

## RISQUE DE TRANSMISSION À L'HOMME DES VIRUS INFLUENZA AVIAIRES

V. JESTIN<sup>1,2</sup>, J.-C. MANUGUERRA<sup>3</sup>, N. ETERRADOSSI<sup>1</sup>

1. Afssa-site de Ploufragan, Unité virologie immunologie parasitologie aviaires et cunicoles - 2. Laboratoire National de Référence des pestes aviaires, BP 53, 22440 Ploufragan - 3. Institut Pasteur Paris, Unité génétique des virus respiratoires, Centre national France Nord de référence sur la grippe, 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15

Six décès survenus à Hong Kong en 1997 suite à 18 cas d'infection directe de l'homme par des virus influenza d'origine aviaire, puis une épizootie italienne particulièrement sévère d'influenza aviaire hautement pathogène ont conduit l'Afssa à s'auto-saisir fin 2000 d'une demande d'évaluation du risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaires lors de manipulations d'oiseaux malades ou porteurs de virus. Un groupe d'experts (a) a produit un rapport documenté adopté en juillet 2002 (b). Depuis, de nouvelles données scientifiques ou épidémiologiques ont été obtenues et des recommandations ont été édictées par la Direction générale de la santé (DGS). Cet article réactualise les points majeurs de l'appréciation qualitative du risque.

### IDENTIFICATION DU DANGER

Tous les virus influenza aviaires appartiennent au genre *influenzavirus A* (le plus répandu dans le monde animal) de la famille des *Orthomyxoviridae*. Leur enveloppe comporte deux sortes de spicules (l'hémagglutinine et la neuraminidase, base de leur sous-typage) et ils sont dotés d'un génome d'ARN segmenté favorisant le réassortiment. Des virus influenza porteurs de toutes les hémagglutinines (H1 à H15) et de toutes les neuraminidases (N1 à N9) connues circulent à l'état naturel, de façon le plus souvent inapparente, surtout chez les oiseaux aquatiques sauvages. Tous peuvent causer des infections cliniquement exprimées ou non chez les oiseaux d'ornement ou les volailles domestiques, mais seuls les virus de sous-types H5 ou H7 ont tendance à muter pour devenir "hautement pathogènes" (HP) et provoquer des épizooties causant jusqu'à 100 % de mortalité chez les volailles domestiques (en se limitant à celles très répandues ayant touché plus d'une espèce, 19 épizooties ont été recensées dans le monde depuis 1959, aucune en France).

D'autres lignées de virus influenza A, appartenant cette fois à un nombre très limité de sous-types viraux, sont inféodées à différentes espèces de mammifères terrestres (l'homme, le porc ou le cheval) ou marins (cétacés et phoques) et provoquent des infections grippales chez ces espèces.

Bien qu'ayant un ancêtre commun avec les virus aviaires, les virus humains en diffèrent au plan moléculaire. Il existe globalement une spécificité des virus pour leur hôte (dénommée "barrière d'espèce"). Les virus d'origine aviaire ne sont ainsi pas adaptés pour s'attacher à des cellules humaines et s'y répliquer. Cependant, l'infection de l'homme par des virus influenza possédant tout ou partie des gènes aviaires est parfois possible. Six épisodes de transmission à l'homme de virus aviaires ou hybrides aviaires ont été documentés au plan virologique. Trois épisodes se sont traduits par une infection locale légère (conjonctivite liée à l'inoculation intra-oculaire accidentelle d'un virus H7N7 de canard d'ornement), ou par des infections

de type grippal d'évolution favorable sans contamination inter-humaine (deux cas de transmission indirecte via le porc dus à un virus H3N2 hybride humain/aviaire, sept cas de transmission directe de virus aviaires H9N2). Trois autres épisodes ont par contre revêtu un caractère de réelle gravité. D'abord l'épisode mentionné en introduction, survenu en 1997 à Hong Kong, en lien avec une transmission directe de virus H5N1 aviaire HP, puis en février 2003, toujours à Hong Kong, deux nouveaux cas (dont un mortel) de transmission de virus H5N1 HP, très proches antigéniquement de virus isolés au même moment de canards d'un parc ornithologique (6), enfin l'épisode survenu au printemps 2003 aux Pays-Bas au cours de l'épizootie d'influenza aviaire HP à virus H7N7. Au cours de cette dernière ont été recensés plus de 300 cas humains (dont 83 confirmés virologiquement étaient associés essentiellement à des conjonctivites seules ou quelquefois accompagnées d'un syndrome grippal, exceptionnellement à un syndrome grippal seul dont un cas de pneumonie mortelle) incluant trois cas de contamination inter-humaine symptomatique (c).

