5):513-524.

même si le principe d'une modification d'affinité du RBS α -2,3 vers α -2,6 reste indispensable (tableau). **La surveillance des virus aviaires détectés chez les mammifères infectés doit donc systématiquement vérifier l'absence de mutations dans les régions clefs de la bascule d'attachement α -2,3 vers α -2,6.**

L'analyse de risque de transmission suppose de connaître le niveau d'adaptation de ces virus en fonction de l'acquisition d'une ou plusieurs mutations du RBS. Cette connaissance préalable peut être acquise par génétique inverse, testant sur des virus reconstruits in vitro l'impact des différentes mutations sur la bascule d'attachement afin d'en inférer un risque de transmissibilité chez les mammifères, ou par des expériences de transmissibilité en modèle animal.

Cependant la légitimité des travaux de deux équipes internationales (démontrant les mutations capables de rendre un virus H5N1 transmissible par voie aérienne aux mammifères⁴⁴ et susceptible d'induire un risque pandémique), entrant dans le domaine des études dites de **gain de fonction**, a été contestée. La discussion de ce type de travaux, acceptés par des comités d'éthique et financés par des fonds publics, dès le début des années 2000, a suscité de nombreux reproches, conduisant à un Appel international inter-académique sur la Biosécurité en 2005, un *Mémoire of Understanding* international et à la pause temporaire de ce type de travaux sur la grippe. L'hypothèse, encore impossible à démentir formellement, d'une possible fuite du SARS-CoV-2 à partir d'un laboratoire de recherche qui aurait réalisé ce type de travaux sur un précurseur du SARS-CoV-2, ont alimenté la discussion sur la balance bénéfice–risque de ces travaux. Depuis, le débat s'est nourri d'une réflexion dépassant la réaction simple de rejet. En effet, les travaux sur le gain de fonction portent au moins sur 4 sujets différents qui sont : le spectre d'hôte, la transmission, le pouvoir pathogène et l'échappement immunitaire. Ces gains ne sont pas intrinsèquement liés ou interdépendants. Warmbrod et al⁴⁵ proposent de faire évoluer le débat par une approche technique et pragmatique, pesant le pour (meilleure connaissance du risque, anticipation possible de mesures de contrôle), et le contre (risque pour les manipulateurs, risque secondaire de diffusion d'un virus à partir d'un laboratoire). Ce type de travaux nécessite au minimum un niveau de confinement extrême et une autorisation spéciale (de type laboratoires BSL-4) et pourrait être limité à des expériences in vitro.

Mécanismes de circulation d'un hôte à un autre

A ce jour, les mécanismes de circulation d'un hôte à l'autre et le rôle de chaque population au cours du temps et aux échelles géographiques appropriées restent peu connus.

- **Transmission entre oiseaux** : Les anatidés (incluant oies et canards) et laridés (incluant mouettes et goélands) sont les hôtes électifs des virus influenza, dont H5N1, du fait de la présence dans leurs systèmes respiratoires et intestinaux de la liaison NeuAc- α -(2,3)-Gal (α -2,3). Mais le passage à d'autres groupes est possible, par exemple chez les gallinacés ou dans de nouvelles familles comme les sulidés (fous de Bassan). Le passage à d'autres familles (passereaux; ardéidés comme les hérons, cigognes et aigrettes; accipitridés; falconidés, etc.) (**Annexe 2**), nombreuses dans le compartiment sauvage, semble plus anecdotique mais avéré, tout comme la contribution de ces faibles incidences dans la circulation du virus et la mise en contact des compartiments inconnus du système.
- **Transmission aux mammifères** : La transmission chez les animaux se fait soit par contact rapproché entre individus, soit par aérosol et vecteur passif contaminé (aliment, matériel). La pénétration dans l'organisme peut se faire par la voie respiratoire ou digestive. La transmissibilité aux mammifères par

⁴⁴ Herfst S et al. (2012). Science. ,336(6088):1534-41.

Imai M, et al (2012) Nature. 486(7403):420-8.

⁴⁵ Warmbrod KL et al (2021) COVID -19 and the gain of function debates. EMBO reports, 22: e53739.

voie aérienne requiert l'accumulation d'environ 4 à 5 mutations et entraîne elle-même des mutations favorisant la réplication du virus dans ce nouvel environnement (l'adaptation) et la diminuant chez son ancien hôte. **Le passage aux mammifères favorise ainsi la sélection de souches de virus IA possédant une virulence et une capacité de transmission accrues chez ces espèces.**

- **Transmission de l'animal à l'homme** : le virus de la grippe aviaire pénètre dans un organisme humain par voie respiratoire suite à un contact direct avec un animal ou un environnement contaminé. L'arbre respiratoire humain présente uniquement des récepteurs α -2,6, seules certaines cellules des bronchioles et alvéoles pulmonaires portent aussi des récepteurs α -2,3 et α -2,6⁴⁶. L'absence du récepteur α -2,3 de l'arbre respiratoire supérieur explique la faible efficacité du passage à l'homme et la nécessité probable d'une conversion du RBS de l'hémagglutinine permettant un attachement au récepteur α -2,6 pour la génération d'un virus à potentiel pandémique⁴⁷. **Le risque de transmission est ainsi jugé faible, et la transmission ne se fait que sporadiquement par contact étroit avec des volailles ou des oiseaux sauvages infectés vivants comme morts ou avec les milieux contaminés.** Par ailleurs, la transmissibilité de l'IAHP par voie digestive (consommation de viandes de volailles, foie gras et œufs) à l'homme n'a pas été prouvée mais la FAO (Food and Agriculture Organization) recommande de consommer ces produits bien cuits⁴⁸.
- **Transmission interhumaine** : à ce jour, aucune chaîne de transmission interhumaine n'a été décrite avec ce virus, à l'exception des souches H1N1, H2N2, H3N2 responsables des pandémies humaines historiques de 1918, 1957, 1968 et 2009 ; il n'y a ainsi à ce jour pas d'endémisation du virus au sein de la population humaine. Le risque majeur d'une éventuelle épidémie, et à plus forte raison pandémie, dans le compartiment humain, tient à la recombinaison du virus ou à la fixation de mutations de souches "aviaires" préalablement dans une population d'une espèce phylogénétiquement proche de l'homme. La proximité d'oiseaux infectés avec des élevages de porcs (ou d'autres espèces de mammifères) à haute densité pourrait favoriser cette évolution, de même que la répétition de l'introduction chez l'homme du fait de facteurs environnementaux (urbanisation, changement climatique) et l'augmentation continue de l'ampleur des épidémies chez les oiseaux. **Le plus identifié comme le plus élevé semble être le passage chez le porc**, qui, possédant les deux types de récepteurs cellulaires, pourrait être un hôte intermédiaire entre l'oiseau et l'humain, en favorisant la bascule vers l'attachement aux cellules pulmonaires humaines.

Symptomatologie chez l'homme

L'incubation dure généralement 2 à 5 jours (de 1 à 17 jours pour H5N1)⁴⁹. La durée moyenne des symptômes est de 7 à 10 jours, parfois plus longue chez les enfants et les personnes immunodéprimées (plus de 2 semaines), avec divers niveaux de gravité clinique, allant de formes peu symptomatiques à des formes létales. Les symptômes de la grippe aviaire comprennent : fièvre élevée, toux, malaise, courbatures ; voire des douleurs thoraciques, diarrhées, et détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec atteinte neurologique et poly-viscérale, et un délai moyen jusqu'au décès de 8 à 12 jours⁵⁰. L'apparition de résistances a été observée lors de traitements par antiviraux (inhibiteurs de la neuraminidase notamment). Afin de réduire ce risque, le CDC recommande de combiner différentes classes d'antiviraux, en évitant toute association d'inhibiteurs de la neuraminidase avec l'Amantadine⁵¹. La

⁴⁶ Shinya, K., M. Ebina, S et al. (2006) Nature 440:435-436.

⁴⁷ Horimoto, T. Kawaoka, Y (2005) Nat Rev Microbiol 3, 591–600. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1208>

⁴⁸ Recommandations trouvables ici: [Recommandations \(fao.org\)](https://www.fao.org/fr/Recommandations)

⁴⁹ Haut Conseil de la santé publique (2021) [Avis relatif à la prévention de la transmission à l'homme des virus influenza porcins et aviaires \(hcsp.fr\)](https://www.hcsp.fr/avis-relatif-a-la-prevention-de-la-transmission-a-l-homme-des-virus-influenza-porcins-et-aviaires)

⁵⁰ Li YT, et al (2019). Br Med Bull. :81-95. doi: 10.1093/bmb/ldz036.

⁵¹ Mehta K et al (2018). Curr Infect Dis Rep. 2018 Aug 1;20(10):38. doi: 10.1007/s11908-018-0643-8

pharmacopée disponible comporte des inhibiteurs de la Neuraminidase et des inhibiteurs de la Polymérase⁵².

La conduite médicale à tenir face aux suspicions d'infection humaine par des virus influenza aviaries ou porcins a été mise à jour via un travail conjoint de SPF, CNR, LNR, ANSES et HCSP.

2. Facteurs de risque d'introduction et de diffusion des virus IAHP dans les élevages

Les facteurs de risques inhérents aux élevages de volailles sont principalement liés à leur **réceptivité vis-à-vis du virus** et à la **capacité d'excrétion virale**, qui dépendent du tropisme du virus et de la durée d'excrétion pré-clinique.

Les risques liés au type d'élevage sont favorisés par :

- l'accès à l'extérieur
- les manquements aux mesures de biosécurité influençant le risque d'introduction et de diffusion
- la faculté de diffusion aérienne, liée notamment au type de ventilation
- les flux animaux
- les flux humains et de véhicules (notamment les nombreuses interventions humaines dans les élevages de poules pondeuses, de reproducteurs et dans les ventes directes d'animaux vivants et de produits d'origine animale renforçant le risque de transmission)
- la durée de vie des animaux : les populations jeunes, par exemple, dues au turn-over important dans certains élevages, à cause d'un système immunitaire encore peu éprouvé, sont plus sensibles aux virus que les populations plus âgées
- la présence d'espèces de volailles très sensibles à l'IAHP (comme les palmipèdes, présents dans deux tiers des foyers) ainsi que la concentration de volailles sensibles dans un même espace.

Des facteurs de risque d'ordre environnemental et capacitaire peuvent favoriser les introductions primaires⁵³:

- la multiplicité des introductions virales (identifiées par génotypage)
- un niveau de contamination environnementale rendant difficile le contrôle des introductions
- une voie aéroportée facilitée (opérations générant beaucoup de poussières contaminées)
- une saturation des capacités d'euthanasie et d'élimination des cadavres
- des facteurs de transmission à longue distance : présence d'oiseaux sauvages et de mouvements d'animaux.

De plus d'autres facteurs favorisent la diffusion inter-élevages :

- des formes pauci-symptomatiques de l'infection chez des galliformes et les palmipèdes
- la densité des élevages de palmipèdes (Sud-Ouest, Centre-Ouest, Pays de la Loire, Bretagne)
- la grande diversité d'espèces de volailles et de stades de productions sur une même zone, notamment dans les Pays de la Loire
- la transmission lors de transports d'animaux, notamment pour équarrissage (par contamination directe des animaux ou indirecte par le matériel ayant servi au transport, enfouissement des cadavres).

⁵² Kumari R et al (2023) Clin Microbiol Rev. Mar 23;36(1):e0004022. doi: 10.1128/cmr.00040-22.

⁵³ Dont informations transmises par l'ANSES lors de l'audition du X

L'avis de l'ANSES du 30 mars 2023⁵⁴ a hiérarchisé les principaux types d'élevages et espèces avicoles en fonction de ces facteurs de risque d'introduction (tableau ci-dessous) et de diffusion (**Annexe 5**) :

FACTEUR DE RISQUE D'INTRODUCTION	NIVEAUX DE RISQUE		
	Fort	Moyen	Faible
Réceptivité de l'espèce vis-à-vis des virus H5N1 HP actuels	Palmipèdes ⁸ Dindes	Gallus Autres galliformes	
Accès à l'extérieur	Accès parcours extérieur	Claustration sans biosécurité Autre mise à l'abri sans biosécurité ⁷	Claustration avec biosécurité
Flux d'animaux ⁸	Atelier gavage multi salles	PAG Vente directe d'animaux vivants Gavage uni salle	Chairs tout-plein/tout-vide Couvoirs Reproducteurs Pondeuses Poulettes
Flux humains et véhicules	Pondeuses Vente directe	Reproducteurs ⁹ Couvoirs PAG	Chairs ¹⁰ tout-plein/tout-vide
Durée de vie	Pondeuses Reproducteurs ZRP ¹² + ZRD ¹³	Chairs à vie longue ¹¹	Chairs à vie courte
Zone	ZRD en période épidémiologique	ZRP seule ZRD hors période épidémiologique	Reste du territoire
Saisonnalité de production et mouvements migratoires	Automne ¹⁴ Hiver	Printemps ¹⁵	Été

3. Points d'alerte de la situation actuelle : les risques imminents

Plusieurs éléments nouveaux par rapport aux années précédentes sont de nature à accroître le risque pour la santé humaine :

- **Un risque d'endémisation** dû à la continuité de circulation à un haut niveau de portage de l'avifaune sauvage, à la persistance inédite du virus dans l'environnement et à l'homogénéisation du sous-type 2.3.3.4b au niveau mondial. L'endémisation multiplie les possibilités de contamination des oiseaux d'élevage. Le mode de transmission chez les oiseaux captifs est en faveur d'une transmission d'élargissement progressif par déploiement.
- **Des foyers de mortalité importants dans l'avifaune sauvage** sur deux saisons consécutives, en 2021 et 2022 et un haut niveau de détection dans l'avifaune en Europe. Le taux de positivité des prélèvements d'oiseaux morts par l'OFB est passé de 5% en 2016 à 12-15% en 2020 avec une augmentation de la valeur prédictive positive. En 2022, c'étaient 25% des oiseaux collectés qui étaient positifs. **L'influenza semble donc être devenue une cause de mortalité majeure au sein de l'avifaune sauvage.**⁵⁵
- **Des événements de passage de barrière d'espèce dans une diversité croissante de mammifères, et des cas de transmission chez plus de 20 espèces de mammifères** marins et terrestres :
 - En France, à ce jour, 3 cas d'infection de mammifères par les virus IAHP clade 2.3.4.4.b ont été identifiés : chez un ours à collier captif infecté en novembre 2022 dans un parc zoologique ; chez un chat domestique le 20 décembre 2022 près d'une exploitation de canards, sans transmission à l'humain, et chez un renard roux sauvage dans une zone où des mouettes mortes ont été retrouvées en février 2023.
 - Aux Pays-Bas, des contaminations individuelles d'H5N1 ont été détectées à l'automne 2022 chez les renards, loutres et putois, avec des symptômes nerveux et une mortalité importante.

