



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

### ARGUMENTAIRE

Détection des  
génomomes du virus  
de la grippe A et B,  
et du SARS-CoV-2  
par RT-PCR dans un  
contexte  
d'exposition à risque  
à un virus influenza  
zoonotique

Validé par le Collège le 6 juin 2024

---

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Détection des génomes du virus de la grippe A et B, et du SARS-CoV-2 par RT-PCR dans un contexte d'exposition à risque à un virus influenza zoonotique</b>
<b>Méthode de travail</b>	Évaluation rapide (revue générale de la littérature et consultation des parties prenantes)
<b>Objectif(s)</b>	Évaluer la pertinence d'étendre l'indication de la recherche des virus grippaux A et B et du SARS-CoV-2 par RT-PCR chez des personnes symptomatiques rapportant une exposition à risque à un virus influenza zoonotique quelle que soit la période de l'année
<b>Cibles concernées</b>	Professionnels de santé, décideurs, patients
<b>Demandeur</b>	Ministère de la Santé et de la Prévention
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Coordination : Alicia AMIGOU, cheffe de projet, SEAP (Adjointe au chef de service : Nadia ZEGHARI-SQUALLI, chef de service : Cédric CARBONNEIL) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
<b>Recherche documentaire</b>	Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Juliette CHAZARENG, assistante-documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe de service documentation-veille, et Marie GEORGET, adjointe au chef de service
<b>Auteurs</b>	Alicia AMIGOU (cheffe de projet, SEAP), Nadia ZEGHARI-SQUALLI (adjointe au chef de service, SEAP)
<b>Conflits d'intérêts</b>	
<b>Validation</b>	Version du 6 juin 2024
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – juin 2024 – ISBN :

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
1.1. La demande	4
1.2. Indications de l'acte inscrit à la NABM	4
1.3. Les virus influenza	4
1.3.1. La grippe saisonnière humaine	5
1.4. Mécanisme de variabilité des virus influenza	5
1.4.1. Les mutations ponctuelles	6
1.4.2. Les réassortiments génétiques	6
1.5. Les virus influenza zoonotiques	6
1.5.1. Virus influenza aviaires et grippe aviaire	7
1.5.2. Virus influenza porcins et grippe porcine	7
1.5.1. Propagation de la souche H5N1 à de nouvelles espèces	8
1.6. Surveillance des virus influenza d'origine aviaire ou porcine chez l'Homme	8
1.7. Données de circulation des virus influenza porcins et aviaires en France et en Europe	10
1.7.1. Influenza porcin	10
1.7.2. Influenza aviaire hautement pathogène	12
1.8. Prise en charge d'un cas possible d'infection due à un virus influenza porcin ou aviaire	13
<b>2. Objectif et méthode de travail</b>	<b>15</b>
2.1. Recherche bibliographique et résultats	15
<b>3. Synthèse des données analysées</b>	<b>17</b>
3.1. Stratégie de surveillance et d'investigation d'un cas suspect de grippe humaine due à un virus influenza d'origine zoonotique en France	17
3.2. Place de la RT-PCR des virus influenza A et B dans la stratégie diagnostique d'un cas suspect de grippe d'origine zoonotique	20
3.3. Techniques de détection des virus zoonotiques	20
3.4. Conditions de prélèvements respiratoires chez les cas possibles de grippe due à un virus influenza d'origine zoonotique	21
3.5. Synthèse du point de vue des parties prenantes	23
<b>4. Conclusions</b>	<b>26</b>
<b>Table des annexes</b>	<b>27</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>44</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>46</b>

# 1. Contexte

## 1.1. La demande

Le ministère de la Santé et de la Prévention a demandé à la Haute Autorité de santé, le 13 juillet 2023, d'évaluer la pertinence de l'extension d'indication de la détection des génomes des virus de la grippe A et B, et du SARS-CoV-2 par RT-PCR chez des personnes symptomatiques exposées à un virus influenza zoonotique quelle que soit la période de l'année. Pour rappel, cet acte est actuellement pris en charge dans les conditions définies ci-après.

## 1.2. Indications de l'acte inscrit à la NABM

La détection des génomes des virus influenza A et B de la grippe et du SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé, est prise en charge par l'Assurance maladie (1) pour les personnes présentant des symptômes compatibles avec une infection par le virus SARS-CoV-2 ou une infection respiratoire hivernale, dont la grippe dans les deux situations suivantes :

1. pour les patients symptomatiques en établissement de santé ;
2. pour les patients symptomatiques résidant en établissement médico-social.

**Ce test ne peut être présenté au remboursement que lors de la période de co-circulation du virus SARS-CoV-2 et des virus grippaux, spécialement lors de la période épidémique de grippe saisonnière telle que définie par l'Agence nationale de santé publique.**

## 1.3. Les virus influenza

Les virus influenza sont répandus dans le monde entier et sont des agents pathogènes à la fois pour l'Homme et pour l'animal (2). Les virus influenza appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae (3). Il existe quatre types de virus de la grippe : A, B, C et D. Les trois types A, B et C sont capables d'infecter l'Homme mais seuls les types A et B sont à l'origine des épidémies de grippe saisonnière. Les infections par le virus de la grippe C provoquent généralement une maladie bénigne. Les virus de la grippe D affectent principalement le bétail et se propagent à d'autres animaux, mais ils ne sont pas connus pour infecter les humains et provoquer des maladies (4). Contrairement aux virus de type B et C qui infectent quasi-exclusivement l'Homme, les virus influenza de type A circulent chez l'Homme ainsi que chez de nombreuses espèces animales (canards, poulets, porcs, chevaux, chiens, phoques...) (5). Les virus de la grippe A sont les seuls connus pour provoquer des pandémies de grippe, du fait de leur pouvoir de propagation élevé et d'une faible ou absence d'immunité contre ces virus chez les personnes infectées.

Les virus influenza de types A et B sont des virus enveloppés dont le génome est constitué d'un ARN simple brin négatif segmenté (8 segments). Les virus influenza de type A se divisent en sous-types, caractérisés par leurs protéines de surface, hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA). La protéine hémagglutinine est le principal antigène qui contient le site de liaison du récepteur de l'acide sialique en conformation  $\alpha$ -2,6 (fortement exprimé par les cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures de l'Homme), et la neuraminidase aide à la libération des particules virales à partir des cellules infectées (6). Les virus influenza de type A sont divisés en 18 sous-types distincts de HA (H1-H18) et 11 sous-types de NA (N1-N11). Les sous-types viraux H1-H16 et N1-N9 circulent parmi les oiseaux aquatiques qui constituent le réservoir primitif des virus grippaux de type A (4).

En ce qui concerne les virus influenza de type B, uniquement retrouvés chez l'Homme, on distingue deux lignages : B-Victoria et B-Yamagata (4).

### 1.3.1. La grippe saisonnière humaine

La grippe saisonnière est une maladie respiratoire virale aiguë chez l'Homme causée par l'infection des voies respiratoires par des virus grippaux (virus de la grippe saisonnière A et B) (3). Le spectre clinique s'étend de l'infection asymptomatique, aux symptômes non compliqués des voies respiratoires supérieures, avec ou sans fièvre, jusqu'aux complications pouvant entraîner une maladie grave et/ou un décès (7, 8). Ces épidémies saisonnières touchent 5 à 15 % de la population, cette proportion étant encore plus importante chez les enfants. Santé publique France a développé un modèle statistique spécifique pour estimer le nombre de décès attribuables à la grippe en France. Ce modèle estime qu'environ 9 000 décès par an en moyenne ont été directement ou indirectement attribuables à la grippe au cours des épidémies de 2011-2012 à 2019-2020 (avec un minimum d'environ 700 décès sur la période 2013-2014 et un maximum de 14 489 décès sur la période 2014-2015). Les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient plus de 90 % des décès liés à la grippe au cours de cette période (9).

Les épidémies annuelles de grippe surviennent généralement pendant les périodes froides dans les climats tempérés du monde entier (de novembre à mars dans l'hémisphère nord et de mai à septembre dans l'hémisphère sud) (3). Une activité grippale peut être observée tout au long de l'année dans les zones tropicales et subtropicales, avec des pics à des moments différents (6). Les épidémies de grippe saisonnière varient de façon substantielle d'une année à l'autre, en matière de souches virales en cause, de temporalité, d'ampleur et de sévérité. Il est de fait très difficile d'anticiper à l'avance leur impact (9).

Au cours d'une épidémie saisonnière, peuvent circuler une ou deux souche(s) de virus influenza A majoritaires (auxquelles peuvent s'associer un ou plusieurs variants minoritaires qui pourront devenir majoritaires l'année suivante) et une ou deux souche(s) de virus influenza B. L'émergence de nouvelles souches dominantes d'une année sur l'autre traduit le phénomène de glissement antigénique (cf. §. 1.4.1).