Le passage de virus influenza aviaires à l'homme ne paraît donc plus aussi exceptionnel qu'on le pensait jusqu'au début 2003. Il reste favorisé par un contact étroit et/ou en atmosphère confinée avec les oiseaux infectés. De plus, l'homme infecté se comporte en général comme un cul-de-sac épidémiologique. Cependant le danger d'une infection de l'homme par des virus influenza aviaires est très aggravé lorsque celui-ci est simultanément infecté par des virus humains bien adaptés à se répliquer chez leur hôte. Cette coinfection est en effet susceptible de permettre l'émergence de virus hybrides antigéniquement nouveaux pour la population humaine. Par ailleurs, aux États-Unis, des virus réassortants possédant à la fois des gènes aviaires, porcins et humains ont été isolés de dindes et de canards sauvages, ce qui, dans ce dernier cas, soulève des interrogations sur la dissémination de ces virus via les migrations (4).

### APPRÉCIATION DE L'ÉMISSION

#### Espèces à risques

Des virus influenza ont été isolés de près de quatre-vingt dix espèces d'oiseaux sauvages, essentiellement des ansériformes (canards, oies et cygnes), des passeriformes (passereaux) et des charadriiformes (sternes, goélands et limicoles). Le taux moyen d'isolement à partir d'espèces autres que les canards et les oies approchait 2 %, alors que chez les ansériformes il variait d'environ 6 % chez les adultes en migration d'automne jusqu'à 60 % chez les juvéniles dans les rassemblements pré-migratoires. Toujours, par isolement viral, les Pays-Bas ont rapporté en 2000 une prévalence d'environ 1 % à partir de 3800 échantillons de canards et d'oies sauvages. En France, des données limitées (portant selon les espèces de moins d'une centai-

ne à environ 300 échantillons) obtenues en 2000-2002 par l'ONCFS et l'Afsa révèlent positifs, selon que la virologie ou la sérologie a été utilisée, respectivement 3 ou 62% de colverts, 0 ou 9% de foulques macroule, 0 ou 1,3% de grands cormorans et 1,5% de sarcelles d'hiver, ces dernières par virologie uniquement. Tous les sous types de virus influenza peuvent être *a priori* isolés chez les oiseaux sauvages. Des différences significatives existent entre les sous types isolés chez les charadriiformes ou les canards et entre ceux des oiseaux migrateurs de l'ancien ou du nouveau monde. Les virus influenza isolés chez les oiseaux sauvages ne sont pas, sauf exception (cf infra Hong Kong 2003), hautement pathogènes pour l'avifaune domestique. Dans le but d'une meilleure compréhension de l'épidémiologie globale des gripes animales et humaines, l'avifaune sauvage fait cependant l'objet d'une surveillance qui s'est renforcée ces dernières années et a été imposée à tous les États Membres par la Commission européenne.

Dans la catégorie des oiseaux de compagnie et/ou d'ornement, les passereaux, moins fréquemment des psittacidés, sont essentiellement à considérer, et les sous types isolés sont principalement H3 et H4, rarement H10 ou H7. Les ansériformes de cette catégorie, rarement mentionnés, pourraient constituer une source après contacts avec des ansériformes sauvages. En France, depuis le renforcement des mesures de quarantaine lors de l'importation dans l'Union européenne d'oiseaux de compagnie en provenance des pays tiers, aucune infection à virus influenza n'a été mise en évidence.

Chez les volailles l'espèce dinde est régulièrement décrite comme la plus sensible à l'infection mais les autres espèces telles que la poule, la pintade, la caille, le faisán, la perdrix, le canard, l'oie et les ratites (autruches...) sont également sensibles. La caille se montre plus sensible que le poulet pour répliquer des virus de sous-type H9N2 isolés de canards domestiques (5). Elle semble constituer un hôte intermédiaire dans la transmission interspèce, en permettant l'émergence de virus variants se transmettant par voie aérienne et reconnaissant des récepteurs présents sur les cellules épithéliales humaines. Les canards et oies sont réputés les moins sensibles cliniquement, même vis-à-vis de virus HP, mais - fait rarissime - des virus H5N1 isolés en 2003 à Hong Kong chez des oiseaux aquatiques sauvages se sont aussi révélés HP pour les canards domestiques (6). Par ailleurs, les canards domestiques peuvent être une source de virus double ou triple réassortants (après passage inverse depuis les oiseaux terrestres de virus H9), ce qui pourrait favoriser l'émergence de virus pandémiques (3).