⁵⁴ ANSES (2023) Avis relatif à l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène en France métropolitaine

⁵⁵ Informations tirées de l'audition de l'OFB

- En Espagne, l'H5N1 a été détecté dans une ferme de visons (virus ayant la mutation T271A dans PB2, déjà observée sur les putois et le H1N1pdm2009 chez les porcs), avec une transmission inter-animale de contact avérée ayant conduit à l'abattage préventif de plus de 50 000 animaux. Aucun cas de transmission aux éleveurs n'a été observé sans pouvoir écarter avec certitude la capacité de transmission de ce virus à l'homme.
- En Amérique du Nord, une transmission entre phoques sauvages a été observée, ainsi qu'une transmission à un ourson noir dans le sud de l'Alaska⁵⁶.
- Au Pérou, le H5N1 a franchi la barrière des espèces en infectant les otaries à crinière, causant 3500 pertes, soit plus de 3% de la population d'otaries du pays.

Il faut souligner que si des cas de contaminations de mammifères ont été recensés par le passé⁵⁷, **l'augmentation de la diversité des mammifères touchés est un facteur d'alerte**, dans la mesure où toute sortie du réservoir aviaire pour un autre réservoir accroît le risque pour l'homme. L'augmentation des contaminations entre oiseaux et autres mammifères (en particulier carnivores) résulte en partie du fait que les virus influenza sont hébergés chez des oiseaux sauvages migrant à longue distance et se mélangeant de manière saisonnière dans les couloirs de migration. Toutefois, le virus n'a pas, à ce jour, de mutation permettant une diffusion aérienne pérenne *entre* mammifères d'une même espèce (voir partie B-1). La détection de passages ponctuels du virus des oiseaux aux mammifères n'en demeure pas moins inquiétante, dans la mesure où, plus le virus infecte de mammifères, plus il est susceptible d'acquérir des mutations favorisant son adaptation aux humains et sa capacité à devenir contagieux pour notre espèce.

A noter que les cas de transmission aux mammifères conduisent à la caractérisation complète du génome viral détecté chez cette espèce, avec des échanges étroits avec les CNR et SPF pour déterminer si les changements génomiques observés modifient ou non le risque de transmission.

4. Changements de manifestations cliniques du virus chez les mammifères

Lors des précédentes épizooties, les symptômes, généralement aisément visibles, des formes graves étaient respiratoires, digestifs et nerveux : oiseaux prostrés aux crêtes bleutées, sinus visibles. Plus récemment, un tableau neurologique a été fréquemment observé chez les mammifères sans connaître les ressorts de cette évolution, avec une proportion élevée de mammifères contaminés (renards, mammifères marins) présentant⁵⁸ toutefois, il permet également de détecter les cas plus aisément.

5. Détection de cas humains et potentialité de mutations permettant la transmission interhumaine due au foisonnement génétique des virus influenza

Si l'analyse de risque EFSA/ECDC indique un risque « bas » pour la population et « bas à moyen » pour les travailleurs⁵⁹, **l'OMS a toutefois jugé la situation "préoccupante" à la suite de la mort d'un enfant des suites du H5N1 au Cambodge (cas rapporté le 22 février 2023), appelant tous les pays à une**

⁵⁶ The Associated Press & ABC News (2022) <https://abcnews.go.com/Travel/wireStory/bird-flu-detected-southeast-alaska-black-bear-cub-93586393>

⁵⁷ Kuiken, T. et al (2004). *Science*, 306(5694), 241. <https://doi.org/10.1126/science.1102287>

Rimmelzwaan, G. et al (2006). *American Journal of Pathology*, 168(1), 176- 183. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050466>

Thiry, E. et al (2007). *Veterinary Microbiology*, 122(1- 2), 25- 31. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.12.021>

Leschnick, M. et al(2007). *Emerging Infectious Diseases*, 13(2), 243- 247. <https://doi.org/10.3201/eid1302.060608>

Marschall, J., & Hartmann, K. (2008). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(4), 359-365. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.03.005>

⁵⁸ Forme grave chez la jeune fille équatorienne en contact avec un élevage d'oiseaux contaminé, avec choc septique et atteinte neurologique.

⁵⁹ Adlhoch, C., Fusaro, A et al (2023). *EFSA Journal*, 21(1). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7786>

vigilance accrue. La présence de liens familiaux entre 22 cas détectés au Cambodge est source d'inquiétude car la potentialité d'une transmission interhumaine ne peut être entièrement écartée dans la mesure où les virus influenza sont intrinsèquement évolutifs et ont des mutations particulièrement intenses. Ce foisonnement génétique augmente la probabilité de l'émergence d'une mutation favorable à la transmission vers l'humain.

D. Impact des pratiques d'élevage et du réchauffement climatique sur les risques de contamination

1. Impact des pratiques d'élevage

Si entre 1996 et 2006, le rythme d'avancée de la maladie a suivi le rythme des oiseaux migrateurs le long des couloirs migratoires, les circuits d'élevage sont également à l'origine d'une diffusion des élevages vers le milieu sauvage du fait de l'augmentation de la charge virale dans l'atmosphère de l'environnement proche de l'élevage, atteignant les oiseaux sauvages.

Les pratiques d'élevage en plein air et le plus ouvert possible, ainsi que les grandes concentrations géographiques de lieux d'élevage et de volailles augmentent les risques d'épizootie : une écrasante majorité des volailles élevées le sont dans des élevages intensifs⁶⁰, et sont génétiquement très proches et d'une durée de vie courte empêchant le développement d'une immunité spécifique. Selon l'Anses⁶¹, **les épizooties récurrentes posent la question de la structure des productions et des pratiques d'élevage à un niveau global.** L'ANSES⁶² ré-émet la recommandation de 2017 (Anses, 2017a), de prendre en considération le facteur de densité des élevages dans l'établissement des mesures de prévention des épizooties d'IAHP en lien avec l'avifaune migratrice. En effet, la densité des élevages, la concentration des activités liées à l'élevage dans des zones restreintes, ainsi que l'existence de parcours, même réduits et dont les modalités ne permettent pas une application parfaite des mesures de biosécurité (car favorisant des contacts avec l'avifaune sauvage), sont des facteurs clés de l'émergence d'épizooties d'influenza aviaire.

2. Impact du changement climatique et de la crise de la biodiversité

Selon l'ANSES⁶³ **le réchauffement climatique contribue à modifier les trajectoires migratoires de la faune sauvage.** La contraction des espaces au sein desquels ils peuvent se reposer et la raréfaction des zones humides, favorisent une moindre migration vers le sud et une plus grande densité aux mêmes points de repos, augmentant le risque de contamination. Ce phénomène pourrait participer à l'érosion du caractère saisonnier de la bi-transmission à partir du réservoir de la faune sauvage.

⁶⁰ Une étude menée dans le Doubs (programme Careli), non encore publiée, montre que 72% des 239 élevages inclus et considérés représentatifs de la zone comptent moins de 10 volailles; et seulement 2% des élevages en comptent plus de 100. L'élevage chez les particuliers est largement dominant en nombre d'élevage, mais le nombre de volailles élevées l'est de façon écrasante dans un élevage industriel (84% du total des volailles élevées...).

⁶¹ ANSES (2023) RAST <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO2022AST0098Ra.pdf>

⁶² ANSES (2021). <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-%C3%A0-un-retour-d%E2%80%99exp%C3%A9rience-sur-la-crise-influenza-aviare-hautement-pathog%C3%A8ne>

⁶³ ANSES (2022) AVIS de l'Anses relatif à la réévaluation des critères d'élévation et de diminution du niveau de risque en raison de l'infection de l'avifaune

Certaines espèces ont déjà modifié leurs trajectoires en raison de températures plus chaudes⁶⁴ : ainsi, une vingtaine d'espèces qui passaient l'hiver en Gambie où à Gibraltar restent maintenant 50 à 60 jours de plus en Europe. De plus, la méconnaissance des modifications des migrations en lien avec le changement climatique (espèces, périodes de migrations et ampleur des mouvements) nuit à l'anticipation des risques de contamination. On note par exemple une plus grande précocité (plusieurs semaines) des arrivées de migrants (hirondelle rustique, pigeon ramier...). Par ailleurs, les comptages européens d'oiseaux d'eau montrent que les anatidés nordiques (fuligules morillons, garrots à œil dur) hivernent maintenant plus près de leurs zones de reproduction. Pour d'autres espèces, certaines voies de migration anciennement nord-sud tendent à devenir est-ouest.⁶⁵ De même, le changement climatique avance de plusieurs semaines les périodes de ponte. **Ces changements signifient un bouleversement des comportements jusqu'alors connus dont il est difficile de savoir jusqu'où ils vont impacter ou non les mécanismes de transmission virale.**

Selon l'ANSES⁶⁶, les conditions météorologiques lors de l'épisode 2020-2021 des Landes pourraient avoir aggravé la diffusion virale (en augmentant la persistance du virus dans l'environnement). Les experts de l'OFB vont dans le même sens⁶⁷ expliquant que les fortes chaleurs de 2022 et la raréfaction de leur nourriture pourraient avoir affaibli les systèmes immunitaires des oiseaux, et favorisé les contaminations.

Ces phénomènes risquent de s'amplifier considérablement avec le changement climatique⁶⁸ et la diminution en surface et en qualité des zones de quiétude et de nourrissage des oiseaux.

⁶⁴ KIERAN, L. et al. (2021) *Global Change Biology* vol. 28, p. 375-389. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/gcb.15916>

⁶⁵ Buehler, J. (2021) <https://www.sciencenews.org/article/bird-songbird-migration-east-west-climate-change> (accessed 3.4.23).

Dufour, P., Franceschi, C. et al. (2021). *Current Biology* 31, 5590-5596.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.09.086>

⁶⁶ ANSES (2021). <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-%C3%A0-un-retour-d%E2%80%99exp%C3%A9rience-sur-la-crise-influenza-aviaire-hautement>

⁶⁷ OFB *Influenza aviaire : un épisode singulier*. Drupal. <https://www.ofb.gouv.fr/actualites/influenza-aviaire-un-episode-singulier>

⁶⁸ Carlson, C. J. et al. (2022). *Nature*, 607(7919), 555- 562. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04788-w>

II. MESURES DE PREVENTION ET DE LUTTE CONTRE L'INFLUENZA AVIAIRE HAUTEMENT PATHOGENE

A. Organisation des mesures préventives, de gestion et de surveillance de l'influenza aviaire

Les mesures de lutte contre l'Influenza aviaire visent à prévenir et surveiller sa propagation, à préparer les exploitations en tenant compte de leurs spécificités, à réduire les risques de formations de foyers d'IAHP et de transmission à l'homme. Des protocoles de surveillances existent dans les exploitations de volailles mais aussi pour les animaux sauvages hôtes potentiels du virus.

1. Organisation de la surveillance en France et en Europe

a) Organisation de la surveillance animale

France métropolitaine

Surveillance de la faune sauvage

Le rôle de la faune sauvage dans la propagation des maladies a été officiellement reconnu en 2014⁶⁹ et de nouvelles compétences de surveillance ont été données aux agents de l'OFB et aux directions départementales de protection des populations (DDPP), avec une multiplicité d'acteurs :

- **L'Office français de la biodiversité (OFB)**, seul organisme officiel national, a un rôle d'expertise et d'opérateur de terrain, sans prérogatives en matière de pilotage. L'OFB accompagne la DGAL dans la protection de la population locale et a, lors de la dernière épidémie d'IA, aidé à définir le lieu des fosses d'enfouissement des cadavres de volailles domestiques. Il anime le réseau SAGIR (surveillance des maladies infectieuses des oiseaux et des mammifères sauvages terrestres, voir plus bas).
- **La DGAL** est chargée de la protection des populations locales. Elle établit les zones à risque de diffusion, par exemple les zones à forte densité d'élevage.
- **La plateforme d'épidémiosurveillance animale (ESA)** est chargée de recueillir les données des différentes sources, de les mettre en commun et de publier chaque semaine des cartographies comparées en élevage et en faune sauvage. Elle produit un bulletin hebdomadaire et reprend pour l'Union Européenne un bulletin commun de l'ECDC (European Centre for Disease Prevention)⁷⁰.
- **Les Directions Départementales de Protection des Populations (DDPP)** ont autorité à l'échelle locale notamment sur la chasse.

Deux types de surveillance sont mises en place :

- **Surveillance passive :**

L'objectif est d'abord de suivre la mortalité des espèces ciblées dressée au niveau européen par l'EFSA⁷¹ (liste en **Annexe 3**). Elle est mise en place depuis 1955 par le réseau SAGIR impliquant chasseurs, vétérinaires, ornithologues amateurs et scientifiques. La surveillance porte principalement sur les palmipèdes (oies, canards, cygnes), les gallinacés (poules, poulets, coqs, dindes, pintades), les rapaces, les ardéidés (hérons, cigognes, aigrettes) et les limicoles (échasses, pluviers, bécasses) (**Annexe 2**). Cette surveillance comprend des protocoles d'alertes et de tests sur les animaux de mort

⁶⁹ <https://www.gouvernement.fr/action/la-loi-d-avenir-pour-l-agriculture-l-alimentation-et-la-foret>

⁷⁰ PLATEFORME ESA. <https://www.plateforme-esa.fr/fr/bulletins-hebdomadaires-de-veille-sanitaire-internationale->

⁷¹ Historiquement, elle reposait sur les oiseaux d'eau, puis se sont rajoutés les rapaces, les échassiers ; elle est actualisée régulièrement, comme pour les fous de Bassan en 2022.

inexpliquée, et implique la **surveillance de la mortalité anormale des espèces sauvages** (historiquement sur les chevreuils, canards et sangliers).

Face à l'augmentation mondiale de l'atteinte des mammifères, notamment des espèces carnivores (renards, loutres, visons), **l'OFB collabore depuis 2021 avec l'Anses pour le recueil et l'analyse des cadavres** par un réseau de laboratoires spécialisés et en formant des agents de terrain (phoques morts sur les côtes françaises analysés en 2022⁷²). Des espèces protégées sont rentrées dans ses prérogatives, dans le cadre des maladies réglementées dont l'IAHP. Le SAGIR est désormais financé à 80% par la DGAL. Pour l'influenza aviaire, la collecte est réalisée à 20% par les chasseurs, à 80% par les agents de l'OFB et à 10% par d'autres agents (employés municipaux et des parcs animaliers).

L'OFB est le maître d'ouvrage de cette surveillance en formant les acteurs aux gestes nécessaires, en mobilisant les laboratoires départementaux et récoltant les résultats. Les tests PCR sont effectués par le LNR ou les laboratoires agréés (criblage en H5N1 et PCR de clade) qui envoient les échantillons positifs au LNR pour séquençage. On distingue deux circuits en fonction des résultats :

- négatifs : les résultats sont alors gérés entièrement par l'OFB qui saisit le résultat dans la base de données et le transfère à posteriori à la DGAL et l'EFSA.
- positifs : les résultats sont validés par le LNR qui les transmet à la DGAL ; celle-ci fait rédiger les arrêtés préfectoraux de déclaration d'infection, puis informe tous les autres partenaires du résultat positif, y compris l'OFB. Le réseau SAGIR élabore à partir des résultats positifs une cartographie annuelle de la surveillance de l'avifaune sauvage en métropole.