À l'heure actuelle, seuls les sous-types H1N1pdm09 et H3N2 de la grippe A circulent dans la population humaine (5). Les virus de la grippe A (H1N1) circulant actuellement sont apparentés au virus pandémique H1N1 de 2009. En effet, un nouveau virus influenza A réassortant du sous-type H1N1 est apparu chez les porcs en Mésio-Amérique. Il contient des segments de gènes d'origine humaine, aviaire et porcine. Ces virus de types H1N1pdm09 ont continué à circuler de manière saisonnière depuis et ont subi des changements génétiques et des modifications antigéniques. Les virus de la grippe A (H3N2) subissent des modifications génétiques et antigéniques, plus rapides que celles des virus de la grippe A (H1N1) (7). Ces dernières années, ils ont formé de nombreux clades distincts, génétiquement différents, qui continuent à circuler ensemble (4).

Les virus de la grippe B évoluent généralement plus lentement en termes de propriétés génétiques et antigéniques que les virus de la grippe A (10).

## 1.4. Mécanisme de variabilité des virus influenza

Afin d'échapper à l'immunité humorale humaine, les virus influenza de type A et B évoluent par le biais de substitutions, d'insertions ou de délétions d'acides aminés codant pour les épitopes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase. Ces modifications génétiques permettent aux virus d'échapper aux principaux anticorps neutralisants induits par des infections antérieures, des vaccinations ou les deux (6).

La variabilité génétique des virus de la grippe repose sur deux mécanismes génétiques majeurs : les mutations ponctuelles et les réassortiments (3).

#### 1.4.1. Les mutations ponctuelles

Pour les virus de la grippe, les mutations ponctuelles sont dues à l'absence d'activité correctrice de la polymérase virale (absence de capacité de relecture) et seules celles qui confèrent un avantage aux virus sont sélectionnées (6). Pour les virus zoonotiques, l'accumulation des mutations ponctuelles peut être à l'origine de l'adaptation de ces virus à un nouvel hôte ou conduire à une modulation ou une augmentation de leur virulence. Pour les virus circulant chez l'homme, ces mutations sont observées essentiellement sur le gène de l'hémagglutinine, entraînant le processus de « glissement antigénique » qui participe à la capacité des virus à provoquer des épidémies annuelles. En effet, en modifiant la cible des anticorps neutralisant par ce processus évolutif, l'immunité acquise au cours d'une grippe n'est pas efficace sur les souches des années suivantes du fait de cette dérive antigénique, ce qui explique les réinfections successives au cours de la vie d'un individu (3).

#### 1.4.2. Les réassortiments génétiques

Le réassortiment génétique est un échange de segments d'ARN entre deux virus du même type lors d'une infection mixte, c'est-à-dire lorsqu'une même cellule est infectée par deux virus différents. Il conduit à la production de nouveaux virions dont le génome contient des segments d'ARN qui proviennent des deux virus parentaux (3), présentant des propriétés phénotypiques différentes de celles de leurs ancêtres (7). Les réassortiments génétiques impliquant les gènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase sont ceux qui sont à l'origine d'une cassure antigénique conduisant à des pandémies de grippe. Ces cassures ne concernent que la grippe A, pour laquelle de nombreux sous-types d'hémagglutinine et de neuraminidase sont décrits dans le réservoir aviaire (3).

### 1.5. Les virus influenza zoonotiques

Certains virus influenza aviaires et la plupart des virus influenza porcins peuvent contaminer l'être humain, on parle alors de grippe aviaire ou porcine.

Les virus influenza peuvent se transmettre de l'animal à l'être humain :

- par voie aérienne, dans un lieu contaminé (ex : élevage) ;
- par contact avec des oiseaux domestiques ou sauvages, des porcs ou d'autres mammifères infectés par un virus influenza ou avec des surfaces contaminées (litière, déjections, matériels, etc.) (11).

Les infections humaines sporadiques par de nouveaux virus grippaux A d'origine porcine ou aviaire, antigéniquement et génétiquement distincts des virus grippaux A saisonniers circulant chez l'Homme, continuent de se produire régulièrement chez des personnes ayant été exposées directement ou indirectement à des animaux infectés, en particulier des porcs et des volailles (8). Les virus de la grippe aviaire et de la grippe porcine présentent un risque zoonotique élevé avec un potentiel pandémique (7).

Les humains sont généralement partiellement immunisés contre les symptômes graves de la grippe due à des virus influenza humains, en raison d'infections antérieures ou d'une vaccination (annuelle). Cependant, l'absence d'immunité préexistante contre de nouveaux variants HA/NA antigéniques dans la population humaine peut entraîner des niveaux élevés de répllication et de transmission du virus. En outre, des réponses immunitaires sévères à ces nouveaux virus peuvent déclencher une « tempête de cytokines » associée à des symptômes graves et un taux élevé de mortalité (7).

### 1.5.1. Virus influenza aviaires et grippe aviaire

Selon leurs caractéristiques de virulence, les virus de l'influenza aviaire sont classés en deux catégories : les virus faiblement pathogènes (FP) et les virus hautement pathogènes (HP) (observés uniquement pour les virus des types H5 et H7) (12). Le caractère de pathogénicité chez les oiseaux ne préjuge pas de la sévérité de la pathologie chez l'Homme (13).

Lors de conditions particulières, les virus hautement pathogènes ont la capacité de pouvoir infecter également certains mammifères tels que le porc, les félinés, le furet... ou l'Homme. Il s'agit donc d'une maladie à potentiel zoonotique (12). Chez l'Homme, un certain nombre de virus de l'influenza aviaire ont réussi à franchir la barrière d'espèces et à établir des infections productives, notamment les sous-types H3N8, H5N1, H5N6, H5N8, H6N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2, H10N3, H10N7, et H10N8. Les sources les plus fréquentes d'infection sont les marchés d'oiseaux vivants, les oiseaux de basse-cour, les abattoirs et l'abattage des volailles d'élevage. Des cas d'infection au cours de la chasse ou par contact avec des animaux sauvages ont également été rapportés. La recrudescence actuelle des foyers sauvages et d'élevage d'influenza aviaire accroît le risque de transmission à l'Homme, provoquant en cas d'infection des cas de « grippe aviaire » variant de symptômes bénins à de fort taux de mortalité selon les virus concernés (14). L'infection respiratoire se contracte par des gouttelettes transmises par aérosol, la réplication du virus est généralement limitée aux voies aériennes inférieures. Un contact direct ou par aérosol peut également provoquer une infection au niveau de la conjonctive. Une réplication extra-pulmonaire du virus, y compris dans le cerveau, a également été signalée. L'incubation dure généralement 2 à 5 jours (de 1 à 17 jours pour H5N1) (13). 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 douleurs thoraciques, diarrhées, et détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec atteinte neurologique et polyviscérale, et un délai moyen jusqu'au décès de 8 à 12 jours (14). La gravité de la maladie dépend du virus à l'origine de l'infection et des caractéristiques de la personne infectée (15). En effet, le nombre d'hospitalisations peut être élevé chez les patients immunodéprimés ou en cas d'infection par des virus plus pathogènes tels que le H7N9 (virus de type faiblement pathogène chez les poulets, alors que chez l'Homme, il provoquait des infections graves, voire mortelles) et, dans une moindre mesure, le H5N1.

Sur la base du nombre de cas signalés et confirmés en laboratoire reportés dans la littérature entre 1959 et 2023, le taux de mortalité pour les virus H5 et H7 chez l'Homme est relativement élevé (environ 53 % (457/868) pour le H5N1 et environ 39 % (616/1 568) pour le H7N9). L'origine des pandémies H1N1 en 1918, H2N2 en 1957 et H3N2 en 1968 étaient très probablement d'origine aviaire, et la pandémie H1N1 d'origine porcine de 2009 contenait des gènes du virus de l'influenza aviaire (7). En 2021-2022, des infections humaines par les virus de la grippe aviaire A (H10N3) et A (H3N8) ayant entraîné une maladie grave ont été signalées pour la première fois en Chine (8).

La transmission interhumaine de virus influenza aviaire reste néanmoins rare. Une transmission interhumaine limitée a été signalée à la suite d'une infection par les virus H5N1 et H7N9 chez quelques groupes familiaux et travailleurs de la santé dans plusieurs pays asiatiques. De même, la transmission interhumaine du virus H7N7 par des travailleurs de l'industrie avicole à quelques contacts familiaux a été décrite aux Pays-Bas en 2003 (7).

### 1.5.2. Virus influenza porcins et grippe porcine

Le porc peut constituer un hôte intermédiaire pour l'adaptation de virus aviaires à l'hôte mammifère, servir de creuset pour la génération de nouveaux virus réassortants, ou devenir un réservoir pour

d'anciennes souches humaines (16). Les porcs peuvent ainsi être infectés par des virus de la grippe A aviaire, porcine et humaine, et de ce fait, les virus réassortants circulants parmi les porcs peuvent contenir des gènes de virus provenant de différentes espèces hôtes présentant un potentiel zoonotique, voire pandémique (8) (17). La majorité des infections humaines en Europe ont été causées par le virus H1N1 de type aviaire eurasiens, qui est le sous-type le plus répandu dans les populations porcines européennes (17). D'autre part, la transmission anthropozoonotique de virus influenza humains saisonniers et pandémiques aux porcs a entraîné l'établissement d'un réservoir à long terme chez les porcs pour les virus influenza de type A zoonotiques. Plusieurs virus de l'influenza aviaire, dont les virus H5, H7 et H9, ont été signalés chez les porcs (7).