Au cours des 5 dernières années, près de 63 millions de volailles ont été recensées dans le monde entier comme ayant été infectées par ou au contact de virus de sous-types H5/H7, mais le chiffre réel est sans doute supérieur. Les enquêtes systématiques visant les productions avicoles de plein air (ayant un contact avec l'avifaune sauvage) imposées par la Commission Européenne aux États Membres depuis août 2002 vont permettre d'établir des données quantitatives plus fiables.

Une étude allemande datant de 2000 a fait apparaître une prévalence de respectivement 0,8 % (sous type H6 surtout et H1) et 0,06 % (sous type H1) chez les dindes et les poules respectivement. Aux Pays-Bas, une étude faite la même année chez des poulets, dindes de chair, reproducteurs, poulettes ou poules de chair, a révélé une prévalence de 0,1 % en l'absence de détection de virus des sous types H5 ou H7. Les données disponibles au niveau français montrent que la prévalence des lots infectés à virus influenza aviaires faiblement pathogènes chez les dindes de chair, les dindes reproductrices et les poulets plein air ne dépasse pas respectivement 3%, 1% et 0,2%. Chez les canards, 11,6% des lots testés ont été trouvés séropositifs H5 avec toutefois plus des 4/5 d'entre eux présentant une faible réactivité.

#### Sources de virus et durée d'excrétion

Les virus influenza aviaires sont excrétés par les oiseaux infectés, au niveau respiratoire ou digestif, les fèces contenant jusqu'à  $10^7$  particules infectieuses par gramme. Les plumes souillées par les fientes et les poussières contaminées constituent donc aussi une source potentielle de virus. Il n'y a pas de cas documenté de transmission verticale de l'influenza aviaire. Les œufs pondus 3 et 4 jours après infection expérimentale peuvent être contaminés superficiellement ou en profondeur. Des œufs naturellement contaminés ont déjà été mis en évidence et ont été suspectés aux Pays Bas en 2003 d'être à l'origine de la transmission par voie alimentaire d'un virus H7N7 aviaire à des porcs. Quel que soit le virus, on peut considérer que 100% des volailles d'un même lot infecté sont excrétrices de virus.

Les durées d'excrétion varient suivant les souches virales et les espèces aviaires considérées. Expérimentalement, le réisolement viral s'est avéré possible à partir d'écouvillons trachéaux ou cloacaux provenant des sujets inoculés ou contacts, jusqu'à 14-18 jours chez les poulets, 21 jours chez les dindes, 18 jours chez les cailles, 11 jours chez les canards et 12 jours chez l'autruche.

Les carcasses obtenues par abattage d'oiseaux infectés avec des virus peu pathogènes ne sont contaminées qu'au niveau des sphères respiratoire et digestive mais une contamination par souillure superficielle reste possible. En revanche, les virus influenza HP peuvent être retrouvés dans la plupart des organes (mais les car-

cas correspondantes sont détruites).

La vaccination des volailles, pratiquée dans les situations d'urgence, peut contribuer, en cas d'infection ultérieure par des virus faiblement pathogènes, à diminuer l'émission en réduisant les quantités de virus excrétées, à condition que les vaccins soient bien standardisés puis évalués sur ce critère et qu'ils soient utilisés de manière parfaitement contrôlée.

#### APPRECIATION DE L'EXPOSITION DE L'HOMME

Les doses de virus aviaires infectieuses pour l'homme ne peuvent être établies ; cependant lors des cas de transmission à l'homme observés en 1997 à Hong Kong, l'exposition prolongée à des volailles vivantes a été identifiée comme étant le principal facteur de risque.

Les voies de contamination envisageables pour la transmission de virus influenza aviaires à l'homme sont la voie respiratoire en cas de contact étroit et de dose virale élevée, ainsi que la voie intraoculaire pour des contaminations ponctuelles et accidentelles.

La présence de réassortiments ou de mutations ponctuelles favorisant la réplication des virus d'origine aviaire dans des cellules humaines conditionne le devenir de l'exposition de l'homme. La connaissance des caractéristiques moléculaires du virus impliqué peut donc aider à prédire son potentiel zoonotique.