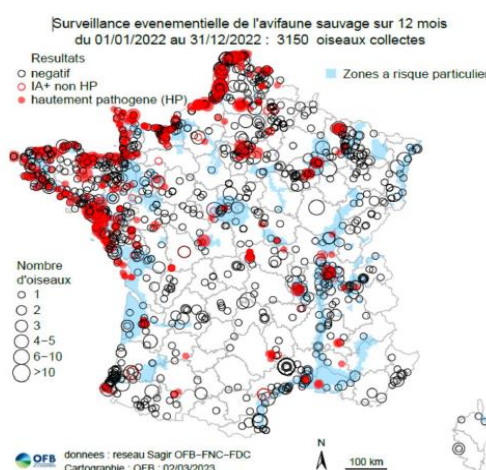


Figure: Exemple de cartographie de la surveillance événementielle de l'IA sur la faune sauvage, 2022 / Source : OFB,⁷³

La surveillance nationale hors temps de crise de la mortalité des oiseaux sauvages porte sur 40 à 100 oiseaux pour atteindre 3150 analyses en 2022 (le programme établi avec la DGAL en prévoyait seulement 1200).

• Surveillance active

Les modalités de surveillance active des oiseaux tirés à la chasse, facilement manipulables, et des canards sentinelles utilisés comme des appelants mis en place dès 2006 ont été abandonnées, aucun cas n'ayant jamais été détecté et ces surveillances étant éthiquement contestables vis à vis du bien-être animal.

⁷² PELAGIS-Le phoque gris d'Étretat <https://www.observatoire-pelagis.cnrs.fr/le-phoque-gris-detretat/>

⁷³ Cartographie tirée du rapport d'information parlementaire : Assemblée nationale. (2023) (M. Philippe Bolo et M. Charles Fournier). https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/rapports/cion-eco/16b1069_rapport-information

La surveillance des canards d'espèce sauvage "captifs" appelants utilisée sur le littoral et certains plans d'eau, attire les oiseaux migrateurs volants et met en contact la sphère domestique et sauvage. Plusieurs cas de canards appelant positifs à l'influenza ont entraîné l'abattage du lot du propriétaire concerné. La communauté scientifique ayant considéré que cette pratique présentait un risque, la réglementation a également évolué pour éviter ces contacts.

La question se pose désormais de faire une surveillance sérologique a posteriori afin de vérifier l'ampleur de la circulation du virus dans ces populations.

La possibilité du passage à une surveillance active dans le cadre de la prévention contre l'IAHP semble compromise par la faiblesse de moyens humains et économiques alloués aux acteurs chargés de la surveillance : celle-ci reste donc passive et focalisée sur les oiseaux (les mammifères sauvages ne sont pas encore surveillés).

- **Surveillance environnementale**

Cette surveillance consiste à analyser les traces du virus présentes dans les excréments d'oiseaux dans l'environnement et non directement sur les animaux. Les sédiments contaminés peuvent en effet garder la trace moléculaire de l'infection jusqu'à 8 semaines. Ce type de surveillance est mis en place autour des élevages. Toutefois, son application à la faune sauvage est limitée par des difficultés méthodologiques, la faible viabilité des traces de virus, le faible niveau d'excrétion de certains oiseaux sauvages, le fort taux de dilution du virus et la faible précocité d'une telle surveillance par rapport aux autres types de surveillance. Des données indicatrices d'une endémisation en faune sauvage pourraient toutefois appeler à développer ce type de surveillance.

Le projet en cours de l'OFB en lien avec l'ANSES est désormais d'utiliser les nouvelles méthodes **d'ADN environnemental** (ADNe) et de *meta-barcoding* pour analyser des prélèvements sur des sites fréquentés par des oiseaux, en recherchant des séquences virales dans les fientes ou dans l'eau afin d'identifier la contamination du lieu et les espèces d'oiseaux qui l'ont fréquenté. Cette technique pourrait permettre un suivi actif sur des sites de rassemblement sans avoir à manipuler les oiseaux, et de répondre à la question de la présence du virus sur les sites analysés.

Globalement, l'organisation de la surveillance de la faune sauvage souffre d'un déficit de connaissances sur les mécanismes de circulation inter-espèces d'hôte et sur le rôle de chaque population dans le temps (saisonnalité, variations interannuelles, etc.) et aux échelles géographiques appropriées (du lieu de stationnement ou d'élevage des oiseaux à l'étendue des parcours migratoires).

Surveillance des animaux d'élevage :

- **Surveillance passive :**

Elle est mise en place à partir des signes cliniques sur les volailles et les oiseaux captifs dans les zoos par les vétérinaires qui font remonter prélèvements et analyses.

- **Surveillance active :**

Organisée par la DGAL et l'ANSES dans les périodes et les zones à risque tels que les élevages de canards, oies et volailles, la surveillance est activée au premier cas identifié, dans un rayon de plusieurs kilomètres autour du foyer, avec des abattages automatiques lorsqu'un cas de H5N1 est détecté.

Territoires ultra-marins

Les territoires ultra-marins, sauf la Guyane, semblent davantage protégés par leur caractère généralement insulaire, mais il existe un risque important du fait notamment des oiseaux importés et

des oiseaux sauvages migrateurs. Les DOM liés au continent américain, peuvent être survolés par des oiseaux migrateurs circulant entre les Amériques du Nord et du Sud pouvant porter le virus.

La réglementation sur la surveillance de l'IAHP dans les DOM est à ce jour peu lisible. L'arrêté du 16 mars 2016 s'applique à tout le territoire national⁷⁴ mais les arrêtés spécifiques, notamment du 8 novembre 2022⁷⁵ déterminant les niveaux de risque en vigueur, excluent les DOM. L'instruction 2021/855 de la DGAL prévoit une surveillance par SAGIR sur l'ensemble du territoire national par niveau de risque, mais les critères de collecte pour analyse demeurent flous pour les DOM en l'absence de niveau de risque attribué par la DGAL. De même, la liste des espèces prioritaires à collecter pour les analyses IA, établie par l'EFSA, ne prend pas les espèces des DOM en compte⁷⁶.

De plus **l'absence de laboratoire agréé dans les DOM** impose un cheminement complexe des prélèvements soit vers des laboratoires agréés de métropole pour rejoindre le courant principal, soit dans un laboratoire de « proximité » d'un pays voisin, 'agréé' par le LNR concerné, soit dans un laboratoire local non agréé, ce qui nécessite au minimum d'envoyer les prélèvements vers un laboratoire agréé/un LNR en cas de résultats positifs. Des discussions sont en cours avec le MASA pour reconnaître (et non agréer) certains laboratoires vétérinaires des TUM, notamment à la Réunion. L'OFB a toutefois régulièrement réalisé depuis 2016 quelques analyses par le canal du réseau SAGIR en cas d'alerte ou de suspicion, et d'une mortalité groupée ou suspecte (par exemple à la Réunion quand il y a eu des cas en 2022), en relation avec les acteurs locaux (OFB, administration vétérinaire, et autres partenaires éventuels, CIRAD pour les analyses, parc national, ...).

b) Organisation de la Surveillance humaine

• Surveillance passive : un renforcement en plusieurs temps depuis 2021

Les organisations internationales (OMS⁷⁷, ECDC..) recommandent actuellement de renforcer la surveillance de l'influenza à l'interface animal-homme. Tous les cas humains de grippe zoonotique doivent être notifiés à l'OMS (Règlement Sanitaire International, 2005). Des éléments techniques ont également été élaborés en ce sens⁷⁸.

En France, la surveillance des gripes zoonotiques a été d'abord limitée à une surveillance passive des cas de grippe aviaire graves et hospitalisés (excluant les formes a- et pauci-symptomatiques), car le risque d'exposition à un virus à potentiel zoonotique avéré sur le territoire national apparaissait faible. Depuis décembre 2021, plusieurs évolutions et renforcements de cette surveillance ont eu lieu. L'avis du HCSP⁷⁹ attribue une part plus importante au risque d'exposition sur le territoire national d'un virus à potentiel zoonotique, et élargit les définitions de cas aux formes sans gravité, tant pour la grippe porcine qu'aviaire, sur la base de retours d'expériences, d'échanges avec les agents, et de formations, initiés par SPF, l'ANSES, et l'OFB notamment.

⁷⁴ Légifrance (2016) Arrêté du 16 mars 2016 relatif aux niveaux du risque épidémiologique 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 - Légifrance (legifrance.gouv.fr)

⁷⁵ Légifrance (2022) Arrêté du 8 novembre 2022 qualifiant le niveau de risque en matière d'influenza aviaire hautement pathogène - Légifrance (legifrance.gouv.fr)

⁷⁶ Adlhoch C. et al (2022) Avian influenza overview June – September 2022 (archives-ouvertes.fr)

⁷⁷ OMS (2022) *H5N1 clade 2.3.4.4b risk assessment* Assessment of risk associated with recent influenza A(H5N1) clade 2.3.4.4b viruses (who.int)

⁷⁸ ECDC (2022) Testing and detection of zoonotic influenza virus infections in humans in the EU/EEA, and occupational safety and health measures for those exposed at work (europa.eu)

⁷⁹ HCSP (2021) Avis relatif à la prévention de la transmission à l'Homme des virus influenza porcins et aviaires Avis relatif à la prévention de la transmission à l'homme des virus influenza porcins et aviaires (hscsp.fr)

En janvier 2023, SPF et la DGAL ont diffusé une plaquette d'information aux professionnels en élevage exposés à l'IAHP. Une surveillance clinique et virologique des suspicions de grippe zoonotique a également été mise en place par le réseau Sentinelles (médecine de ville), renforçant ainsi le dispositif de surveillance passive. En février et mars 2023, le protocole SAGA a été rédigé, les modalités de surveillance entre la DGS/DGAL/ANSES/CNR/Pelagis/Coreb/ANRS MIE ont également été clarifiées.

A ce jour, le dispositif de surveillance passive des cas de grippe zoonotique symptomatiques se base sur l'algorithme décisionnel ci-dessous. La surveillance est basée uniquement sur les personnes exposées au risque⁸⁰ ainsi que sur les symptômes. Si ces deux conditions cumulatives sont réunies, un test RT-PCR ciblant la grippe saisonnière avec sous-typage et test Covid-19 est réalisé. Lors de toute suspicion de cas de grippe zoonotique, le clinicien doit contacter l'ARS qui doit classer conjointement le cas avec SPF et, si besoin, l'appui d'un infectiologue référent. L'ARS envoie alors le prélèvement au Centre National de Référence des virus à infections respiratoires (CNR).

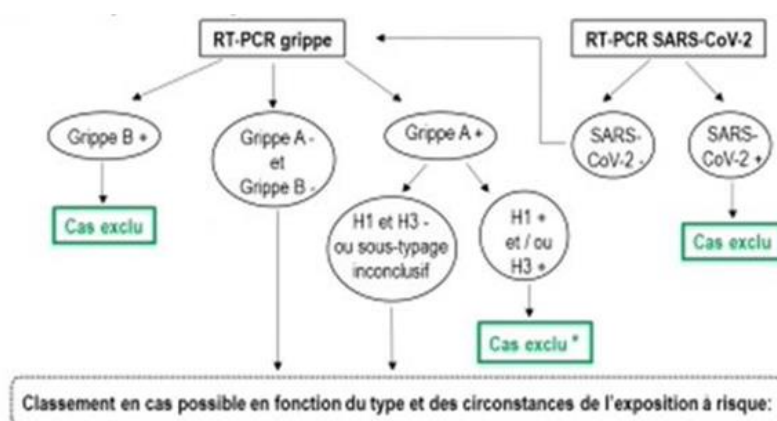


Figure : Algorithme décisionnel devant toute personne présentant une infection respiratoire aiguë et rapportant une exposition à risque⁸¹

- **Surveillance active des professionnels exposés à l'IAHP : protocole SAGA**

A ce jour, le risque de zoonoses et d'infection humaine ne fait l'objet que d'une surveillance passive et non d'une surveillance active, le dépistage des cas ne reposant que sur une recherche ciblée devant des cas suspects ou une situation d'exposition avérée. Il n'existe pas de surveillance spécifique ni des agents de l'OFB ni des travailleurs agricoles.

Le protocole SAGA est en cours d'élaboration par SPF, le CNR, LNR et l'ANSES : la surveillance active part d'un foyer au sein d'un élevage et cible d'abord les personnes exposées (éleveurs, intervenants et vétérinaires)⁸². Afin de réaliser, chez ces personnes exposées, des tests RT-PCR à J2 de la dernière exposition à risque, différentes alternatives pourraient être proposées : auto-prélèvements, infirmier dédié ou prélèvements fait sous la responsabilité du vétérinaire, assortis d'un questionnaire épidémiologique. Des réflexions sont aussi en cours pour élargir cette capacité diagnostique à d'autres laboratoires (notamment de ville). En cas de test positif, un 2e test serait effectué à J5 suivi de 2

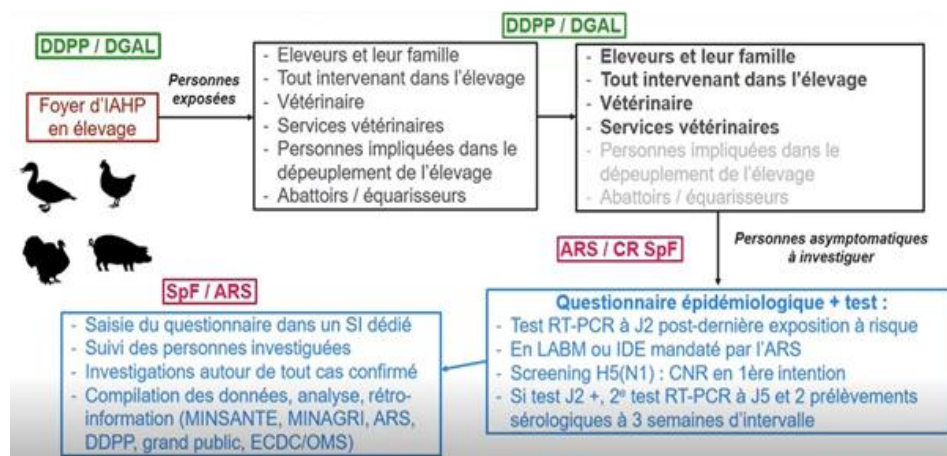
⁸⁰ Oiseaux domestiques vivants ou morts / oiseaux sauvages malades ou morts/ porcs ou sangliers vivants ou morts/ mammifères sauvages (terrestres ou marins) malades ou morts/ un environnement contaminé (air, litière, déjections...)/ un cas humain confirmé / un prélèvement ou du matériel biologique contaminé

⁸¹ Figure transmises par SPF lors de l'audition

⁸² Les personnes impliquées dans le dépeuplement ou dans les abattoirs / équarisseurs sont difficilement identifiables et peuvent avoir été au contact de plusieurs foyers et ne sont donc pas directement incluses dans cette surveillance.

analyses sérologiques à 3 semaines d'intervalle. Ces informations sont par la suite saisies par SPF, et les personnes analysées sont suivies (voir protocole SPF).