L'infection humaine par les virus influenza porcins de type A (swIAV pour *swine influenza A virus*)<sup>1</sup> se produit par contact étroit entre les porcs et les humains, en particulier dans les élevages de porcs ou les abattoirs. La transmission de virus influenza de type A du porc à l'Homme a été régulièrement signalée, mais le nombre d'infections humaines est inférieur à celui des virus de l'influenza aviaire. De 1959 à 2014, seules 396 infections humaines par le swIAV confirmées ont été signalées dans le monde. De 2010 à 2021, moins de 700 cas confirmés ont été signalés dans le monde, la majorité d'entre eux survenant chez des jeunes ou des patients immunodéprimés. Cependant, plusieurs études ont montré des infections subcliniques chez les travailleurs agricoles et les employés d'abattoirs, allant de 15 % à 40 % (7). Chez l'Homme, le tableau clinique est similaire à celui de la grippe saisonnière, allant d'une infection asymptomatique jusqu'à une pneumonie grave entraînant le décès (18). Les virus de la grippe porcine se transmettent très rarement dans les populations humaines (19).

### 1.5.1. Propagation de la souche H5N1 à de nouvelles espèces

Les *Centers for Disease Control* ont rapporté l'émergence, le 25 mars 2024, de foyers de grippe aviaire hautement pathogène aux États-Unis dus à un virus réassortant de génotype B3.13 A (H5N1) du clade 2.3.4.4b dans plusieurs états chez des vaches laitières, signalés pour la première fois chez cette espèce. Ce virus a été à l'origine de deux cas bénins (conjonctivite) chez l'humain, le 1<sup>er</sup> avril et le 22 mai 2024, qui ont été au contact de bovins contaminés (20). Ces souches du génotype B3.13 chez les bovins ne semblent être que très faiblement excrétées par voie respiratoire et non par voie digestive chez les ruminants alors qu'elles sont fortement détectées dans le lait cru. Par ailleurs, la circulation de ce sérotype B3.13 chez les ruminants n'est pas associée à un risque particulier de réassortiment chez ces mêmes ruminants puisque cet événement est inédit et qu'aucun autre virus influenza A ne circule actuellement chez les ruminants<sup>2</sup>.

Aux États-Unis, depuis 2022, des détections du virus IAHP A (H5N1) ont été signalés chez plus de 200 mammifères (20).

## 1.6. Surveillance des virus influenza d'origine aviaire ou porcine chez l'Homme

Les organisations internationales (OMS, ECDC) recommandent actuellement de renforcer la surveillance des virus influenza à l'interface animal-homme. Tous les cas humains de grippe zoonotique doivent être notifiés à l'OMS (Règlement sanitaire international, 2005) (14). En France, depuis décembre 2021, plusieurs évolutions et renforcements de cette surveillance ont eu lieu. L'avis du HCSP de 2021 a attribué une part plus importante au risque d'exposition sur le territoire national à un virus à

<sup>1</sup> Un virus influenza porcine, ou swIAV pour *swine (sw) influenza A virus* (IAV), est un virus influenza A isolé à partir d'un prélèvement biologique de porc (13).

<sup>2</sup> Informations communiquées par l'Anses lors de la consultation des parties prenantes (cf. Annexe 5).



potentiel zoonotique, et a élargi les définitions de cas aux formes sans gravité, tant pour la grippe porcine qu'aviaire (14).

Depuis plusieurs années, Santé publique France a mis en place une surveillance des cas humains de grippe zoonotique. « Cette surveillance repose sur le suivi des suspicions cliniques de grippe d'origine aviaire ou porcine (surveillance dite « passive ») signalées par les professionnels de santé. Elle a pour objectif de :

- détecter le plus précocement possible tout cas symptomatique de grippe d'origine aviaire ou porcine chez l'Homme afin de mettre en place au plus vite une prise en charge médicale adaptée et des investigations visant à réduire le risque de transmission à d'autres personnes (isolement des cas confirmés et investigation des personnes-contacts et des co-exposées) ;
- décrire et caractériser les cas humains d'infection par un virus influenza aviaire ou porcine ».

Santé publique France assure la transmission des informations recueillies lors du signalement aux autorités de santé compétentes nationales et internationales, en lien avec l'ARS (21).

La grippe porcine n'est pas une maladie réglementée tandis que la surveillance de l'influenza aviaire sous sa forme hautement pathogène (HP) est réglementée au plan international. Dans l'Union européenne, l'influenza aviaire HP est répertoriée en catégories A + D + E<sup>3</sup>, donc à surveillance, prophylaxie et déclaration obligatoire, gérée en France par l'État (DGAI) (22), qui repose sur un maillage étroit du territoire national grâce à un réseau permanent de surveillance et de diagnostic (14). La surveillance humaine est pour le moment focalisée uniquement sur les personnes présentant des symptômes. Ce dispositif de surveillance passive a été renforcé par la mise en place d'une surveillance clinique et virologique des suspicions de grippe zoonotique au sein du réseau Sentinelles (médecine de ville) (14). Par ailleurs, un dispositif pilote de surveillance renforcée des gripes d'origine aviaire a été mis en place depuis début décembre 2023 (22) sous la forme d'une expérimentation d'une durée de quatre mois dans quatre régions : Bretagne, Pays de la Loire, Occitanie et Nouvelle-Aquitaine. Ce protocole, dénommé SAGA, repose sur la réalisation de prélèvements respiratoires chez des personnes exposées à un foyer d'influenza aviaire hautement pathogène confirmé (éleveurs, intervenants et vétérinaires), y compris lorsque ces personnes sont asymptomatiques (surveillance dite active) (21) (14). Cette surveillance a pour objectif principal la détection précoce de cas de transmission zoonotique de l'animal à l'Homme pour mieux les comprendre, et ainsi réduire les risques pour les personnes exposées et limiter la diffusion.

Les infections humaines par des virus de l'influenza aviaire doivent être notifiées en vertu de la législation de l'UE dans les 24 heures par le biais du système d'alerte précoce et de réaction (EWRS) conformément à la décision de l'UE 1082/2013/EU (23). La notification est également requise par le biais du système de notification du Règlement sanitaire international (RSI) (OMS, 2017) : « Chaque État partie notifie à l'OMS, par les moyens de communication les plus efficaces disponibles, par l'intermédiaire du point focal national du RSI, et dans les 24 heures suivant l'évaluation des informations de santé publique, tous les événements susceptibles de constituer une urgence de santé publique de portée internationale sur son territoire conformément à l'instrument de décision, ainsi que toute mesure sanitaire mise en œuvre en réponse à ces événements. Les informations doivent également être partagées avec les autorités locales chargées de la sécurité et de la santé au travail (24). »

---

<sup>3</sup> Catégorie A : maladie non habituellement présente dans l'Union européenne et à l'égard de laquelle des mesures d'éradication immédiates doivent être prises aussitôt qu'elle est détectée ; catégorie D : maladie à l'égard de laquelle des mesures s'imposent en vue d'en empêcher la propagation en cas d'entrée dans l'Union ou de mouvements entre les États membres ; catégorie E : maladie à l'égard de laquelle une surveillance est nécessaire au sein de l'Union ; règlement d'exécution (UE) 2018/1882.

## 1.7. Données de circulation des virus influenza porcins et aviaires en France et en Europe

### 1.7.1. Influenza porcine

Selon Santé publique France (25) et le Haut conseil de la santé publique (13), trois sous-types de virus influenza de type A circulent actuellement chez le porc au niveau international, y compris en France :

- les sous-types H1N1v et H3N2v, qui diffèrent de ceux circulant chez l'Homme ;
- le sous-type H1N2v.

Des cas humains dus à ces trois sous-types sont sporadiquement détectés dans le monde. Depuis janvier 2021, plus d'une trentaine de cas d'infection humaine par ces trois sous-types de virus influenza de type A d'origine porcine ont été détectés en Amérique, en Asie et en Europe. Une infection, par un virus influenza A (H1N2)v d'origine porcine appartenant au clade 1C.2.4, chez un homme résidant en Bretagne, a été confirmée en septembre 2021(26).

En France, les unités de Virologie immunologie porcines (VIP/LNR IP) et Épidémiologie santé bien-être (EPISABE), du laboratoire national de référence de Ploufragan-Plouzané-Niort de l'Anses contribuent très activement à la surveillance des virus influenza porcins depuis 2005. La mise en place du réseau national de surveillance des virus influenza porcins « Résavip » depuis 2011 a permis d'amplifier la surveillance de ces virus et de décrire leur diversité génétique et leur répartition géographique (27). Les connaissances acquises ces dernières années montrent une augmentation de la diversité génétique et antigénique des virus influenza A porcins, ainsi qu'une évolution de leur dynamique au sein des troupeaux. Elles confirment les risques associés aux transmissions de virus influenza A vers et depuis l'espèce porcine (16). Chaque trimestre et chaque année, Résavip publie un bulletin d'information national mis en ligne sur le site de la Plateforme d'Epidémiosurveillance en santé animale ESA (28). Les données issues de ces bulletins d'information national trimestriels montrent au cours de la période 2020-2023, **une circulation de ces virus toute l'année dans les populations porcines** (cf. Tableau 1).