La liste des populations humaines potentiellement exposées varie selon les situations épidémiologiques :

Parmi les populations humaines au contact d'oiseaux sauvages, les personnes impliquées dans l'étude de la faune sauvage ainsi que les chasseurs peuvent manipuler des oiseaux d'eau - ansériformes, charadriiformes - susceptibles d'excréter de fortes doses virales. Ces populations semblent donc potentiellement les plus exposées aux contaminations respiratoires ou accidentelles. Cependant, à ce jour, aucun cas humain d'infection par un influenza virus aviaire n'a été décrit consécutivement à la manipulation d'oiseaux sauvages. Le public des réserves naturelles ne manipule pas les oiseaux et paraît moins concerné.

En ce qui concerne les populations humaines au contact d'oiseaux d'ornement I) les éleveurs et leur familles, II) les personnes impliquées dans le commerce des espèces d'ornement et III) le personnel des expositions avicoles ou des parcs ornithologiques sont surtout potentiellement exposés à l'occasion de larges rassemblements d'oiseaux d'âges ou d'origines divers (ayant le cas échéant des contacts avec des oiseaux sauvages) et lors de contacts prolongés en atmosphère confinée. Le seul cas rapporté de transmission d'un virus influenza aviaire à partir d'oiseaux d'ornement est accidentel. On peut là aussi estimer que les visiteurs occasionnels constituent la catégorie la moins exposée.

Quant aux populations humaines au contact de volailles, il existe une liste des populations potentiellement exposées suivant que les infections aviaires sont sporadiques ou épidémiques (p 53 du rapport du groupe de travail sur le risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaires) (b). Pour cette dernière situation, les observations tirées des récentes épidémies HP viennent confirmer une partie des prévisions effectuées pour cette situation épidémiologique particulière. Ainsi, suite aux cas humains à virus H5N1 d'origine aviaire survenus à Hong Kong, une enquête sérologique rétrospective menée en 1998 sur environ 1 800 travailleurs avicoles, éleveurs de volailles (E) et fonctionnaires ayant participé aux opérations d'euthanasie (F) (respectivement 84 et 16 % de l'effectif enquêté), a révélé par deux techniques dont la microneutralisation (test de référence), environ 10% et 3% d'individus positifs dans les catégories E et F respectivement, sans qu'aucun cas clinique n'ait été observé (1). De même, l'épidémiologie hollandaise à virus H7N7 (HP pour les volailles) a permis de confirmer que I) les éleveurs et leurs familles, II) le personnel réalisant l'abattage d'urgence ainsi que III) les techniciens et vétérinaires avicoles constituaient des populations exposées. En effet, 65 des 83 cas confirmés virologiquement (soit 78,3%) concernaient ces deux premières catégories. De plus, le décès d'un vétérinaire participant aux visites d'élevages infectés, en lien le plus probable avec la détection de virus H7N7 au niveau de ses poumons, démontre le risque encouru par cette 3<sup>ème</sup> catégorie de population. Cependant le potentiel zoonotique extrêmement variable du virus d'origine aviaire impliqué conditionne le "succès" ou l'échec de la transmission à l'homme, et le risque de transmission à l'homme varie donc d'une épidémiologie à l'autre. Ainsi une enquête italienne réalisée en 2000 en parallèle de l'épidémiologie d'influenza aviaire HP (à virus H7N1 de 1999-2000) chez près de 800 professionnels avicoles (éleveurs, techniciens, vétérinaires et employés d'abattoir) par deux techniques dont la microneutralisation, n'a pas permis de mettre en évidence de trace sérologique d'infection (2).

Cependant, ces enquêtes sur le risque liées aux volailles domestiques concernent toutes des situations d'épidémiologie HP et n'envisagent pas les populations humaines au contact de volailles excrétrices de virus faiblement pathogènes (LP), lesquels sont susceptibles d'appartenir à des sous-types plus variés que les virus HP. En

France, aucune donnée n'est disponible concernant la fréquence des infections à virus influenza chez les travailleurs avicoles. Dans la catégorie des éleveurs et de leur famille, il convient d'attirer l'attention sur les gaveurs qui ont quotidiennement des contacts rapprochés et répétés, avec chacun des canards mulards ou des oies d'une même bande, d'autant que ces oiseaux ont pu être en contact avec des oiseaux sauvages durant leur période d'élevage. Cette catégorie professionnelle devra être absolument intégrée dans l'échantillonnage d'une future enquête.