L'objectif est de mener les investigations autour de tout cas confirmé, de compiler ces données et de faire une rétro-information (MINSANTE, MINAGRI, ARS, DDPP, grand public, ECDC/OMS).



Graphique : surveillance active : projet de protocole SAGA⁸³

Ce protocole suggère la surveillance de plusieurs centaines à plusieurs milliers de personnes au vu du nombre de foyers récemment survenus en France (1500 en 2021-2022, 300 en 2022-23), **requiert des moyens humains et financiers considérables**, et serait prévu en deux temps :

- le projet pilote ciblant d'abord les régions les plus touchées (BRE, PDL, NAQ, OCC) pour 3 mois.
- un bilan multipartenaire dressé à l'issue du projet pilote afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité d'une telle surveillance, de définir les circuits et les acteurs les plus adaptés, et d'estimer les moyens humains et financiers nécessaires.

Cette recherche d'événements rares impose une surveillance humaine et une capacité de détection assez fines, dans la mesure où tous les cas humains ne sont pas symptomatiques.

c) Organisation de la Surveillance à l'échelle Européenne et Internationale

• Surveillance animale

La loi européenne de santé animale de 2021 fixe les critères de prévention et surveillance des maladies transmissibles chez les animaux et impose une "obligation de déclaration, de surveillance, de prévention, de certification"⁸⁴. L'EFSA produit un rapport de surveillance trimestriel et un tableau interactif actualisé⁸⁵ des informations sur les foyers d'IAHP chez les volailles, oiseaux sauvages et captifs en Europe.

Certains pays européens ont une stratégie avancée témoignant d'une plus grande organisation dans la surveillance du virus. Ainsi aux Pays-Bas, un programme de surveillance active spécifique de l'influenza aviaire existe depuis l'épidémie d'IAHP H7N7 de 2003: l'Institut Wageningen Bioveterinary Research (WBVR)⁸⁶ est chargé de contrôler régulièrement les anticorps dans la faune sauvage et domestique afin d'alerter précocement en cas de propagation du virus.

⁸³ Graphique transmis par SpF

⁸⁴ Direction régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt Occitanie, *Liste des maladies des volailles*06 - LSA : les maladies des volailles - DRAAF Occitanie (agriculture.gouv.fr)

⁸⁵ EFSA HPAI dashboard. <http://hpaifsa.eur.eu>

⁸⁶ WUR Avian influenza (bird flu) <https://www.wur.nl/en/research-results/research-institutes/bioveterinary-research/animal-diseases/virology/avian-influenza-bird-flu-and-avian-flu-1.htm>

- **Surveillance humaine**

L'ECDC coordonne le Réseau Européen de Surveillance de la grippe (EISN) combinant des données virologiques et épidémiologiques hebdomadaires de grippe⁸⁷, appuyé par le réseau international de surveillance de la grippe de l'OMS⁸⁸. En période de crise, le partage d'information est crucial, notamment en déposant rapidement sur les bases de données internationales (type GISAID) les séquences des virus détectés tant dans les faunes animales que chez l'homme. Ce dépôt doit se faire en temps réel, et suppose une capacité de réalisation et d'analyse de nombreuses séquences. Cette participation à la veille virologique suppose également un soutien des laboratoires tant pour la production des séquences (techniciens) que leur analyse (bio-informaticiens et biologistes).

2. Mesures de prévention et de gestion en cas de foyer aviaire

a) Mesures de biosécurité : le cadre réglementaire

Les mesures de biosécurité orientent les activités de soin en s'appuyant sur une logique normative avec une opposition vivant/virus.⁸⁹ Et ont été mises en place ou renforcées pour :

- **les opérateurs et professionnels liés aux animaux** : arrêté "biosécurité" du 8 février 2019, l'arrêté du 29 septembre 2016⁹⁰ et l'arrêté du 29 septembre 2021⁹¹.
- **les responsables d'un parc zoologique, d'un élevage pédagogique ou d'une animalerie** : arrêté du 29 septembre 2021⁹⁰.
- **les transporteurs** : arrêté du 14 mars 2018⁹².
- **les détenteurs d'oiseaux à titre privé à des fins non commerciales** : Recommandations du MASA⁹³.

Des dépliants sur la biosécurité en élevage et le transport des volailles sont disponibles sur les sites de l'ITAVI (Institut Technique de l'Aviculture)⁹⁴ et du MASA. L'ANSES⁹⁵ a défini en décembre 2022 une nouvelle échelle d'évaluation des risques d'infection pour deux contextes : l'arrivée d'avifaune sauvage migratrice infectée sur le territoire national, et la circulation de virus IAHP dans des populations d'oiseaux sauvages « autochtones », comportant quatre niveaux de risques. Elle propose des mesures générales de biosécurité pour chaque niveau de risque, en particulier, au niveau 4, la mise en place d'un cloisonnement géographique de toutes les activités liées à l'élevage avicole.

Le plan "France 2030" vise à passer davantage par des mesures incitatives que coercitives pour améliorer la biosécurité.

⁸⁷ European Influenza Surveillance Network (EISN). (2017). <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eisn>

⁸⁸ Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). (2023). <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system>

⁸⁹ Keck F. (2012) *Réseaux*, vol. 171, no. 1, pp. 19-44. Nourrir les virus | Cairn.info

⁹⁰ Legifrance (2016), Arrêté du 8 février 2016 relatif aux mesures de biosécurité applicables dans les exploitations de volailles et d'autres oiseaux captifs dans le cadre de la prévention contre l'influenza aviaire - Légifrance ([legifrance.gouv.fr](https://www.legifrance.gouv.fr))

⁹¹ Legifrance (2021) 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 - Légifrance ([legifrance.gouv.fr](https://www.legifrance.gouv.fr))

⁹² Legifrance (2018) Arrêté du 14 mars 2018 relatif aux mesures de prévention de la propagation des maladies animales via le transport par véhicules routiers d'oiseaux vivants - Légifrance ([legifrance.gouv.fr](https://www.legifrance.gouv.fr))

⁹³ MASA. <https://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-mesures-mettre-en-place-par-les-petits-detenteurs-oiseaux>

⁹⁴ ITAVI, Arbre de décision Toutes les fiches relatives aux mesures de biosécurité IA (itavi.asso.fr)

⁹⁵ ANSES (2022) <https://www.anses.fr/fr/content/avis-2022-sa-0138>

b) Mesures préventives, actuellement en vigueur

Ces mesures visant à éviter le risque de transmission à l'humain face à la circulation intense chez les oiseaux domestiques et sauvages, à l'impact sur l'élevage et aux contaminations chez les mammifères, impliquent :

- *confinement* des animaux d'élevage en intérieur (limites en termes de bien-être animal et pour les éleveurs dont l'élevage en plein air est un label de qualité)
- *abattages préventifs* dans les fermes ayant des animaux sensibles à l'H5N1.
- *nettoyage* et autres mesures de biosécurité (souvent circonvenues par négligence ou accident).
- *port d'équipements de protection individuelle* (EPI) requis pour les personnes exposées lors de la gestion des foyers, de collecte d'animaux morts.

c) Mesures de gestion des cas, actuellement en vigueur

En cas de foyer dans un élevage, la DDPP met en place une série de 4 mesures :

- *abattage* sur place de tous les oiseaux et destruction des cadavres et des produits de l'exploitation ou de la basse-cour, avec compensations financières pour les éleveurs.
- *nettoyage* et désinfection de l'exploitation ou de la basse-cour suivis d'un vide sanitaire de 21 jours.
- *zones de protection* (3 km autour des foyers) *et de surveillance* (10 km autour des foyers) avec limitations de mouvement et surveillance des autres élevages.
- *enquête épidémiologique* pour identifier des éventuels liens avec d'autres élevages.

Depuis le 10 novembre 2022, des mesures de gestion sont également applicables sur tout le territoire national pour les professionnels et les particuliers détenteurs de volailles :

- *mise en place d'une zone réglementée supplémentaire* de 10 à 20 km autour des foyers en ZRD (zones à risques de diffusion, c'est à dire où il y a une forte densité d'élevage)
- *allongement des vides sanitaires*
- *mise en place d'une zone tampon large de 50km en ZRD* afin d'abaisser la densité dans la ZRD à moyen terme (interdisant les mises en place de palmipèdes et dindes et imposant un allongement des vides sanitaires pour les poulets et poules pondeuses).
- *dépeuplement préventif* du site stratégique pour protéger la filière reproductrice.

Des mesures et bonnes pratiques ont également été mises en place pour tous les détenteurs professionnels et particuliers dans les territoires particulièrement touchés. Des bonnes pratiques s'appliquent également aux particuliers découvrant un oiseau mort qui sont incités à noter le lieu de découverte, effectuer un signalement à l'OFB départemental ou à la fédération des chasseurs et changer de vêtements si la personne se rend par la suite dans un élevage de volailles.

d) Freins à la mise en place des mesures de biosécurité

Les mesures de biosécurité, relancées de façon continue avec notamment des mesures de réduction de l'utilisation des antibiotiques, sont globalement bien comprises et perçues par les éleveurs, qu'il s'agisse de la grippe aviaire ou non. Toutefois, différents facteurs influencent l'observance et le niveau d'application des mesures de biosécurité contre la grippe aviaire.

- *niveau dans la filière* : mesures davantage suivies en amont de l'élevage (la sélection) qu'en aval.

- *taille de l'élevage* : mesures plus facilement appliquées par les élevages industriels que par les élevages en circuit court, indépendants ou de petits effectifs, bien que la composition des premiers les rende plus vulnérables en cas d'entrée du virus⁹⁶.
- *accès plein air*, complexifiant l'implémentation des mesures
- *certaines pratiques de production* (déplacement des canards gras) pouvant démultiplier le risque de transmission.
- *sensibilité des animaux à la maladie* : l'incitation à mettre en place les mesures étant d'autant plus élevée, que les animaux sont sensibles.
- *saisonnalité de la production* : les mesures sont plus facilement mises en œuvre en cas de grande saisonnalité, la réduction de densité et la mise en place de vides globaux étant réalisées en période de "creux" (contrairement à la filière de canard maigre). Toutefois, l'endémisation de la grippe aviaire réduit l'importance de ce facteur de la saisonnalité.

Ainsi, les récits des crises autour des mesures de biosécurité révèlent des antagonismes entre gros et petits élevages / élevages industriels et paysans, chacun imputant la responsabilité de la crise à l'autre; un antagonisme similaire existe entre les filières intégrées et les éleveurs indépendants⁹⁷.

Globalement, les freins à la mise en œuvre des mesures de biosécurité sont liés à une incompatibilité avec le modèle de production, au rapport aux normes des éleveurs indépendants⁹⁸, au sentiment de "gâchis" engendrés par les nécessités de claustration et d'abattage (en particulier préventif), ainsi qu'à l'absence d'incitation économique assez forte.

Ces mesures impliquent un investissement économique conséquent, justifié pour les éleveurs si un retour peut être escompté en termes de réduction de la maladie ou d'utilisation d'antibiotiques. De plus, ces mesures tendent à être désincitatives dans la mesure où les éleveurs peuvent être touchés lors d'une vague épizootique malgré des mesures préventives mises en place⁹⁹.

De même, des difficultés existent pour la gestion des cadavres et le stockage des animaux morts. En effet, les abattoirs ne peuvent abattre que dans la limite de leurs capacités d'équarrissage, insuffisantes en situation de crise. Dans de tels contextes, l'enfouissement, non-optimal, devient la seule solution pour les éleveurs (parfois plusieurs tonnes d'animaux morts sur plus de 10 jours (sous réserve d'approbation de la DGAL). De plus, le gazage réalisé par des prestataires ou par les services vétérinaires dépendant de la DDPP à l'extérieur du site, est inadapté en contexte de crise car il nécessite le transport des animaux en caisse, créant des risques supplémentaires de diffusion. Enfin, l'observance des mesures de biosécurité est limitée pour le transport, en raison d'un faible encadrement des équipes d'intervention, ainsi que pour l'euthanasie.

Face à ces freins, il convient de souligner le rôle essentiel de ITAVI dans la production d'outils, feuilles de route, fiches techniques et documents de référence pour renforcer la compréhension et l'acceptabilité des mesures de biosécurité. ITAVI met également en place des outils d'évaluation des mesures de biosécurité (validé par la DGAL).

⁹⁶ Keck, Frédéric (2022) « Quelle gouvernance pour les crises sanitaires d'origine animale ? », *Raison présente*, vol. 223-224, no. 3-4, pp. 61-70. [Quelle gouvernance pour les crises sanitaires d'origine animale ? | Cairn.info](https://www.cairn.info/)

⁹⁷ Informations transmises par l'ENSV lors de l'audition du 22 mai 2023

⁹⁸ Informations transmises par l'ENSV lors de l'audition du 23 mai 2023

⁹⁹ Informations transmises lors de l'audition ENVT

e) *Conséquences économiques, sociales et psychologiques et de bien-être au travail des mesures de sécurité pour les éleveurs*

Le constat de freins aux mesures de biosécurité renforce la nécessité de conduire des travaux de recherche en sciences humaines et sociales autour de la grippe aviaire et de l'acceptabilité de ces mesures par les éleveurs, condition sine qua non du succès de telles mesures. De même, il est essentiel évaluer l'ampleur des difficultés économiques et psychologiques engendrées par les mesures de biosécurité.

Une enquête récente auprès des éleveurs de Vendée sur leur vécu pendant la crise de 2022 et leur perception des mesures de contrôle mises en place entre février et mai¹⁰⁰ a montré que **les éleveurs peuvent traverser des états psychologiques variés lors d'épizooties, allant de la sidération devant l'ampleur des foyers à l'isolement, au sentiment d'inactivité lors des vides sanitaires, en passant par le stress et le dépit lors de la mise à mort des animaux**. Les éleveurs tendent également à avoir le sentiment d'un **excès de précaution devant certaines mesures de contrôle, parfois perçues comme "absurdes"**.

Les difficultés économiques des éleveurs tendent à entretenir voire renforcer la détresse psychologique lors des épizooties et face aux mesures de biosécurité associées. Selon le rapport parlementaire des députés P Bolo et C Fournier¹⁰¹, en 2022, l'abattage dans plus de 5000 élevages en France **représente plus d'un milliard d'euros de pertes économiques sur l'ensemble de la filière**. Ces difficultés économiques des éleveurs sont plus intenses au cours des dernières années où l'épizootie s'est endémisée alors qu'auparavant, les éleveurs avaient des périodes de "creux" pendant lesquelles ils pouvaient relancer la production. Désormais, ces périodes de reprise et de retour à la normale s'effacent de plus en plus.