**Tableau 1. Données de circulation des virus influenza A détectés chez le porc en France métropolitaine (lors de visites d'élevages réalisées par les vétérinaires volontaires de Résavip).**

Année	2021				2022				2023			
	T 1	T 2	T 3	T 4	T 1	T 2	T 3	T 4	T 1	T 2	T 3	T 4
Trimestre												
Nombre de visites d'élevage positives (%)	39/87 (45 %)	27/72 (38 %)	29/64 (45,3 %)	31/75 (41,3 %)	32/74 (43,2 %)	19/48 (39,6 %)	21/47 (44,7 %)	39/76 (51,3 %)	36/83 (43,4 %)	25/55 (45,5 %)	15/54 (27,7 %)	26/89 (29,2 %)
H1avN1 (%)	9/39 (23 %)	2/27 (7,4 %)	7/29 (24,1 %)	5/31 (16,1 %)	8/32 (25 %)	5 (26,3 %)	7 (33,3 %)	10/39 (25,6 %)	9/36 (25 %)	6 (24 %)	5/15 (33,3 %)	8/26 (30,8 %)
H1avN2 (%)	20/39 (51 %)	13/27 (48 %)	11/29 (37,9 %)	13/31 (41,9 %)	15/32 (46,9 %)	4 (21,1 %)	9 (42,8 %)	16/39 (41 %)	15/36 (41,7 %)	8 (32 %)	9/15 (60 %)	14/26 (53,8 %)
H1N1pdm	1/39 (2,6 %)	1/27 (3,7 %)	2/29 (6,9 %)	4/31 (12,9 %)	1/32 (3,1 %)	2 (10,5 %)	0	1/39 (2,6 %)	1/36 (2,8 %)	0	0	0
H1hvN2	0	0	1/29 (3,4 %)	1/31 (3,2 %)	0	0	0	0	0	0	0	0
Plusieurs souches détectées simultanément	0	0	1/29 (3,4 %)	0	0	0	0	1/39 (2,6 %)	0	0	0	0
Sous type indéterminé ou partiellement indéterminé	7/39 (18 %)	9/27 (33,3 %)	5/29 (17,2 %)	6/31 (19,4 %)	8/25 (25 %)	8 (42,1 %)	5 (23,8 %)	10/39 (25,6 %)	11/36 (30,6 %)	8 (32 %)	1/15 (6,7 %)	3/26 (11,5 %)

Source : bulletins d'information national trimestriels Résavip sur la plateforme ESA (28)

## 1.7.2. Influenza aviaire hautement pathogène

D'importants foyers du virus de l'influenza aviaire A (H5N1) hautement pathogène ont été détectés en Asie chez les oiseaux d'élevage et sauvages en 1997. Depuis 2003, cette souche s'est propagée mondialement et circule toujours actuellement. Des virus H5N6, H5N5 ou H5N8 qui en sont dérivés se diffusent également ces dernières années. Ces derniers sont préoccupants en raison de leur degré de virulence et de leur large distribution, non seulement chez les volailles mais également chez les oiseaux sauvages (29).

Il existe en France une surveillance passive de l'avifaune sauvage orchestrée par le réseau SAGIR (14).

En France, depuis 2015, des virus influenza aviaires hautement pathogènes ont été à l'origine d'épizooties d'ampleur croissante, en particulier au sein des élevages de palmipèdes du sud-ouest de la France. Ces épisodes ont pour la plupart également touché les autres pays européens. Au cours de la période 2021-2022, une épizootie d'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP), très majoritairement due au virus A (H5N1) du clade 2.3.4.4b (30), 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 (14). Le sous-type H5N8, majoritaire lors de la saison 2020-2021, a été identifié sporadiquement. En Europe, la totalité des séquences H5 appartiennent au clade 2.3.4.4b (31).

La Figure 1 ci-dessous, issue d'un rapport de l'EFSA de mars 2024 (32), montre tous les foyers d'IAHP chez les oiseaux qui ont été déclarés par mois de suspicion *via* le système d'information sur les maladies animales (ADIS) de l'Union européenne (UE) ou le système mondial d'information sur la santé animale (WOAH-WAHIS) de l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA) en Europe pour les sept dernières années épidémiologiques et pour celle en cours<sup>4</sup>. Pour l'année épidémiologique en cours 2023-2024, qui commence le 1<sup>er</sup> octobre 2023, les données rapportées sont tronquées au 15 mars 2024. ***Il convient de souligner le caractère rapidement évolutif du nombre total de détections de virus d'IAHP rapporté au cours des trois années épidémiologiques de 2020-2021 à 2022-2023.*** L'épizootie observée au cours de l'année épidémiologique 2022-2023 a dépassé les deux années épidémiologiques précédentes (2020-2021 et 2021-2022) en matière de nombre total de détections de virus IAHP signalées chez les oiseaux sauvages (4 199 contre 2 406 et 3 933 respectivement). Néanmoins, un nombre plus faible d'oiseaux domestiques (1 319 contre 1386 et 2 774) a été affecté par les virus IAHP au cours de ces deux années.

De plus, ces virus n'ont pas cessé de circuler au cours de la saison estivale de 2022 et 2023, contrairement à ce qui a été observé jusqu'à présent en Europe.

Face à l'augmentation constatée des cas d'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) dans la faune sauvage courant fin 2023, la France a été déclarée en risque élevé le 5 décembre 2023 (arrêté du 4 décembre 2023 qualifiant le niveau de risque en matière d'influenza aviaire hautement pathogène) (33). Compte tenu de la forte diminution de l'incidence des cas d'influenza aviaire hautement pathogène, pour l'année épidémiologique en cours, dans l'avifaune sauvage (599) et l'avifaune domestique (327), conséquence de la vaccination obligatoire des troupeaux de canards domestiques depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2023, l'arrêté a été abrogé le 14 mars 2024.

<sup>4</sup> Une « année épidémiologique » désigne la période commençant à la semaine 40 (début octobre) et se terminant à la semaine 39 (fin septembre) de l'année suivante.