#### APPRECIATION DES CONSÉQUENCES

Dans le contexte de l'épizootie hollandaise, les conséquences de l'exposition de l'homme à un virus de sous-type H7N7 aviaire, ont été considérées comme graves dans tous les cas. Si bien que des mesures d'hygiène, de chimioprophylaxie et de vaccination ont été édictées et mises en œuvre à l'intention des personnes à risque (définies de manière un peu différente) aux Pays Bas et en Belgique. En France, des mesures calquées sur celles précitées (incluant mesures d'hygiène et de protection physique à l'aide de masques respiratoires et de lunettes notamment, chimioprophylaxie par Oseltamivir et vaccination contre le virus de la grippe humaine en cours de circulation) ont été prévues par la DGS (d). Elles concernent :

- Toutes les personnes travaillant ou résidant dans l'exploitation avicole ou mixte contaminée,
- Tous les professionnels intervenant directement (abatteurs, équarisseurs, vétérinaires...) dans l'élevage contaminé,
- Toutes les personnes travaillant ou résidant dans une exploitation avicole ou mixte (avicole et porcine) située dans le périmètre de protection défini par les Services vétérinaires autour de l'élevage contaminé,
- Tous les professionnels intervenant directement (abatteurs, équarisseurs, vétérinaires...) dans les exploitations avicoles ou mixtes (avicole et porcine) située dans le périmètre de protection défini par les Services vétérinaires autour de l'élevage contaminé.

De plus, la conduite à tenir en présence d'un cas humain d'infection à virus influenza aviaire H7N7 est également décrite.

Cependant, cette épizootie étant terminée et le virus incriminé ne circulant plus dans les pays touchés, ces mesures risquent de ne pas s'appliquer sauf si elles sont étendues à d'autres situations à définir par l'autorité sanitaire.

#### CONCLUSION : ÉLÉMENTS D'ÉVALUATION DU RISQUE POUR L'HOMME

Si une liste des populations humaines potentiellement exposées à une infection par

les virus influenza aviaires peut être définie sur la base d'une activité conduisant à des contacts fréquents ou importants avec des matières potentiellement virulentes, il est en revanche beaucoup plus difficile d'estimer le niveau du risque auxquelles ces populations sont exposées, sauf dans l'hypothèse où des virus d'origine aviaire comparables à ceux ayant déjà été impliqués dans des cas de transmission à l'Homme, réémergeraient.

La quantification du risque n'est pas possible en l'absence de précisions sur la prévalence des infections à virus influenza dans les différentes populations aviaires et de suivi des populations humaines concernées. Les enquêtes vétérinaires plus systématiques mises en place permettront d'apporter des données complémentaires.

Pour les productions de poulets plein air et de dindes, compte-tenu de la très faible prévalence en élevage, le risque apparaît négligeable à faible même pour les éleveurs et leur famille et même pour les personnels d'abattoir en contact avec de multiples lots. Par contre, pour les professionnels en contact avec des canards (et peut-être des oies grasses), notamment les gaveurs, le risque peut être considéré pour le moment modéré, surtout si ces personnes exposées sont porteuses de virus grippaux humains. Il y a donc lieu de surveiller de façon concertée les populations humaines en question.

#### RÉFÉRENCES

- (1) Buxton-Bridges C. et al., 2002, J. Infect. Dis., 185, 1005-1010.
- (2) Capua I. et al., 2002, Acta Tropica, 83, 7-11.
- (3) Li K.S. et al., 2003, J. Virol., 77, 6988-6994.
- (4) Olsen C.W. et al., 2003, Virus Res., 93, 115-121.
- (5) Perez D.R. et al., 2003, J. Virol., 77, 3148-3156.
- (6) Webster R.G. et al., 2003, In : Abstracts XII international conference on negative strand viruses. June 14-19th, Pisa, Italy, 261, pp182.

(a) Par ordre alphabétique : Mmes I. Bonmarin (INVS), P. Deutsch (DGS), Mr N. Etteradossi (Afssa) Président de ce groupe, Mmes M. Guittet (Afssa), V. Jestin (Afssa), A. Laval(ENVN), Mr J.C. Manuguerra (IPP)

(b) Rapport du groupe de travail sur le risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaires (Afssa ed, 95 pages, 2002), consultable en ligne à l'adresse <http://www.afssa.fr/http/basedoc/rapportinfluenza.pdf>

(c) European Surveillance Scheme, Uppsala, Suède, 25 avril, 2003

(d) Conduite à tenir devant un cas d'influenza aviaire à risque établi de transmission humaine version du 07.07.03