A la crise de la santé animale, initialement territorialisée puis structurelle, a-territoriale et permanente depuis 2015, s'est ainsi ajoutée une crise économique de grande ampleur au sein de la filière. Au-delà des mesures d'abattage, certaines mesures de biosécurité comme l'interdiction de l'élevage en plein air et le confinement obligatoire des volailles augmentent les coûts de production, ce surcoût se rajoutant à la perte initiale des éleveurs. Ces normes, mal adaptées aux élevages indépendants, pourraient provoquer à terme la disparition des circuits courts de la filière et mettent à mal le modèle d'élevage français composé d'une grande diversité d'élevages. Aujourd'hui, plus d'un poulet sur deux consommés en France est d'ores et déjà importé, posant la question de la souveraineté alimentaire de la France. A ces difficultés économiques se rajoutent les difficultés climatiques provoquant une importante baisse des rendements.

Au-delà de l'impact économique des dépeuplements, des retards dans les indemnisations de l'Etat, (parfois versées jusqu'à un an après la contamination des élevages) sont soulignés par certains éleveurs dans l'enquête réalisée en Vendée⁹⁹ et rapportés au COVARs par les Chambres d'agriculture des Landes et de Vendée.

Des problématiques professionnelles et de bien-être au travail entourent également les crises et les mesures de biosécurité. Les salariés travaillant en lien avec les élevages, les agents de chambres d'agriculture, des services vétérinaires ou tout autre personne au contact des animaux, vient en permanence avec la crainte de contracter le virus mais également de subir une énième mise en activité partielle (moins bien indemnisée en cas de grippe aviaire, répondant au droit général, que dans le cadre de la crise Covid-19). Leur lassitude pourrait à terme conduire à un nombre important de

¹⁰⁰ F Keck (2022), Rapport sur la perception des mesures de contrôle de la grippe aviaire par les éleveurs de la région de Challans (Vendée)

¹⁰¹ Assemblée nationale. (2023). (M. Philippe Bolo et M. Charles Fournier). https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/rapports/cion-eco/l16b1069_rapport-information

réorientations qui pèseraient sur toute la filière¹⁰². De plus, certaines mesures de biosécurité, notamment le nettoyage des toits, peuvent conduire à une mise en danger des salariés.

La pratique du dépeuplement, souvent justifiée par des raisons économico-sanitaires et concernant des animaux sains, pose également la question du sens au travail et fragilise les équipes, augmente les risques professionnels, avec une sur-mobilisation des agents et un risque de transmission. De véritables problématiques éthiques existent également, avec notamment le rejet important des mesures de dépeuplement des animaux de compagnie ou d'ornement¹⁰³.

Une forte **solidarité** existe entre éleveurs, face à ces difficultés, et des dispositifs d'accompagnement ont été mis en place par certains organismes. La MSA (Mutualité Sociale Agricole) propose des dispositifs d'assistance à travers un numéro d'appel d'urgence, des appels proactifs aux éleveurs touchés permettant un accompagnement, ou une adresse internet permettant aux éleveurs de déclarer leurs difficultés. Certaines communes prennent également des initiatives pour apporter leur aide aux éleveurs (sous la forme, par exemple, d'un prêt). Les services sociaux de la filière sont également impliqués pour identifier les dispositifs additionnels auxquels les éleveurs peuvent prétendre.

Enfin, il faut souligner **la faible mobilisation, voir le désintérêt manifeste des institutions de recherche pour ces enjeux** face à l'ampleur des conséquences socioéconomiques et psychosociales des épizooties aviaires. Une rapide revue de la littérature montre en effet que la production de connaissances scientifiques sur le sujet a connu, en France et en Europe, un pic lors des premières épizooties de 2006-2007 puis de manière moindre durant la période 2008-2012, avant de quasiment disparaître. Cette dynamique semble illustrer le phénomène de **“panique publique”** décrit le psychologue G Loewenstein, définie comme une explosion soudaine d'inquiétude dans une société vis à vis d'un problème sanitaire - généralement déconnectée de changement dans les risques sous-jacents - suivie d'un effondrement tout aussi soudain de cette même inquiétude.¹⁰⁴

f) Bien-être animal et dépeuplement : vide juridique autour de l'anesthésie

Des freins légaux et vides juridiques freinent la pratique du dépeuplement sur le plan technique et impactent négativement le bien-être animal lors de la mise à mort. Actuellement, une seule société est autorisée à l'échelle nationale à effectuer des opérations de dépeuplement par Gaz CO₂. La loi ne permet pas d'utiliser certains anesthésiques tels que l'alphachloralose, en l'absence d'AMM pour une voie orale (l'alphachloralose étant inscrite comme substance active biocide). Ainsi, le manque de moyens peut conduire à une mise à mort selon des modalités interdites, tel que l'étouffement des animaux sous une bâche ou l'arrêt de la ventilation.

3. Vaccination

La vaccination constitue un important levier pour limiter la diffusion de l'IAHP, en complément des mesures de biosécurité, de prévention, de surveillance et de contrôle, et contribue à améliorer la résilience des filières volailles. Si d'importantes mesures de biosécurité ont été mises en place depuis 2015, elles n'ont pas suffi à faire face aux nombres accrus de foyers, ce qui déplace aujourd'hui le cadrage de la lutte contre l'IAHP vers un renforcement de la vaccination.

¹⁰² Eléments transmis par Mme Marie-Hélène CAZAUBON, Présidente de la Chambre d'agriculture des Landes, et Eric COUTAND, Vice-Président de la Chambre d'agriculture de Vendée lors de l'audition du 25 mai 2023.

¹⁰³ Informations transmises par l'ENSV lors de l'audition du 23/05/2023

¹⁰⁴ Loewenstein, G. F., Weber, E. Uet al (2001). Risk as feelings. *Psychological bulletin*, 127(2), 267.

La stratégie vaccinale a un double objectif : protéger les filières avicoles et limiter les diffusions massives, afin de participer au contrôle des épizooties dévastatrices. Une stratégie de vaccination va être finalisée en juin et devrait permettre de vacciner en préventif les élevages commerciaux de canards pour l'automne 2023¹⁰⁵.

a) Les enjeux et défis de la vaccination contre la grippe aviaire

Les défis de la vaccination préventive chez les volailles

La vaccination des volailles les plus réceptives et sensibles a pour objectif de réduire l'excrétion virale pour ralentir la transmission, mais également de réduire le risque statistique de mutation du virus, limiter le nombre de personnes exposées et ainsi maîtriser le risque pour la santé humaine.

La vaccination des volailles domestiques, déjà pratiquée contre d'autres pathogènes et très attendue par les éleveurs pour lutter contre l'IAHP, présente à ce jour de multiples défis liés à :

- 1) la diversité des espèces, rendant complexe la création d'un vaccin unique efficace chez toutes les espèces aviaires. Ainsi, certains vaccins recombinants vectorisés sont utilisables chez les galliformes mais non chez les palmipèdes.
- 2) la diversité virale, avec de multiples sous-types et lignées génétiques IAHP variées.
- 3) les difficultés, liées aux virus IAHP, de production de la majorité des vaccins existants par incubation en œuf embryonné. La virulence impose des modifications virales pour une multiplication sur œuf, conduisant à un processus long, impossible à mettre en œuvre à l'échelle nécessaire en cas d'urgence. Ces difficultés pourraient être résolues par les nouvelles technologies vaccinales.
- 4) la rapidité des mutations, empêchant la création de stocks de vaccins d'une année sur l'autre.
- 5) Les risques de circulation virale à bas bruit si la vaccination n'est pas effectuée correctement ou si la valence vaccinale n'est pas bien adaptée au virus circulant, augmentant le risque de mutations et de propagation aux humains¹⁰⁶.
- 6) la nécessité de maintenir une surveillance dans les troupeaux vaccinés, afin de vérifier l'efficacité du vaccin fonctionne et l'absence de constitution d'un réservoir. Ici la notion de DIVA doit être intégrée au développement vaccinal.
- 7) la conciliation entre vaccination des volailles et maintien des labels en milieu avicole.
- 8) les possibles oppositions à la vaccination des animaux propres à la consommation, réactivant les oppositions déjà présentes en vaccination humaine¹⁰⁷, bien que les élevages de volailles soient déjà vaccinés contre plusieurs pathogènes. Ceci implique un travail de sensibilisation du public en amont.

Il faut noter que toute décision d'utiliser la vaccination doit inclure une stratégie de sortie, c'est-à-dire les conditions à respecter pour arrêter la vaccination.

Les défis de la vaccination humaine en cas de grippe pandémique

La question du délai de disponibilité des vaccins est un point clé en cas de grippe pandémique et doit être anticipée. En effet, en cas de pandémie, des délais de 4 à 6 mois pourraient être nécessaires avant

¹⁰⁵MASA (2023). <https://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-marc-fesneau-reaffirme-sa-mobilisation-aux-cotes-des-filières-avicoles>

¹⁰⁶ Stokstad E. (2023) Science, <https://www.science.org/content/article/wrestling-bird-flu-europe-considers-once-taboo-vaccines>

¹⁰⁷ Vialles, Noëlie (2022) *Cahiers d'anthropologie sociale*. 8, 1, 47-55. [Inquiétudes alimentaires. De la vache folle au poulet grippé | Cairn.info](#)

de réaliser les premières injections (décision de l'OMS de déclarer l'état de pandémie, annonce de la souche virémique, transmission aux laboratoires, production (3 mois), acheminement).

De plus, la vaccination contre la grippe zoonotique impose 2 injections et l'immunité n'est acquise qu'après la 2^e injection. Il est théoriquement possible de démarrer le schéma vaccinal par un vaccin imparfaitement adapté au virus circulant à condition que le second vaccin soit parfaitement adapté. Ainsi, à titre exploratoire, il convient d'identifier dès à présent dans le monde les fabricants disposant encore de vaccins avec des souches anciennes afin de mettre en place une vaccination hétérologue en anneaux autour d'un foyer. Une démarche est en cours au niveau européen pour envisager un achat groupé d'un stock de vaccins pré-pandémiques (EWRS de mai 2023 du Portugal). A noter qu'il est impossible de réaliser des stocks stratégiques avant délivrance de l'autorisation européenne¹⁰⁸. D'autres questions portent sur l'acceptabilité de la vaccination.

b) Recommandations vaccinales en vigueur en France

Vaccination animale

En France, seul le vaccin adjuvanté inactivé Nobilis[®] Influenza H5N2, qui vise l'espèce Gallus Gallus, dispose d'une AMM et est utilisé depuis 2006 sur les oiseaux dans les parcs zoologiques en cas d'impossibilité de les mettre à l'abri. Plusieurs demandes d'autorisation pour une utilisation chez les palmipèdes et/ou les galliformes sont en cours d'évaluation par l'ANMV.

La vaccination des volailles d'élevage contre l'IAHP était jusqu'alors interdite aux pays de l'Union Européenne, sauf dérogation portant sur des espèces d'oiseaux protégés détenues dans des parcs zoologiques. Le 20 février 2023, la Commission européenne (2023/361)¹⁰⁹ a rendu possible la vaccination pour la prévention et la lutte contre certaines maladies, dont l'IAHP, selon les conditions épidémiologiques des états membres. Cela permet la mise en place de la stratégie vaccinale souhaitée par la France (voir plus bas) prévue à l'automne 2023¹¹⁰ si toutes les conditions sont réunies¹¹¹, soit : confirmation de l'efficacité vaccinale des vaccins candidats, autorisation (AMM ou ATU), validation par le ministère de la stratégie vaccinale et des conditions de son déploiement, confirmation de la capacité des acteurs de l'industrie pharmaceutique à produire le(s) vaccin(s)...

La stratégie vaccinale française est basée notamment sur l'évaluation par l'ANSES¹¹² des différents scénarios. L'avis du 30 mars 2023¹¹³ de l'ANSES élabore une stratégie vaccinale devant permettre d'arrêter l'abattage préventif des canards lors de foyers de plus de 3 cas. Dans une zone vaccinée, il sera possible de n'abattre que l'élevage touché. Cela permettra notamment de recueillir l'adhésion des éleveurs à la vaccination.

L'OMSA considère que la vaccination des volailles doit être recommandée dans des conditions spécifiques mais ne doit pas être considérée comme une solution durable pour contrôler l'influenza aviaire. Elle doit reposer sur une analyse de risques aux niveaux national et régional et tenir compte du contexte international, des éventuelles conséquences des foyers en cours et de la capacité des

¹⁰⁸ Information transmise par la DGS

¹⁰⁹ Eur-Lex (2023) Règlement délégué (UE) 2023/361 de la Commission du 28 novembre 2022 complétant le règlement (UE) 2016/429 du Parlement européen et du Conseil. [EUR-Lex - 32023R0361 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2023/361/20230223/eng)

¹¹⁰ D'autres pays européens envisagent plutôt une vaccination en 2024 par peur de ne pas convaincre leurs partenaires commerciaux. L'hétérogénéité des stratégies de prévention vaccinale pourrait créer une compétition sur le marché.

¹¹¹ Eléments transmis par la DGAL lors de l'audition du 23 mars 2023

¹¹² ANSES (2022) <https://www.anses.fr/fr/content/avis-2022-sa-0139>

¹¹³ ANSES (2023) <https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2022SA0165.pdf>

services vétérinaires à conduire une campagne vaccinale efficace ; de fait, malgré ses avantages, la vaccination pourrait conduire à limiter l'expression clinique des infections et compromettre la surveillance des souches en circulation. L'objectif global de la vaccination est de contribuer à contrôler la maladie jusqu'à ce que le virus puisse être éliminé par d'autres méthodes.

Vaccination humaine (grippe saisonnière)

Aucune vaccination avec des vaccins « pré-pandémiques » n'est actuellement proposée, qu'il s'agisse de personnels exposés à un risque potentiel, ou de population générale.

La seule stratégie de vaccination humaine contre la grippe aviaire repose sur la vaccination contre la **grippe saisonnière, recommandée chez les professionnels exposés aux virus porcins et aviaires** (éleveurs, vétérinaires, techniciens) (Avis de l'ANSES et de la HAS¹¹⁴). Cette recommandation, auparavant limitée aux personnels exposés aux virus porcins, a une double finalité :

- réduire le risque de transmission des virus de la grippe saisonnière humaine aux animaux d'élevage (porcs notamment).
- limiter le risque de co-infection virus humains et aviaires favorisant le réassortiment entre les deux virus susceptibles de conduire à l'émergence de nouvelles souches virales à potentiel pandémique,
- sans constituer une mesure de protection individuelle des personnes exposées contre les virus zoonotiques porcins ou aviaires.

c) Stratégies vaccinales contre l'IAHP en cours d'implémentation en Europe et en France

Des stratégies en cours d'élaboration, tant à l'échelle européenne que française, devraient être mises en œuvre à l'automne 2023.