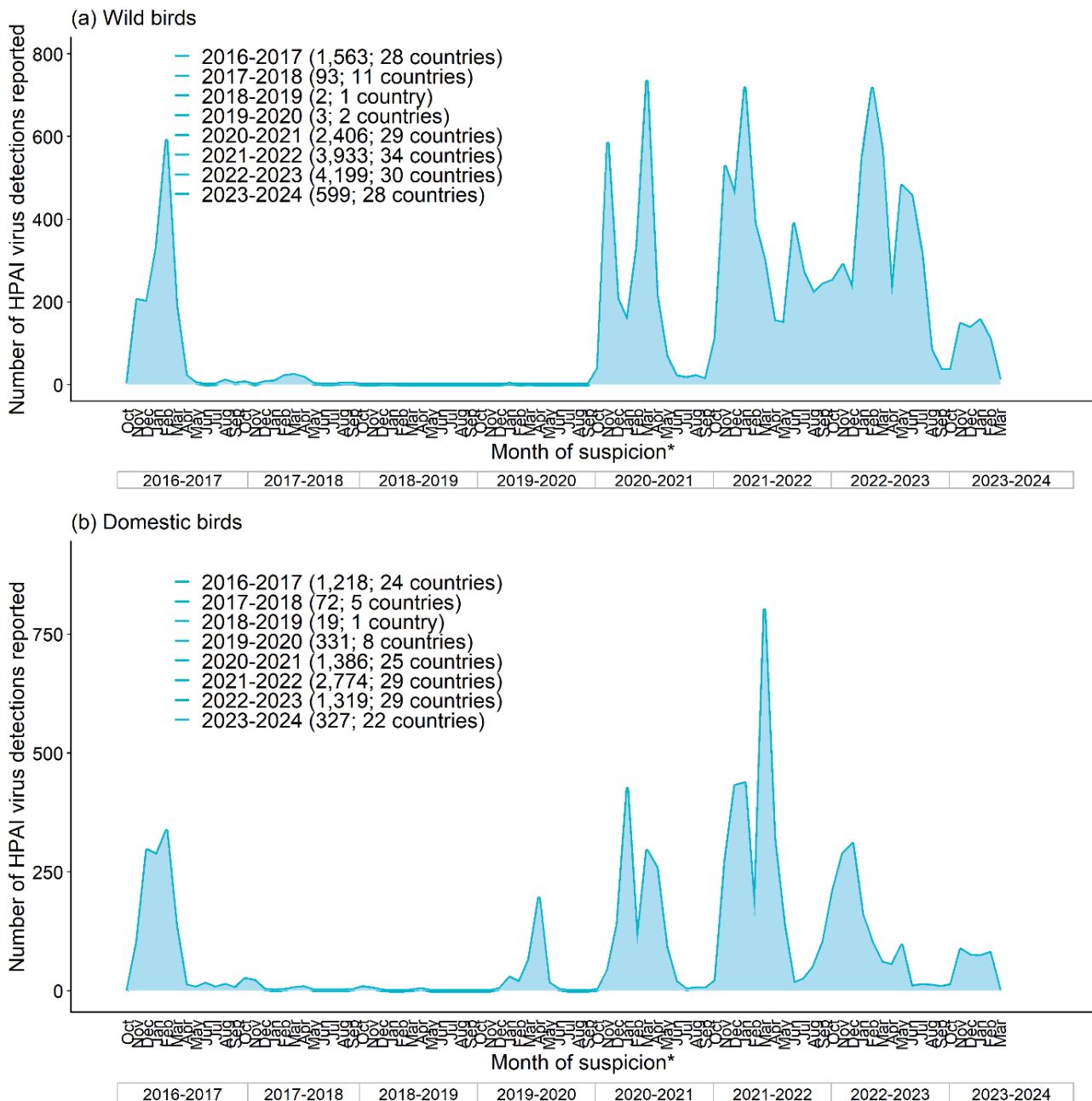


Figure 1. Répartition du nombre de détections du virus de l'IAHP chez des oiseaux sauvages (12 798) (a) et domestiques (7 446) (b) signalés en Europe au cours de huit années épidémiologiques, par mois de suspicion, du 1<sup>er</sup> octobre 2016 au 15 mars 2024 (20 244).

## 1.8. Prise en charge d'un cas possible d'infection due à un virus influenza porcine ou aviaire

La stratégie de surveillance et d'investigation d'un cas suspect de grippe humaine due à un virus influenza d'origine aviaire ou porcine en France a été décrite par Santé publique France (*cf.* §.3.1).

Les modalités de prise en charge d'un cas possible et des personnes-contacts d'un cas possible sont également détaillées dans l'avis du Haut conseil de la santé publique du 10 décembre 2021 (13).

Seules sont reprises dans ce chapitre les recommandations émises par le HCSP relatives à la prise en charge thérapeutique d'un cas possible de grippe d'origine zoonotique.

En effet, selon le HCSP, « le traitement antiviral par inhibiteur de la neuraminidase (par oseltamivir ou zanamivir) est recommandé et doit être institué le plus rapidement possible, au mieux dans les 48 premières heures après apparition des symptômes, sans que ce délai ne constitue une limite ». Le HCSP indique par ailleurs la possibilité d'envisager la prescription, dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel, d'un inhibiteur de la polymérase, le favipiravir, pour un patient présentant une forme grave en situation de résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase. Il ajoute également qu'un traitement symptomatique complète la prescription du traitement antiviral.

Un document de la Mission COREB<sup>5</sup> nationale du 2 novembre 2022 intitulé « Vigilance grippe aviaire ; Informations complémentaires pour la prise en charge hospitalière d'un patient suspect » (34) propose également comme traitement l'oseltamivir mais avec la possibilité, selon la gravité et l'évolution et après expertise et collégialité, de prescrire du zanamivir (IV), du favipiravir ou du péràmivir (selon disponibilité).

---

<sup>5</sup> Coordination opérationnelle risque épidémiologique et biologique.

## 2. Objectif et méthode de travail

Ce travail a pour objectif de :

- définir la place de la détection des génomes des virus Influenza A et B de la grippe et du SARS-CoV-2 par RT-PCR dans la stratégie diagnostique d'un cas suspect de grippe humaine due à un virus influenza d'origine aviaire ou porcine ;
- évaluer les performances diagnostiques de la RT-PCR de détection de la grippe A et B saisonnière pour la recherche d'un virus influenza A d'origine zoonotique chez les patients présentant des symptômes compatibles avec une infection par le virus SARS-CoV-2 ou une infection respiratoire hivernale, dont la grippe, dans un contexte d'exposition à risque à un virus influenza zoonotique ;
- préciser les conditions de prélèvements respiratoires chez les cas possibles d'infection due à un virus influenza porcine ou aviaire.

Cette évaluation a consisté à analyser et à synthétiser les données issues d'une recherche rapide non systématique de la littérature et à consulter les parties prenantes (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Liste de parties prenantes consultées.

Organismes
Centre national de référence des virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2)
Conseil national professionnel d'infectiologie - maladies infectieuses et tropicales
Santé publique France
ANRS-Maladies infectieuses émergentes
Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

### 2.1. Recherche bibliographique et résultats

Une recherche bibliographique ciblant les études de performances diagnostiques de la RT-PCR pour la détection d'un virus influenza A chez des patients présentant des symptômes grippaux dans un contexte d'exposition à risque à un virus influenza zoonotique a été réalisée. Les bases bibliographiques suivantes ont été consultées (sans limite de date de début de recherche à avril 2024) : *Medline*, *Embase*. La stratégie de recherche se trouve en Annexe 3.

Aucune des 191 références identifiées par la recherche bibliographique ne permet d'évaluer la performance diagnostique de la RT-PCR ciblant le génome des virus influenza A humain pour la détection d'un virus influenza A d'origine zoonotique chez l'Homme.

Une recherche complémentaire des recommandations internationales a été réalisée, axée sur l'investigation d'une suspicion de grippe chez l'humain due à un virus influenza d'origine aviaire ou porcine. Cette recherche a permis d'identifier des recommandations publiées par trois organismes :

- deux documents de l'OMS, l'un publié en 2018 et intitulé « Protocole d'investigation de la grippe non saisonnière et d'autres maladies respiratoires aiguës émergentes » (35) et l'autre intitulé « Informations de l'OMS pour la détection moléculaire des virus de la grippe », révisé en février 2021 (36) ;

- une recommandation de l'*European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) de 2022, intitulée « Tester et détecter des infections dues à un virus influenza zoonotique chez l'Homme dans l'UE/EEE » (37) ;
- un document de recommandations émises par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de juin 2023, intitulé « Recommandations provisoires sur les tests et la collecte d'échantillons pour les patients soupçonnés d'être infectés par de nouveaux virus grippaux A susceptibles de provoquer une maladie grave chez l'Homme » (38).



## 3. Synthèse des données analysées

### 3.1. Stratégie de surveillance et d'investigation d'un cas suspect de grippe humaine due à un virus influenza d'origine zoonotique en France

Santé publique France a publié un document intitulé « Surveillance et investigation des cas de grippe humaine due à un virus influenza d'origine aviaire ou porcine » qui a été mis à jour le 25 novembre 2022 (25). Il décrit la conduite à tenir face à une suspicion de grippe humaine due à un virus influenza zoonotique. Ce document fait suite à l'avis du Haut conseil de la santé publique du 10 décembre 2021 (13).

Selon Santé publique France, « la surveillance et l'investigation des cas humains de grippe aviaire ou porcine ont pour objectifs :

- d'identifier précocement tout cas survenant sur le territoire national ou importé depuis l'étranger ;
- de mettre en place une prise en charge médicale adaptée (notamment par antiviraux) ;
- de réduire le risque d'émergence et de diffusion d'un virus à potentiel pandémique en isolant les cas confirmés et en investiguant les personnes-contacts et co-exposées ;
- de décrire et caractériser les cas humains d'infection par un virus influenza aviaire ou porcine et leurs expositions, notamment dans le but d'informer les autorités sanitaires dans le cadre de la surveillance internationale des virus influenza (SPF grippe zoonotique) ».

Ce document présente la démarche à suivre devant toute personne présentant une infection respiratoire aiguë et rapportant une exposition à risque à des volailles, des palmipèdes ou des porcs quel que soit le statut sanitaire des animaux, ou encore à des oiseaux ou des mammifères sauvages malades ou morts (cf. Figure 2).

**La première étape consiste en une élimination des diagnostics différentiels, correspondant à rechercher par RT-PCR la grippe saisonnière (impliquant un sous-typage) et la COVID-19.**

➔ **Tout prélèvement positif pour une grippe A doit être suivi d'un sous-typage pour toute personne présentant un tableau clinique d'infection respiratoire aiguë (IRA) et rapportant une exposition à risque.** Par ailleurs, compte tenu du fait que certaines souches virales du sous-type A (H5N1) du clade 2.3.4.4b présentent un neurotropisme chez les mammifères sauvages, SPF recommande également d'effectuer une recherche de grippe dans un prélèvement respiratoire, avec typage et sous-typage, en cas d'encéphalite ou de méningo-encéphalite chez un patient rapportant une exposition à risque.