Stratégie Européenne :

Sous la présidence française de l'UE, le Conseil a adopté le 24 mai 2022 des mesures relatives à la vaccination contre l'IAHP en complément des mesures de prévention et contrôle. Les 27 ministres de l'Agriculture en ont validé les conclusions et invité la commission et les Etats membres à intensifier l'élaboration de stratégies de vaccination contre l'IAHP, notamment via des expérimentations vaccinales. Ainsi, la France a mis en place en mai 2023 dans 4 départements du sud-ouest une expérimentation dont l'efficacité est testée sur les canards mulards¹¹⁵ avec deux candidats vaccins à l'étude¹¹⁶, sous l'égide de la DGAL, l'ENVt, l'Anses, les professionnels et fabricants (aucun canard vacciné contre H5 dans la chaîne alimentaire). Les résultats préliminaires sont très encourageants. D'autres pays européens expérimentent des vaccins contre l'IAHP : les Pays-Bas sur les poulets, la Hongrie sur les oies, l'Italie sur les dindes et la République Tchèque sur les oies.

De plus, les chefs des services vétérinaires européens (CVO) ont convenu le 15 juin 2022 à Paris d'une feuille de route pour rendre opérationnelles les conclusions du Conseil auprès des pays tiers.

« Plan d'action vaccination » français :

¹¹⁴ Ministère de la Santé et de la Prévention (2023) <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

¹¹⁵ Hybride Pékin x Barbarie pour la production de foie gras, élevé en plein air 4 à 12 semaines, clé des épizooties en France depuis 2015

¹¹⁶ Vaccins de type ARNm ou sous-unitaire (CEVA et Boehringer Ingelheim), antigènes adaptés à la lignée Gs/Gd, dossiers d'enregistrement déposés auprès de l'ANMV

Le plan d'action du MASA vise à rendre opérationnelle la vaccination des volailles à l'automne 2023 si toutes les conditions sont réunies¹¹⁷. La gouvernance nationale de ce plan repose sur deux instances :

- stratégique : le comité de pilotage (Copil) chargé de définir et développer une stratégie vaccinale contre l'IAHP rassemble les administrations et établissements publics impliqués (ANSES, ANMV, ENVT) et les interprofessions du secteur avicole. Il est présidé par la DGAL.
- opérationnelle : le Comité de suivi (Cosui), réuni de manière hebdomadaire et dont le rôle est de mettre en œuvre les actions prioritaires par le comité de pilotage. Le premier copil du 17 janvier 2023 a établi un calendrier en plusieurs étapes (**Annexe 6**).

c) Vaccins en cours de développement

Différents types de vaccins contre l'influenza aviaire existent ou sont en cours de développement et jouent un rôle différent sur l'impact sanitaire de la maladie selon qu'ils soient saisonniers, zoonotiques, de préparation ou pandémiques (**Annexe 8**).

Vaccins anti-influenza aviaires:

1) marqués DIVA : Ces « vaccins marqueurs » induisent une réponse immunitaire permettant de différencier les animaux vaccinés des animaux infectés par un test sérologique. Ils nécessitent un suivi et une surveillance individuelle. Dans cette stratégie, seule une partie des animaux est vaccinée, les données de séronégativité étant basées sur les animaux non vaccinés, selon un nouveau paradigme dans la manière de penser la gestion du risque IAHP.

2) à base d'ARNm : des vaccins à ARNm sont développés notamment par une firme française. Un projet de vaccin ARNm intranasal bivalent (H5N1 / H7N9) est en cours à l'Access to advanced Health Institute¹¹⁸. Les résultats semblent prometteurs : l'injection d'ARNm issu des 20 sous-types A et B ont protégé les souris et furets contre plusieurs souches¹¹⁹. Toutefois, un tel vaccin sera disponible au plus tôt en 2025, ce qui implique de continuer à miser sur les modèles traditionnels.

3) à base de protéines Ha recombinantes comportant des épitopes de différents clades circulants

Vaccins influenza pandémie humains

Les vaccins pandémiques, quel que soit leur système de production, nécessiteront deux injections. Leur composition diffère de celle destinée à l'animal : les vaccins vétérinaires peuvent intégrer des épitopes de différents clades alors que les vaccins humains doivent être les plus proches possible des souches en circulation, au moins pour la seconde dose. Néanmoins, une coopération entre ces développements vétérinaire et humain est nécessaire.

Les modèles de vaccins pandémiques humains traditionnels sont fragmentés, inactivés et développés à partir d'œufs ou de culture cellulaire. Un vaccin de préparation pandémique, produit sur œuf, inactivé¹²⁰ et associé à l'adjuvant AS03 est indiqué lors d'une situation pandémique reconnue officiellement. L'adjuvant AS03 permet d'augmenter le niveau de réponse immune à dose antigénique plus faible, et d'induire une immunité croisée inter-clade (un vaccin anti-Clade 1 H5N1 induit une immunité anti-Clade 2)¹²¹. Des essais cliniques sur d'autres sous-types d'influenza ont ainsi montré des

¹¹⁷ MASA (2022) <https://agriculture.gouv.fr/telecharger/134234>

¹¹⁸ Benadof, C. (2023). The Access to Advanced Health Institute. <https://www.aahi.org/press-release/the-access-to-advanced-health-institute-announces-9-9m-award-to-develop-a-nasal-spray-influenza-rna-vaccine-through-phase-1-clinical-trials/>

¹¹⁹ Arevalo, C. P. et al (2022). *Science*, 378(6622), 899-904. <https://doi.org/10.1126/science.abm0271>

¹²⁰ egg-based inactivated, split A/H5N1 influenza type A virus/VietNam/1194/2004 like strain used (NIBRG-14)

¹²¹ Leroux-Roels I, et al. (2007) *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61297-5

résultats intéressants pour H7N1 (immunité croisée¹²²), H7N9 (immunogénicité augmentée¹²³), H9N2 (forte immunogénicité des rappels après 9 jours, persistant pendant au moins 12 mois¹²⁴). Cependant lors de la pandémie H1N1 de 2009-2010, les vaccins à base d'adjuvant AS03 ont été associés à des cas exceptionnels de narcolepsie¹²⁵ sur des terrains génétiques particuliers, bien qu'aucun lien de causalité n'ait été démontré avec l'adjuvant. Une revue détaillée des données de pharmacovigilance a montré la bonne tolérance de ce vaccin¹²⁶. Un accord avec HERA, soutenant la préparation pandémique au sein de l'UE, inclut la réservation de la future production et la mise à disposition de 85 millions de doses ; parmi les 12 états membres y participant, la France supervisera la mise à disposition au sein de chaque état en cas de pandémie d'influenza déclarée par l'OMS.

D'autres vaccins sont en cours de développement, utilisant des procédés de production plus courts et plus industrialisés, permettant une production à plus grande échelle, et sont en cours d'évaluation. Ces vaccins sont centrés sur l'Hémagglutinine A (voire la Neuraminidase), et sont à base de :

- protéine recombinante, produite par culture cellulaire, utilisant notamment un adjuvant très classique, le MF59, également utilisé durant la pandémie H1N1.
- ARNm, produits par synthèse chimique : plusieurs projets sont en cours de développement (voir l'Avis du COVARS sur le futur des vaccins à ARNm), notamment de phase 2 pour les vaccins H7N9 et H5N1. Toutefois, de tels vaccins ne seraient disponibles qu'en 2025.

Il n'existe pas de vaccin actuellement disponible pour prévenir l'infection par le virus H5N1 de manière spécifique pour une vaccination saisonnière humaine. Des vaccins enregistrés (dont PANBLOK, CELVAPAN, et ADJUPANRIX) ne sont pas adaptés à une utilisation à grande échelle¹²⁷.

4. Traitements anti-viraux

a) Inhibiteurs de la neuraminidase

Plusieurs inhibiteurs de la Neuraminidase sont disponibles en cas de grippe légère à modérée dans les 2 premiers jours des symptômes (Oseltamivir (Tamiflu®), Zanamivir (Relenza®) et peramivir (Rapivab®). Au-delà de 2 jours, seul l'Oseltamivir est recommandé¹²⁸ et initié dès que possible en cas d'hospitalisation pour grippe aviaire grave. A noter que les inhibiteurs de la neuraminidase ne doivent pas être associés entre eux.

D'autres inhibiteurs de la neuraminidase sont en cours de développement, dont le Laninamivir (CS-8958) à visée curative voire prophylactique, actuellement en phase III d'essai clinique¹²⁹ et déjà approuvé depuis 2010 au Japon. Une seule dose curative de Laninamivir a une efficacité comparable voire supérieure à l'administration répétée des précédents chez la souris et le furet ; de plus, le

¹²² Madan, A. et al (2017). *Vaccine*, 35(15), 1865–1872. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.057>

¹²³ Jackson L.A. et al (2015) *JAMA* ; 314:237–246. [PubMed]

¹²⁴ Madan, A. et al (2017) *Vaccine*, 35(35), 4621- 4628. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.013>

¹²⁵ Barker, C. I. S., & Snape, M. D. (2014) *Lancet Infectious Diseases*, 14(3), 227- 238. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70238-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70238-x)
Ahmed, S. H. et al (2015). *Science Translational Medicine*, 7(294). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2354>

¹²⁶ Cohet C. et al, (2019) *Vaccine*. ;37(23):3006-3021. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.04.048

¹²⁷ Ministère de la Santé et de la Prévention (2023) <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

¹²⁸ CDC (2022) <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/healthprofessionals.htm>

¹²⁹ F Hayden (2009) *Clinical Infectious Diseases*, vol. 48, n° Supplement 1,, S3-13 <https://doi.org/10.1086/591851>

Laninamivir est efficace in vivo chez des souris infectées par du A(H1N1) résistant à l'Oseltamivir ainsi que chez des souris infectées par du A(H5N1).¹³⁰

b) Autres antiviraux

- **Le favipiravir (Avigan®)**, un inhibiteur de la polymérase, bénéficie d'une AMM au Japon depuis 2014 où il est indiqué en cas d'épidémie de grippe en cas d'inefficacité des autres antiviraux. Des modèles animaux ont montré une efficacité chez les souris infectées par A(H5N1) hautement pathogène, sensible ou résistant à l'Oseltamivir.¹³¹ En France, le HCSP recommande son utilisation dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (ATU) pour les formes graves résistant aux inhibiteurs de neuraminidase¹³².
- **Le Baloxavir Marboxyl (Xofluza®, Roche)** est un inhibiteur de l'endonucléase ciblant une région hautement conservée similaire à travers les divers virus influenza¹³³. Il est approuvé pour le traitement de la grippe non compliquée dans plus de 70 pays et commercialisé dans 37, dont 6 dans l'UE¹³⁴ (Belgique, Lituanie, Lettonie, Luxembourg, Autriche, Bulgarie) et au Royaume-Uni, mais n'est pas encore disponible en France. Il est indiqué à partir de l'âge de 1 an dans le traitement de la grippe non compliquée et en prophylaxie post-exposition. Les rapports de pharmacovigilance basés sur plus de 8 millions de patients indiquent un bon profil de tolérance et un rapport bénéfice/risque pour le Baloxavir identiques à ceux observés en essai clinique de phase 3. Ceux-ci¹³⁵ indiquent une supériorité du Baloxavir sur l'Oseltamivir chez les adultes et adolescents (notamment dans la réduction du titre viral et la tolérance). En prophylaxie post-exposition, le Baloxavir réduit le risque d'influenza de 86% en comparaison au placebo. Des modélisations suggèrent enfin que cet antiviral peut réduire la transmission d'influenza, le nombre de cas secondaires et maintenir le R0 à un niveau acceptable¹³⁶. Il présente également l'avantage de requérir une seule prise orale, permettant lors des pandémies, de faciliter l'acceptation, la constitution de stocks, et sa prise pour les personnes vulnérables, notamment les personnes âgées et résidents des EHPAD.

Le Baloxavir pourrait ainsi jouer un rôle important dans la préparation pandémique pour la grippe aviaire non saisonnière et permettrait de traiter précocement un foyer d'une zone circonscrite au début de l'apparition des cas, avant le déploiement de la stratégie vaccinale, dans le cadre d'une ATU.¹³⁷ Des stocks devraient être prévus dès que les conditions réglementaires le permettent, et ce produit devrait entrer dans la pharmacopée hors temps de crise afin de développer l'expérience de sa prescription et des éventuels effets secondaires.

¹³⁰ Kubo, S., et al (2010). *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(3), 1256–1264. <https://doi.org/10.1128/AAC.01311-09>
Kiso, M. et al (2010). *PLOS Pathogens*, 6(2), e1000786. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000786>

¹³¹ Sidwell, R. W. et al (2007). *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(3), 845–851. <https://doi.org/10.1128/AAC.01051-06>

Kiso, M. et al (2010). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(2), 882–887. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909603107>

¹³² Haut Conseil de la santé publique (2021) Avis relatif à la prévention de la transmission à l'homme des virus influenza porcins et aviaires (hcsp.fr)

¹³³ Davis, A.M. et al. (2014) *Virology* 11, 167. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-167>

Eisfeld, A. J. et al (2015). *Nature reviews. Microbiology*, 13(1), 28–41. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3367>

Holmes, E. C. et al (2021). *Clinical microbiology reviews*, 34(2), e00224-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00224-20>

Von Itzstein M. (2007). *Nature reviews. Drug discovery*, 6(12), 967–974. <https://doi.org/10.1038/nrd2400>

¹³⁴ Autorisation commerciale délivrée pour l'Union Européenne le 7 janvier 2021

¹³⁵ Baker, J. et al. (2020). *The Pediatric infectious disease journal*, 39(8), 700–705. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002747> ; Hayden, F. G. et al (2018). *Med*, 379(10), 913–923. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1716197> ; Ikematsu, H. et al (2020). *The New England Journal of Medicine*, 383(4), 309–320. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915341> ; Ison, M. G. et al (2020). *The Lancet. Infectious diseases*, 20(10), 1204–1214. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30004-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30004-9) ; Roche data on file 2021

¹³⁶ Baker, J. et al (2020). *The Pediatric infectious disease journal*, 39(8), 700–705. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002747> ; Ison, M. G., et al (2020). *The Lancet. Infectious diseases*, 20(10), 1204–1214. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30004-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30004-9) ; Uehara. ECCMID 2019

¹³⁷ Audition de la firme Roche du 27 avril 2023

c) Autres traitements

Des immunomodulateurs capables de diminuer l'inflammation et la sévérité des formes graves, tels que des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 et des agonistes des récepteurs PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), ont augmenté la survie dans des modèles de souris infectées par A(H5N1) ou A(H2N2)¹³⁸. Différents autres traitements sont en cours d'évaluation en phase préclinique sur H7N9 et H5N1, dont le pamidronate, un anticorps anti-C5a, des cellules stromales mésenchymateuses, interféron, et les anticorps polyclonaux¹³⁹.

B. Anticipation du risque IAHP : Plans d'action contre l'influenza aviaire et programmes de recherche en cours

1. Plans d'action et feuilles de route

a) Plan d'action contre l'influenza aviaire

En 2022, une large concertation des professionnels de la filière avicole autour du MASA a donné lieu à la mise en place d'un plan d'action avec 41 actions collectives, complétant la feuille de route et le plan d'action de 2021¹⁴⁰. Ce plan d'action est centré sur plusieurs objectifs :

- **détection précoce** (révision des critères d'alerte, traçabilité des lots, transfert en cours de la méthode de détection directe du clade 2.3.4.4b par le LNR vers des laboratoires agréés, matrices environnementales de surveillance)
- **plans de biosécurité et d'urgence dans chaque élevage**¹⁴¹ (audits standardisés et guides de bonnes pratiques)
- **étude avec les professionnels et partenaires européens des possibles options vaccinales**
- **organisation d'urgence redéfinie**
- **travail avec les fédérations de chasse** (pour limiter les activités de chasse aux oiseaux durant les périodes à risque)
- **schéma de compensation financière revisité** (dispositifs d'indemnisation pour les éleveurs conditionnés à la mise en place de mesure de biosécurité)
- **travail sur l'organisation de la production** en transformant les modes d'organisation (densités d'élevage, sites stratégiques, cycle de production annuel...)

b) Plan "pandémie" interministériel (SGDSN)

Le plan interministériel concernant la grippe pandémique datant de 2011 sera prochainement actualisé dans un plan plus générique "Pandémie" par le SGDSN, permettant une vision de la gestion globale du risque pandémique. Il repose sur 4 axes : stabiliser le cadre législatif et réglementaire adapté au besoin aigu, renforcer le dispositif ORSAN (organisation sanitaire en fonction de chaque risque (épidémie et biologique, chimique, climatique, etc.), actualiser les plans de crise des opérateurs de

¹³⁸ Boltz, D. A. et al (2010). *Drugs*, 70(11), 1349–1362. <https://doi.org/10.2165/11537960-000000000-00000>

¹³⁹ Bal, C. et al (2015). *The Lancet. Infectious diseases*, 15(3), 285–292. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71072-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71072-2)

¹⁴⁰ MASA. <https://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-un-plan-daction-ambitieux-pour-gerer-la-sortie-de-crise-et-redonner-des>

¹⁴¹ France 2030-Plan d'investissement, disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/files/files/2021/France-2030.pdf>

soins et renforcer les moyens de la plateforme nationale d'urgence. Le plan est déclenché lorsqu'un événement émergent comporte un impact sur trois des secteurs cumulatifs suivants : sanitaire, économique et social.

2. Programmes de recherche sur l'influenza aviaire

Au niveau international, l'OMS a mis en place le *Global Influenza Strategy Program* (2019-2030), dont les objectifs principaux sont de construire des outils pour une évaluation actualisée des risques, documenter les caractéristiques des risques du virus, identifier des lacunes de connaissances et faciliter le partage d'informations.

Il existe un réseau mondial d'expertise des gripes animales, l'OFFLU (réseau mondial conjoint de l'Organisation mondiale de la santé animale et de la FAO) auquel des laboratoires nationaux transmettent des données sur la circulation des virus de l'influenza aviaire. En France, c'est le Laboratoire de l'ANSES qui transmet des données sur la circulation des souches de virus de l'influenza aviaire, dans le cadre de l'OFFLU.

Des programmes de recherche ont été lancés.

- Le programme de financements européens Horizon Europe¹⁴² a investi jusqu'en 2022 environ 10 millions d'euros sur des projets de recherche multidimensionnels en lien avec l'influenza aviaire (Delta-Flu¹⁴³, DIGDEEP¹⁴⁴ et SIRCAH¹⁴⁵). Horizon Europe finance des appels à projet sur **l'amélioration de la préparation sociale à une réponse à l'urgence sanitaire** (6 Millions d'euros¹⁴⁶), ou sur le **bien-être et la santé animale, visant à faciliter la coopération des acteurs de la surveillance et du contrôle de la santé animale**¹⁴⁷. Il faut aussi citer le programme ERA-NET ICRAD finançant le programme de recherche de **tests point of care** POC4AIV
- En France :
 - Les **PEPR PREZODE et MIE de France 2030** comportent un **volet Grippe zoonotique**.
 - Le **GDR Resaflu**¹⁴⁸ qui regroupe l'ensemble des équipes de recherche sur la Grippe a des projets de recherche spécifiques sur les virus influenza responsables de la grippe chez l'homme et l'animal.
 - **L'ANSES** mène actuellement une étude évaluant l'intérêt de la vaccination des canards par deux candidats vaccins dans un cadre strictement expérimental, dans des conditions proches du terrain et en conditions protégées, dont les premiers résultats viennent d'être publiés¹⁴⁹.

¹⁴² Horizon Europe (2023) Research and innovation. https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en

¹⁴³ Horizon 2020 (2022) Delta-Flu <https://cordis.europa.eu/project/id/727922>

¹⁴⁴ Horizon 2020 (2022) Digdeep <https://cordis.europa.eu/project/id/842621>

¹⁴⁵ Horizon 2020 (2022) Sircah <https://cordis.europa.eu/project/id/727494>

¹⁴⁶ HORIZON-CL3-2023-DRS-01-01 (2023) Funding & tenders (europa.eu)

¹⁴⁷ HORIZON-CL6-2023-FARM2FORK-01-2 (2023) <https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/opportunities/topic-details/horizon-cl6-2023-farm2fork-01-2>

¹⁴⁸ Pour plus d'informations : <https://gdr.resaflu.cnrs.fr/>

¹⁴⁹ <https://agriculture.gouv.fr/experimentation-de-vaccination-des-canards-mulards-en-elevage-contre-un-virus-iahp> et <https://agriculture.gouv.fr/experimentation-de-vaccination-des-canards->

ANNEXES

Annexe 1. Recommandations des autorités sanitaires françaises et européennes

Institution	Avis	Résumé
<i>France</i>		
ANSES	Bilan IAHP 2022, Rapport d'appui scientifique et technique ¹⁵⁰	<p>-Détection : nécessité d'améliorer à court terme la surveillance événementielle et la surveillance programmée en élevage, et de produire à long terme un test de détection simple et rapide d'infection à l'IAHP qui fonctionne même en l'absence de signes cliniques.</p> <p>-Biosécurité: Recommandation du recensement des élevages dans lesquels des failles dans l'application des mesures de biosécurité ont été constatées, et de l'élaboration pour les éleveurs d'une formation adaptée à leur situation d'élevage, qui permette à long terme aux éleveurs et de s'approprier les principes de la biosécurité. Ce dispositif pourrait être complété par le développement d'un cahier des charges adapté à chaque système de production, en matière de biosécurité.</p> <p>-Prévention : repenser les outils de dépeuplement des foyers et d'élimination des cadavres, en envisageant la solution du compostage de ces derniers.</p> <p>-Organisation des productions : Recommande que les filières s'organisent « en temps de paix » pour définir quelles opérations pourraient être déléguées aux des éleveurs, et dessinent un schéma de réorganisation permettant de mettre en place un cloisonnement géographique des activités aviaire. Réduction des densités d'élevage et le nombre de lots de canards par élevage en période à risque.</p>
	Avis de l'Anses relatif à la réévaluation des critères d'élévation et de diminution du niveau de risque en raison de l'infection de l'avifaune par un virus influenza aviaire hautement pathogène, 10 novembre 2022 ¹⁵¹	Prévention : Les parcours des volailles en plein air doivent être réduit, à distance des plans d'eau, et les volailles sorties en début d'après-midi. Des expérimentations sur ces pratiques doivent être mise en place pour évaluer le risque d'introduction de l'IAHP en élevage.
	Avis de l'Anses relatif à l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène	Vaccination : Vacciner en priorité les élevages de sélection de Gallus gallus situés en ZRD (zones à risque de diffusion) et éventuellement en ZRP (zones à risque particulier). Elle recommande également que la stratégie vaccinale s'intéresse à des galliformes autres que Gallus gallus, et que des

¹⁵⁰ ANSES (2022) Rapport d'appui scientifique et technique <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO2022AST0098Ra.pdf>

¹⁵¹ ANSES (2022) Avis relatif à la réévaluation des critères d'élévation et de diminution du niveau de risque en raison de l'infection de l'avifaune par un virus influenza aviaire hautement pathogène <https://www.anses.fr/fr/content/avis-2022-sa-0138>

	chez les galliformes, 27 octobre 2022	expérimentations soient développées pour étudier l'efficacité des vaccins chez les dindes (<i>Meleagris gallopavo</i>).
HCSP	Avis relatif à la prévention de la transmission à l'homme des virus influenza porcins et aviaires, 14 janvier 2022	Gestion : Conduite à tenir en cas de risque d'expositions à des porcs, volailles ou oiseaux atteints sur le territoire national ainsi qu'en cas d'épizootie due à un virus influenza porcine ou aviaire avec un risque établi ou potentiel de transmission à l'homme. Prévention, surveillance : modalités et l'organisation des instances d'alerte, sur l'importance des mesures de protection et d'hygiène des personnes exposées à des animaux à risque, des professionnels de santé, et de la population générale ; et de la surveillance des populations exposées.
HAS	Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière, évaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité, juin 2022 ¹⁵²	Recommandations de vaccination pour les professionnels exposés aux virus influenza porcins et aviaires.
SPF	Grippe aviaire Santé publique France (santepubliquefrance.fr)	Gestion : conduite à tenir en cas de suspicion de grippe aviaire chez un individu : signalement du cas à l'ARS, prélèvement respiratoire envoyé au Centre National de Référence des virus des infections respiratoires par l'ARS, identification et suivi des personnes- contacts et co-exposées.
Europe et international		
OMSA	Influenza aviaire et faune sauvage Gestion des risques pour les personnes travaillant avec des oiseaux sauvages, 09/22 ¹⁵³	Conseils et recommandations sur les mesures à prendre pour les personnes qui manipulent des oiseaux sauvages
	Terrestrial animal health code, chapter 10.4, infection with IAHV viruses, mis à jour en 2021 ¹⁵⁴	Définit les standards internationaux de vaccination contre l'influenza aviaire
FAO	Preparing for IAHV, manual, 2009 ¹⁵⁵	Plan de préparation à une pandémie d'influenza aviaire détaillé à destination des autorités nationales qui suit le plan de 2005 de l'OMS ¹⁵⁶ portant sur le même sujet.
	Recommandations (fao.org)	La FAO fait des recommandations générales pour les personnes en contact avec des oiseaux à risque, notamment en termes d'hygiène et de signalement ; et recommande aux autorités nationales d'intensifier la surveillance chez les volailles et oiseaux morts, de collaborer avec des associations de chasseurs pour

¹⁵² HAS (2022) Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière [Avis HAS](#)

¹⁵³ WOA (2022) Influenza aviaire et faune sauvage, Gestion des risques pour les personnes travaillant avec des oiseaux sauvages <https://www.woah.org/app/uploads/2022/09/avian-influenza-fr.pdf>

¹⁵⁴ WOA (2021) Terrestrial animal health code https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/?id=169&L=1&htmlfile=chapitre_avian_influenza_viruses.htm

¹⁵⁵ FAO (2009) Preparing for highly pathogenic Influenza [Preparing for Highly Pathogenic Avian Influenza \(fao.org\)](#)

¹⁵⁶ OMS (2005) Comment faire face à la menace d'une pandémie de grippe aviaire http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69104/WHO_CDS_CSR_GIP_2005.8_fre.pdf;jsessionid=A5B28D154E571287177836F308312899?sequence=1

		tester les oiseaux chassés, et de mener des campagnes de sensibilisation au risque vers les populations concernées
EFSA	Active wild bird surveillance of avian influenza viruses, a report, 22 décembre 2022 ¹⁵⁷	L'EFSA recommande fortement la mise en place d'une surveillance active des pathogènes HPAI à échelle européenne, avec des nœuds de surveillance sélectionnés qui qui incorporent un suivi ornithologique et virologique.
ECDC	Oseltamivir Prophylaxis Following Suspected Exposure of Humans to Highly Pathogenic Avian Influenza (europa.eu)	L'ECDC a fait des recommandations spécifiques sur les traitements à utiliser en cas d'exposition à la grippe aviaire, conseillant l'Oseltamivir Prophylaxis.

Annexe 2: Classification des espèces et taxons d'oiseaux mentionnées dans l'avis

Ordre	Caractéristiques et nombre d'espèces dans le monde	Exemple de familles	Exemples de taxons de bas niveau présents en France
Passeriformes (Passereaux)	Plus de 5000 espèces, oiseaux de petite taille, présents dans virtuellement tous les milieux continentaux	Alaudidés, Corvidés, Turdidés, Sturnidés, Muscicapidés, Sylvidés, Oriolidés	Canaris, serins, pinsons, corbeaux, corneilles, pies, moineaux, merles, grives, étourneaux
Columbiformes	Environ 320 espèces	Columbidés	Pigeons, tourterelles
Ciconiiformes	Environ 20 espèces d'échassiers	Ardéidés, ciconidés	Hérons, cigognes, aigrettes
Ansériformes (Palmipèdes)	Plus de 160 espèces, oiseaux aquatiques	Anatidés	Canards, oies, cygnes, fuligules, garrots
Podicipediformes	22 espèces, oiseaux aquatiques	Podicipedidés	Grèbes
Charadriiformes	Plus de 350 espèces, Oiseaux liés aux milieux aquatiques marins ou terrestres (lacs, étangs, marais)	Laridés, Alcidés, Limicoles, Scolopacidés, Charadriidés	Mouettes, goélands pluviers, bécasse, bécassines et bécasseaux, chevaliers, courlis, guillemots
Gruiformes	Plus de 200 espèces, oiseaux très divers, nombreux sont liés aux milieux aquatiques	Gruidés	Grues, râles, gallinules (poules d'eau), foulques
Suliformes	Plus de 600 espèces liées aux milieux aquatiques terrestres ou marins	Phalacrocoracidés, Sulidés	Cormorans, fous de Bassan
Galliformes	Plus de 290 espèces, oiseaux généralement terrestres	Phasianidés, tétraonidés	Poules, dindes, pintades, perdrix, faisans, téttras, gélinotte
Strigiformes	Plus de 250 espèces, rapaces nocturnes	Tytonidés, Strigidés	Chouettes, hiboux
Accipitriformes	Plus de 220 espèces, rapaces diurnes	Accipitridés	Buses, milans, aigles, éperviers, vautours

¹⁵⁷ European Food Safety Authority. (2022). Active wild bird surveillance of avian influenza viruses, a report. *European Food Safety Authority*. <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-7791>

Falconiformes	Plus de 66 espèces, rapaces diurnes	Falconidés	Faucons
---------------	-------------------------------------	------------	---------