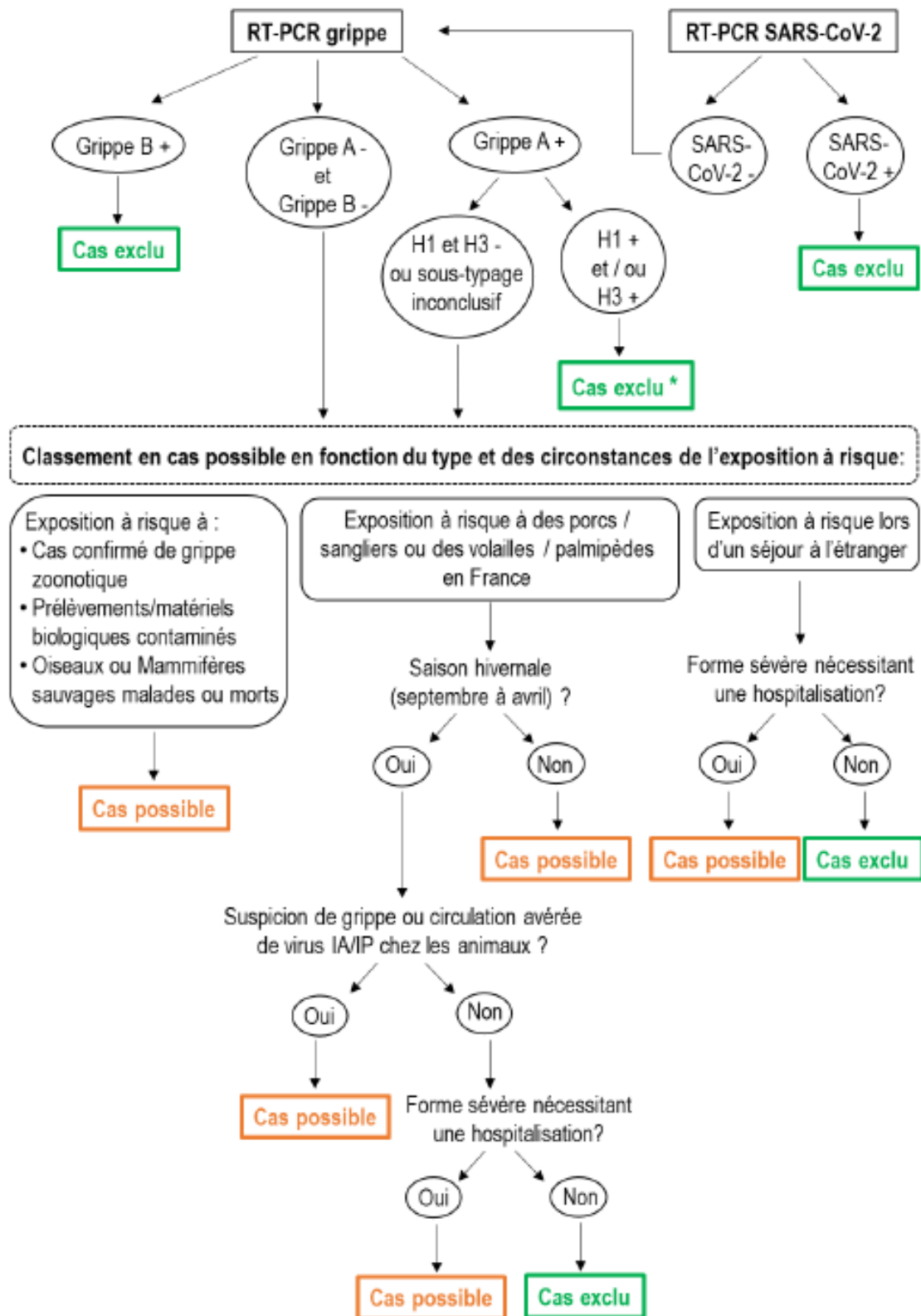
En raison de l'évolution génétique constante des virus influenza, un résultat de typage (généralement ciblant le gène M) négatif ne permet pas d'exclure une grippe zoonotique (cf. Figure 2).

➔ **Tout résultat positif pour un virus de type A, avec un sous-typage (c'est-à-dire la recherche des virus grippaux humains A (H1N1)pdm09 et A (H3N2)) négatif ou ininterprétable** doit faire suspecter une grippe zoonotique et entraîne le classement en cas possible si le patient correspond à l'ensemble des critères (voir Annexe 1).

→ ***Le classement en cas possible est ensuite défini en fonction du type de circonstances de l'exposition à risque (cf. Figure 2 et Annexe 1).***

Si le sous-typage n'est pas possible dans le laboratoire local ou régional le plus proche, l'ARS, en liaison avec le médecin ayant pris en charge le cas, veille à ce que le prélèvement respiratoire soit envoyé sans délai au CNR, pour caractérisation virologique et séquençage. Dans le cas où ce prélèvement n'est plus disponible, l'ARS veille à ce qu'un nouveau prélèvement respiratoire soit effectué au plus vite et envoyé immédiatement au CNR par le laboratoire l'ayant réalisé sous emballage conforme accompagné de la fiche de renseignement complétée.

Par ailleurs, le HCSP recommande d'envoyer systématiquement pour séquençage au CNR, tout prélèvement respiratoire positif pour une grippe A, quel que soit le résultat de sous-typage, chez une personne présentant une infection respiratoire aiguë et rapportant une exposition à des porcs ou sangliers, en raison de l'existence d'échanges bidirectionnels de virus à l'interface Homme-Porc. En effet, on ne peut exclure la possibilité d'une infection humaine par un virus d'origine porcine qui serait suffisamment proche génétiquement d'un virus grippal humain pour que le résultat du sous-typage indique une grippe saisonnière (13). L'analyse par séquençage peut permettre d'identifier des marqueurs suggérant une circulation de virus porcin chez l'Homme, ou encore un virus influenza issu d'un réassortiment entre un virus porcin et un virus humain, qui constitueraient des événements utiles à étudier et à documenter par le CNR dans le cadre de la surveillance internationale des virus influenza.



\* En cas d'exposition à des porcs ou des sangliers, un résultat de sous-typage H1 ou H3 positif ne permet pas d'exclure l'infection par un virus influenza d'origine porcine. Seul le séquençage du génome viral peut confirmer ou éliminer une grippe porcine.

Figure 2. Algorithme décisionnel devant toute personne présentant une infection respiratoire aiguë et rapportant une exposition à risque.

### 3.2. Place de la RT-PCR des virus influenza A et B dans la stratégie diagnostique d'un cas suspect de grippe d'origine zoonotique

L'OMS, l'ECDC et le CDC ont décrit la stratégie diagnostique d'un cas suspect de grippe humaine due à un virus influenza d'origine zoonotique **et recommandent comme premier test à réaliser la RT-PCR pour la détection des génomes des virus influenza A et B.**

**Cette position est en accord avec la stratégie d'investigation, d'un cas suspect de grippe humaine due à un virus influenza d'origine zoonotique, décrite par Santé publique France.**

Plus précisément :

- l'OMS présente un algorithme de diagnostic d'une grippe d'origine zoonotique chez l'humain (35) et positionne comme premier test à réaliser la RT-PCR pour détecter un virus influenza de type A et B. L'OMS a en outre publié un document (36) décrivant les protocoles de détection et de sous-typage des gripes A et/ou B par RT-PCR pour la surveillance des virus influenza humains et zoonotiques chez l'Homme ;
- l'ECDC présente également un organigramme des tests à effectuer pour confirmer un cas d'influenza zoonotique (37). La RT-PCR pour la détection d'un virus influenza A et B est positionnée au même niveau que le séquençage complet du génome et l'isolement du virus. L'ECDC précise cependant que les tests moléculaires existants, tels que la RT-PCR en temps réel, disponibles dans le commerce et agréés par la FDA peuvent ne pas détecter les nouveaux virus de la grippe A zoonotique ;
- les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recommandent d'effectuer un test par RT-PCR ciblant les génomes des virus influenza A et B pour tout patient suspecté d'être infecté par un nouveau virus de la grippe A zoonotique (38). Le CDC précise que les performances diagnostiques des RT-PCR homologuées pour la détection des virus grippaux humains saisonniers A et B dans les échantillons respiratoires sont connues, mais qu'elles n'ont pas été démontrées pour de nouveaux virus grippaux A d'origine zoonotique (39). De fait, un résultat négatif par RT-PCR ne permet pas d'exclure une infection par un nouveau virus de la grippe A zoonotique. D'autre part, compte tenu du fait que les infections humaines par un nouveau variant zoonotique de la grippe A sont très rares, même dans un contexte d'exposition à risque, les cliniciens doivent toujours envisager de tester d'autres agents pathogènes respiratoires responsables d'une maladie respiratoire fébrile aiguë, en fonction de l'épidémiologie locale des virus respiratoires en circulation (par exemple, SARS-CoV-2).

### 3.3. Techniques de détection des virus zoonotiques

Selon le HCSP (13), « les techniques de RT-PCR en temps réel restent les techniques de choix pour la détection rapide et spécifique des virus zoonotiques porcins et aviaires chez l'Homme. La technique de RT-PCR, spécifique du gène M avec amorces et sondes actualisées aux virus influenza A en circulation depuis la pandémie de 2009, **permet de détecter l'ensemble des virus influenza A d'origine zoonotique comme ceux de la grippe saisonnière.** Des amorces spécifiques du gène codant l'hémagglutinine et de celui codant la neuraminidase adaptées à chacun des sous-types et/ou lignages viraux sont nécessaires pour déterminer le sous-type viral (HxNy) ».