Annexe 3: Liste des espèces d'oiseaux sauvages ciblées par l'EFSA pour leur mortalité à l'IAHP¹⁵⁸

Table B1. Categorisation of the wild bird species detected as HPAI virus-positive between 1 October 2016 and 2 December 2022

Raptor	Waterfowl	Colony-breeding sea birds	Other wild bird species
Accipitridae	Anatidae	Arctic tern	Anambra waxbill
Accipitriformes	Anatinae	Atlantic puffin	Ardeidae
Bald eagle	Anserinae	Auk	Calidris
Bearded vulture	Barnacle goose	Black guillemot	Carrion crow
Common barn-owl	Bean goose	Black-headed gull	Charadriidae
Common kestrel	Black swan	Caspian gull	Ciconiidae
Eagles	Bufflehead	Common murre	Columbidae
Eurasian buzzard	Brent goose	Common tern	Common coot
Eurasian eagle-owl	Canada goose	Cormorants and shags	Common crane
Eurasian sparrowhawk	Common eider	crowned cormorant	Common moorhen
Falcons and caracaras	Common goldeneye	Dalmatian pelican	common pheasant
Golden eagle	Common pochard	European herring gull	Common raven
Griffon vulture	Common shelduck	Glaucous gull	Common redshank
Gyr Falcon	Common teal	Great black-backed gull	Common ringed plover
Hen harrier	Cygnus	Great ne	Common starling
Kites, hawks and eagles	Duck	Great skua	Common woodpigeon
Lanner falcon	Egyptian goose	Grey-headed gull	Corvids, jays and magpies
Little owl	Eurasian wigeon	Gulls, terns and skimmers	Cranes
Merlin	Ferruginous duck	Lesser black-backed gull	Curlew sandpiper
Montagu's harrier	Gadwall	Little auk	Dunlin
Northern goshawk	Garganey	Manx shearwater	Eurasian blackbird
Northern long-eared owl	Goosander	Mediterranean gull	Eurasian bullfinch
Osprey	Goose	Mew gull	Eurasian collared-dove
Peregrine falcon	Greater scaup	Northern fulmar	Eurasian curlew
Red kite	Greater white-fronted goose	Northern gannet	Eurasian jackdaw
Rough-legged buzzard	Greylag goose	Pelecanidae	Eurasian jay
Short-eared owl	Lesser white-fronted goose	Razorbill	Eurasian magpie
Spotted harrier	Mallard	Ring-billed gull	Eurasian oystercatcher
Strigidae	Muscovy duck	Sandwich tern	Eurasian spoonbill
Strigiformes	Mute swan	Silver gull	Eurasian woodcock

¹⁵⁸ EFSA (2022) Rapport trimestriel de l'EFSA 7786.pdf (europa.eu)

Tawny owl	Nene	Sulidae	European greenfinch
True owls	Northern shoveler	Western gull	Finches
Ural owl	Pink-footed goose	Yellow-legged gull	Great Blue heron
Western marsh-harrier	Tufted duck		Great crested grebe
White-tailed sea-eagle	Whooper swan		Great white egret
			Green sandpiper
			Grey heron
			Grey plover
			Guineafowl
			Haematopodidae
			Hooded crow
			House sparrow
			Little egret
			Little grebe
			Northern bald ibis
			Northern lapwing
			Passeridae
			Pheasants and allies
			Pied avocet
			Rallidae
			Red knot
			Rock dove
			Rook
			Ruddy turnstone
			Sanderling
			Semipalmated sandpiper
			Snipe
			Song thrush
			Turdidae
			Western grebe
			Western sandpiper
			Western water rail
			Whimbrel
			White stork
			White-rumped sandpiper

Annexe 4: Tableau des mutations du virus¹⁵⁹

Table 1. Zoonotic avian influenza A viruses.					
Subtype	Year (country)	Confirmed cases (fatalities), n	Illness	Identified human adaptation markers (segment)	Ref.
H5N1	1997/2003–present (Asia, Europe, Africa)	660 (391)	ILI, pneumonia, encephalitis	N224K (HA) [†] N158D (HA) [‡] T160A (HA) [‡] E627K [§] (PB2)	[7,16]
H6N1	2013 (Taiwan)	1 (0)	ILI	P186L (HA) [†]	[17]
H7N2	2003 (USA)	1 (0)	ILI [¶]	ND	[18]
H7N2	2007 (UK)	4 (0)	Conjunctivitis, ILI	ND	[19]
H7N3	2004 (Canada)	2 (0)	Conjunctivitis, ILI	ND	[20]
H7N3	2006 (UK)	1 (0)	Conjunctivitis	ND	[21]
H7N3	2012 (Mexico)	2 (0)	Conjunctivitis	ND	[22]
H7N7	1996 (UK)	1 (0)	Conjunctivitis	ND	[23]
H7N7	2003 (The Netherlands)	89 (1)	Conjunctivitis, ILI, pneumonia	E627K (PB2) [§]	[24]
H7N7	2013 (Italy)	3 (0)	Conjunctivitis	ND	[25]
H7N9	2013 (China, Taiwan, Hong Kong)	137 (45)	ILI	Q226L (HA) [†] E627K (PB2) [§]	[8]
H9N2	1999 (Hong Kong)	2 (0)	ILI	ND	[26]
	2003 (Hong Kong)	1 (0)	ILI	Q226L (HA) [†] G228S (HA) [†] T212A (HA) [‡]	[27]
	2008–2009 (Hong Kong)	2 (0)	ILI [¶]	ND	[28]
	2013 (Hong Kong)	2 (0)	ILI	ND	[29]
H10N7	2004 (Egypt)	2 (0)	ILI	ND	[30]
H10N7	2010 (Australia)	2 (0)	Conjunctivitis	ND	[15]
H10N8	2013 (China)	3 (2)	Pneumonia [¶]	ND	[31]

The first human cases of infection with H5N1 viruses were reported in 1997. Six years later (in 2003), H5N1 viruses re-emerged in humans.

[†]Substitution that confers an increase in binding to human-type $\alpha 2,6$ -SA receptors on host cells.

[‡]Loss of a putative N-linked glycosylation site in the globular head of HA.

[§]Substitution that confers an increase in replication in mammalian cells.

[¶]Immunocompromised patients.

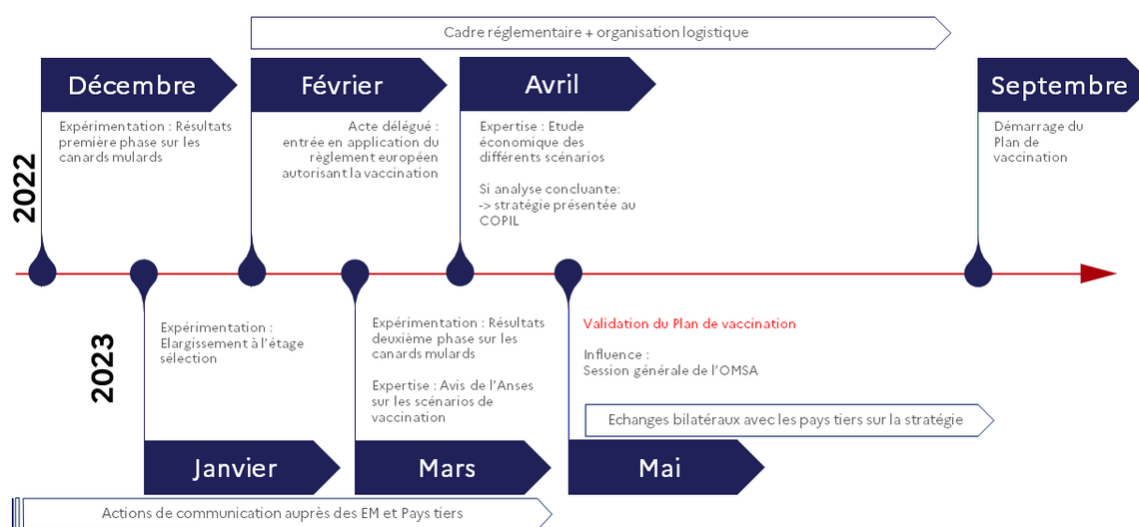
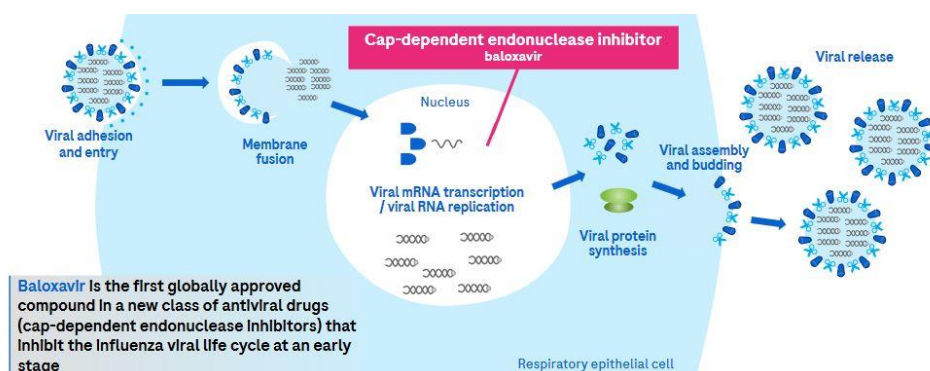
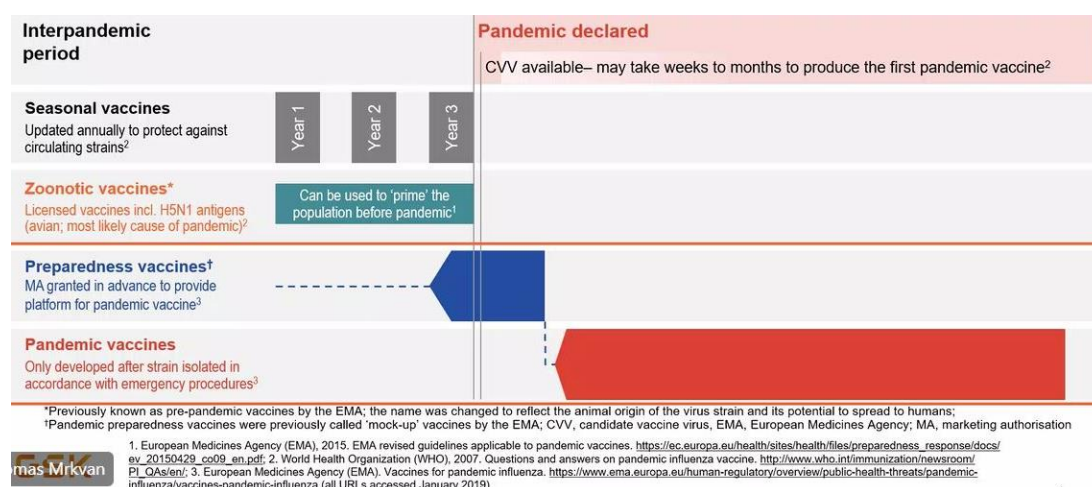
ILI: Influenza-like illness; ND: Not determined.

Annexe 5: Tableau issu de l'avis de l'ANSES du 30 mars 2023¹⁶⁰ qui hiérarchise les principaux types d'élevage et espèces avicoles en fonction des facteurs de risque de diffusion

FACTEUR DE RISQUE DE DIFFUSION	NIVEAUX DE RISQUE		
	Fort	Moyen	Faible
Capacité d'excrétion ¹⁸	Palmipèdes ¹⁷ Dindes	<i>Gallus</i> Autres galliformes	
Faculté de diffusion (environnement, avifaune et voisinage)	Accès parcours extérieur Ventilation dynamique	Claustration sans biosécurité Autre mise à l'abri sans biosécurité ¹⁸	Claustration avec biosécurité
Flux d'animaux ¹⁸ (nombre d'élevages de destination)	PAG Poulettes Accouveurs Reproducteurs	Vente directe d'animaux vivants	Chairs tout-plein/tout-vide Pondeuses
Flux humains et véhicules	Pondeuses Couvloirs	Reproducteurs Vente directe PAG	Chairs ²⁰ tout-plein/tout-vide
Zone	ZRD		Reste du territoire
Saisonnalité de production et conditions survie du virus ²¹	Automne Hiver	Printemps	Été

¹⁵⁹ Tableau tiré de: Richard M, de Graaf M, et al (2014) Avian influenza A viruses: from zoonosis to pandemic. Future Virol. May 1;9(5):513-524. doi: [10.2217/fvl.14.30](https://doi.org/10.2217/fvl.14.30)

¹⁶⁰ ANSES (2023) Avis relatif à l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène en France métropolitaine AVIS de l'Anses relatif à l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène en France métropolitaine | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Annexe 6 : Calendrier de mise en œuvre du plan d'action vaccination (DGAL)**Annexe 7: Tableau tiré de l'audition de la firme Roche****Annexe 8: Impacts différenciés des vaccins saisonniers zoonotiques, de préparation et pandémiques sur l'impact sanitaire de l'influenza .¹⁶¹**¹⁶¹ EMA (2015) EMA revised guidelines applicable to pandemic vaccines

Annexe 9 : Données post-commercialisation du Xofluza, extrait PBRER n 1117193**Table 4 Cumulative Exposure from Marketing Experience**

	Sex		Age (years)				Dose (mg)					
	M	F	0-11 ^{b, c}	12-17	18-64	≥65	10	20	40	60	80	>80 ^d
Overall	4,347,498	3,527,519	964,518	932,700	4,897,731	1,080,068	192,107	712,046	6,016,685	1,555	952,428	195
Patients	4,152,395	3,279,205	960,528	861,310	4,562,951	1,046,811	192,107	712,046	5,848,187	1,555	677,510	195
U.S. sample ^a	195,103	248,314	3,991 ^{d, e}	71,390	334,780	33,256	0	0	168,498	0	274,919	0

	Region					Total Courses of Therapy ^g
	E.U.	U.S.	Japan	EEA	RoW	
Overall	N/A	1,103,103	6,366,580	2,152	403,182	7,875,017
Patients	N/A	659,686	6,366,580	2,152	403,182	7,431,600
U.S. sample ^a	N/A	443,417	N/A	N/A	N/A	443,417

EEA=European Economic Area; E.U.=European Union; F=female; M=male; N/A=not applicable; RoW=Rest of the World; U.S.=United States.

^a Patients in the U.S. received a free sample of baloxavir marboxil by healthcare provider. Demographic data are not available for this population. In order to stratify the exposure data, the distribution observed in the U.S. claims database was applied.

^b Estimation covers usage in Japan, Taiwan and estimated off-label use in other territories.

^c Age groups were merged (0-1 and 2-11) in an effort to harmonize the overarching collected data and its structure across geographies.

^d Off-label use.

^e This is a conservative estimate based on the distribution observed in the U.S. claims database (which includes use in the 5-11 age group).

^f Exposure data in subgroups may not be equal to the overall totals due to the rounding-off errors.