Une actualisation régulière des amorces et sondes utilisées est nécessaire, compte tenu de l'évolution génétique constante des virus. Un suivi de l'évolution des séquences des virus influenza dans les différentes espèces est réalisé par le Centre national de référence (CNR) des virus des infections respiratoires (dont la grippe) pour les virus saisonniers et par les laboratoires nationaux de référence (LNR) influenza porcine et influenza aviaire (Anses) pour les virus influenza porcins et aviaires.

Lorsque le sous-type d'un virus influenza infectant un patient n'a pas pu être précisé par les méthodes de RT-PCR permettant d'identifier les gènes HA et/ou NA des virus humains saisonniers ou zoonotiques, les méthodes de séquençage à haut débit (NGS) permettent la détermination de la séquence du génome complet des virus influenza A quel que soit leur sous-type ou lignage (13).

### **3.4. Conditions de prélèvements respiratoires chez les cas possibles de grippe due à un virus influenza d'origine zoonotique**

Dans son avis du 10 décembre 2021 relatif à la prévention de la transmission à l'Homme des virus influenza porcins et aviaires (13), le Haut conseil de la santé publique a défini les conditions de prélèvements respiratoires chez les cas possibles d'infection due à un virus influenza zoonotique.

Le HCSP spécifie quelles sont les mesures de protection à prendre avant de réaliser les prélèvements respiratoires, dans ce contexte de suspicion d'exposition à un virus d'origine zoonotique.

Par ailleurs, il précise que la localisation préférentielle du prélèvement respiratoire (voies aériennes supérieures ou prélèvement pulmonaire profond) est fonction du type de virus zoonotique suspecté :

- pour les virus porcins : un prélèvement respiratoire nasopharyngé doit être réalisé systématiquement, éventuellement couplé à un prélèvement respiratoire profond (lavage broncho-alvéolaire ou à défaut aspiration trachéale) si le patient est hospitalisé ;
- pour les virus aviaires : un prélèvement à *minima* nasopharyngé doit être réalisé, si possible couplé à un prélèvement respiratoire profond (lavage broncho-alvéolaire ou à défaut aspiration trachéale) si le patient est hospitalisé.

L'ensemble des conditions de prélèvements respiratoires sont détaillées en Annexe 4.

L'OMS, l'ECDC et le CDC ont renseigné la nature des prélèvements respiratoires recommandés pour la réalisation de la RT-PCR ciblant les génomes des virus influenza A et B pour la détection d'un virus influenza A d'origine zoonotique ainsi que le délai recommandé entre le prélèvement et le début des symptômes (cf. Tableau 3).

**Tableau 3. Type de prélèvements recommandé pour la RT-PCR pour la détection d'un virus influenza A d'origine zoonotique et délai recommandé entre le prélèvement et le début des symptômes.**

Organisme	Prélèvements recommandés pour la RT-PCR	Délai recommandé entre le prélèvement et le début des symptômes
CDC, 2024 (38) (39)	<p>Un écouvillon nasopharyngé, ou une aspiration ou un lavage nasal, ou deux écouvillons combinés dans un seul flacon de milieu de transport viral. Si ces échantillons ne peuvent être prélevés, un seul écouvillon nasal ou oropharyngé est acceptable. Pour les patients souffrant d'une maladie grave des voies respiratoires inférieures, un échantillon des voies respiratoires inférieures (par exemple, une aspiration endotrachéale ou un lavage broncho-alvéolaire) doit être prélevé.</p> <p>Si la personne exposée présente une conjonctivite, avec ou sans symptômes respiratoires, un écouvillon conjonctival et un écouvillon nasopharyngé doivent être prélevés pour être testés.</p>	Le plus tôt possible après le début de la maladie, idéalement dans les 7 jours.
ECDC, 2022 (37)	Écouvillon oropharyngé, lavage broncho-alvéolaire, lavage conjonctival ou aspiration trachéale.	Idéalement dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes cliniques. Si les échantillons sont prélevés plus de 7 jours après l'apparition des symptômes, le résultat peut être un faux-négatif ou le matériel peut ne pas convenir à une caractérisation génétique ou antigénique plus poussée.
OMS 2018 (35) et 2021 (36)	<p>Écouvillon nasal, écouvillon oropharyngé et écouvillon nasopharyngé.</p> <p>L'aspiration nasopharyngée et l'aspiration bronchique sont également utiles.</p>	Les échantillons doivent être prélevés le plus rapidement possible.

### 3.5. Synthèse du point de vue des parties prenantes

Les points de vue du Centre national de référence des virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2), du Conseil national professionnel d'infectiologie - maladies infectieuses et tropicales, de Santé publique France, de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail et de l'ANRS-Maladies infectieuses émergentes, ont été recueillis.

La consultation s'est déroulée entre le 6 et le 21 mai 2024 au moyen d'un questionnaire.

Les réponses au questionnaire figurent *in extenso* en Annexe 5 du rapport. Ne figure ci-dessous que la synthèse des principaux commentaires. Les reformulations de texte ou précisions apportées par les différentes parties ont été intégrées dans la présente version.

#### Contenu d'évaluation et conclusions

*Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet du contenu de cette évaluation ?*

Le CNP-MIT n'a pas émis de commentaires.

Le CNR des virus des infections respiratoires et l'Anses ont fait part d'éléments récents concernant le risque de transmission à l'Homme de virus aviaires par l'intermédiaire des bovins. Ils ont signalé l'émergence d'un virus réassortant de génotype B3.13 du virus H5N1 du clade 2.3.4.4b chez les caprins mais surtout les bovins aux USA. Ce virus a été à l'origine d'un cas bénin (conjonctivite) chez un humain qui a été au contact de bovins contaminés. L'Anses indique par ailleurs que ces souches du génotype B3.13 chez les bovins ne semblent être que très faiblement excrétées par voie respiratoire et pas par voie digestive chez les ruminants alors qu'elles sont fortement détectées dans le lait cru. Elle précise néanmoins que la circulation de ce sérotype B3.13 chez les ruminants n'est pas associée à un risque particulier de réassortiment chez ces mêmes ruminants puisque cet événement est inédit et qu'aucun autre virus influenza A ne circule actuellement chez les ruminants.

Le CNR des virus des infections respiratoires considère ainsi que le dépistage par PCR lors d'une exposition zoonotique pourrait se faire au-delà de la simple exposition à des élevages de volailles ou porcins. Un dépistage quel que soit l'animal source potentiel, permettrait une caractérisation plus générique du risque zoonotique.

L'Anses et le CNR des virus des infections respiratoires ont également précisé que la très forte baisse d'incidence des foyers d'IAHP observée en 2023-2024 en France et en Europe, est la résultante de la vaccination obligatoire des troupeaux de canards domestiques depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2023 qui a également eu pour conséquence d'entraîner une baisse de la circulation de ces virus chez les espèces de l'avifaune sauvage (par la contamination de l'environnement consécutive à chaque foyer d'IAHP).

SpF a fait part d'une mise à jour en cours de la stratégie de surveillance et d'investigation d'un cas suspect de grippe humaine due à un virus influenza d'origine aviaire ou porcine en France. L'avis de la HAS est attendu avant la publication de la mise à jour de ce document.

L'ANRS-MIE considère qu'en cas d'exposition à risque à un virus influenza aviaire, la réalisation d'un prélèvement respiratoire profond expose le préleveur à une contamination, et ne peut être réalisé que s'il apporte un bénéfice individuel au patient au niveau de sa prise en charge médicale. Elle estime que ce point est à clarifier avec les sociétés savantes et organisations de réanimateurs et pneumologues.

*Confirmez-vous l'absence de données, dans la littérature, évaluant les performances diagnostiques de la RT-PCR ciblant le génome des virus de la grippe A pour détecter un virus influenza d'origine zoonotique chez des patients symptomatiques rapportant une exposition à risque ?*

Les organismes professionnels confirment l'absence de données.

L'Anses a confirmé l'absence de kits de PCR commerciaux développés pour l'humain et adaptés au sous-typage des virus IAHP éventuellement contaminants de l'humain, compte tenu notamment de l'absence de marché pour de tels kits pour l'instant.

L'ANRS-MIE considère qu'un inventaire de l'ensemble des trousse diagnostiques « influenza » et « multiplex » disponibles en France est nécessaire afin :

- de répertorier les trousse de RT-PCR FluA en fonction de leur capacité ou non à détecter une grippe zoonotique (dans leurs fiches techniques, les fabricants de RT-PCR FluA doivent mentionner si la validation technique a été réalisée ou non sur des souches de FluA aviaires (H5N1, H7N7, H9N2, etc.) et préciser le gène ciblé par la technologie (gène M, conservé ou autre gène cible) ;
- d'identifier les technologies permettant le sous-typage A-H1/A-H3.

Le CNR des virus des infections respiratoires a indiqué le lancement très récent d'une enquête, conjointement avec l'ANSM, auprès de l'ensemble des fournisseurs de kits de test pour le diagnostic moléculaire afin de faire une analyse *in silico* de la capacité de leurs kits à détecter les gènes M des virus aviaires.

*Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet des conclusions provisoires de cette évaluation (cf. chapitre 4 du document) ?*

Le CNR des virus des infections respiratoires est en accord avec la réalisation de cette prise en charge mais regrette qu'il ne soit pas proposé de tester également le VRS (en plus du SARS-CoV-2 et de la grippe). Il a par ailleurs fait part de l'importance d'ajouter le fait que les laboratoires doivent être informées **par les autorités sanitaires** de la présence de prélèvements provenant de cas possibles d'infection à virus influenza porcine ou aviaire. Cet élément a été pris en compte dans la présente version.

Le CNP-MIT propose l'utilisation de PCR multiplex (ou panel respiratoire)<sup>6</sup> sur prélèvement nasopharyngé et/ou profond afin de rechercher l'ensemble des virus respiratoires habituels (VRS, métagroupe humain, parainfluenza virus etc.) dont la présentation clinique est très proche de la grippe, afin d'éliminer d'autres diagnostics différentiels.

L'ANRS-MIE indique qu'un résultat négatif pour une RT-PCR grippe n'élimine pas la possibilité d'une grippe zoonotique, non détectable par le test utilisé. Elle propose, en cas de suspicion persistante, d'explorer systématiquement les autres virus respiratoires, avec un test multiplex en première intention (tests disponibles dans de très nombreux laboratoires), en métagénomique dans un deuxième temps si le test multiplex rend un résultat négatif ou indéterminé (test disponible dans quelques laboratoires spécialisés).

L'ANRS-MIE précise par ailleurs que la positivité de la RT-PCR SARS CoV-2 et/ou de la grippe B ne permette pas d'exclure définitivement un potentiel cas positif de grippe zoonotique, des co-infections sont toujours possibles.

## Remarques complémentaires

*Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques complémentaires ?*

Le CNR des virus des infections respiratoires et SpF ont indiqué une très probable reconduction du protocole SAGA (projet pilote de surveillance active des personnes exposées à un foyer confirmé d'influenza aviaire et porcine). Dans ce contexte, SpF indique qu'il serait important de pouvoir bénéficier

---

<sup>6</sup> L'évaluation des PCR multiplex pour la détection des virus infectant les voies respiratoires hautes est prévue par la HAS dans le cadre de ses travaux d'évaluation des actes RIHN.



du remboursement de la RT-PCR y compris dans le cadre d'une exposition à un foyer d'influenza aviaire ou porcins confirmé même en l'absence de symptômes.

L'Anses estime que, bien que le document soit principalement tourné vers l'identification de cas en santé humaine, il est tout à fait majeur de prévoir que les acteurs de la santé vétérinaire, soient informés des cas humains de grippe zoonotique. En effet, la présence d'un cas humain appellerait, à très court terme, à réaliser une investigation épidémiologique sur les cas index (faune sauvage, animaux de compagnie ou de rente).

L'Anses considère également qu'il serait opportun de formuler les mêmes préconisations et recommandations pour les éleveurs de bovins et intervenants dans ces élevages que celles qui ont été formulées pour les filières avicoles et porcines, notamment si ce sérotype B3.13 (souches bovines émergentes) ou ses dérivés arrivaient sur le continent européen.

## 4. Conclusions

Les éléments disponibles et présentés ci-dessus (éléments du contexte, recommandations françaises et internationales et point de vue des parties prenantes interrogées) ont permis à la HAS de confirmer la place de la RT-PCR détectant les génomes des virus de la grippe A et B, et du SARS-CoV-2 chez des patients rapportant une exposition à risque à un virus influenza zoonotique et présentant des symptômes compatibles avec une infection par le virus SARS-CoV-2 ou une infection respiratoire hivernale, dont la grippe.

- Un résultat positif à la grippe B ou au SARS-CoV-2 permet un diagnostic d'exclusion d'une grippe zoonotique.
- Un résultat positif à la grippe A doit être suivi d'un sous-typage pour toute personne présentant un tableau clinique d'infection respiratoire aiguë (IRA) et rapportant une exposition à risque.
- Un résultat positif à la grippe A, avec absence de sous-typage humains (c'est à dire (H1N1)pdm09 et A (H3N2)) doit faire suspecter une grippe zoonotique.
- En l'absence de données de performances diagnostiques de la RT-PCR ciblant le génome des virus de la grippe A pour détecter un virus influenza d'origine zoonotique chez des patients symptomatiques rapportant une exposition à risque et compte tenu de l'évolution génétique constante des virus influenza A, y compris dans cette zone conservée du génome viral, **un résultat négatif ne doit pas exclure une grippe zoonotique.**

Des données récentes de surveillance des virus influenza porcins dans les populations porcines et des virus influenza aviaires dans l'avifaune sauvage montrent une circulation de ces virus toute l'année. Ces données confirment la nécessité de proposer une prise en charge de l'acte de détection par RT-PCR des virus de la grippe A et B, et du SARS-CoV-2, quelle que soit la période de l'année.

Afin d'optimiser la détection du virus, la RT-PCR détectant les génomes des virus de la grippe A et B, et du SARS-CoV-2 doit être réalisée le plus rapidement possible après le début des symptômes.

Pour la détection des virus influenza A qu'ils soient d'origine humaine ou zoonotique, la technique de RT-PCR doit être spécifique du gène de matrice M (région conservée parmi les virus influenza A) avec des amorces et sondes actualisées aux virus influenza de type A en circulation.

La HAS rappelle que les conditions de prélèvements respiratoires chez les cas possibles d'infection due à un virus influenza zoonotique préconisées par le Haut conseil de la santé publique doivent être strictement respectées notamment :

- le port d'un appareil de protection respiratoire (type FFP2), de lunettes, de surblouse et de gants à usage unique (précautions complémentaires aéroportées et contact) ;
- la localisation préférentielle du prélèvement respiratoire (voies aériennes supérieures ou prélèvement pulmonaire profond) qui doit être fonction du type de virus zoonotique suspecté :
  - pour les virus porcins : un prélèvement respiratoire nasopharyngé doit être réalisé systématiquement, éventuellement couplé à un prélèvement respiratoire profond (lavage broncho-alvéolaire ou à défaut aspiration trachéale) si le patient est hospitalisé,
  - pour les virus aviaires : un prélèvement à *minima* nasopharyngé doit être réalisé, si possible couplé à un prélèvement respiratoire profond (lavage broncho-alvéolaire ou à défaut aspiration trachéale) si le patient est hospitalisé.

Par ailleurs, les laboratoires doivent être prévenus par les autorités sanitaires de la présence de prélèvements provenant de cas possibles d'infection à virus influenza zoonotique et veiller à la stricte application des précautions d'hygiène.

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Définition de cas de grippe zoonotique (23)	28
Annexe 2.	Définition d'une exposition à risque (23)	31
Annexe 3.	Recherche documentaire	32
Annexe 4.	Suspicion de grippe porcine ou aviaire : conditions de prélèvements (13)	35
Annexe 5.	Parties prenantes	37

## Annexe 1. Définition de cas de grippe zoonotique (25)

### Cas suspect de grippe zoonotique

Un cas suspect est une personne répondant à la définition d'un cas possible (*cf.* définition *infra*) selon le clinicien ou le biologiste qui prend en charge le patient, mais **qui n'a pas encore été évalué conjointement par Santé publique France et l'Agence régionale de santé (ARS) concernée**. Le clinicien ou le biologiste prenant en charge un tel cas doit contacter le point focal régional de l'ARS pour validation du cas suspect.

### Cas possible de grippe zoonotique

Pour classer un patient en cas possible de grippe zoonotique, il faut obligatoirement qu'il remplisse trois critères :

- une exposition à risque dans les dix jours précédant les symptômes (*cf.* Annexe 2) ;
- une clinique évocatrice de grippe, voire plus spécifiquement de grippe zoonotique sur des critères d'atteinte du système nerveux central ;
- l'exclusion préalable de l'infection par une grippe saisonnière (avec typage et sous-typage) et de la COVID-19 (seule une RT-PCR, et non un test antigénique, permettra d'exclure l'infection par le SARS-CoV-2 dans le contexte d'une suspicion de grippe zoonotique)<sup>7</sup>.

Les critères de classement en cas possible de grippe zoonotique diffèrent en fonction :

- des circonstances d'exposition à risque (*cf.* Annexe 2) ;
- de la période de l'année : saison estivale (de mai à août) durant laquelle la fréquence des infections respiratoires aiguës en population générale est généralement faible, *versus* saison hivernale (de septembre à avril) durant laquelle la fréquence des infections respiratoires aiguës en population générale est nettement plus élevée, en raison de la circulation d'une multitude d'agents pathogènes ;
- de l'existence ou non d'une suspicion clinique d'influenza aviaire/porcin chez les animaux auxquels la personne a été exposée ;
- du niveau de gravité des symptômes.

Les différents critères de classement en cas possible de grippe zoonotique sont indiqués dans la Figure 2.

#### **a) Indépendamment de la période de l'année durant laquelle le cas survient**

Tout patient présentant des signes cliniques **d'infection respiratoire aiguë** (fièvre ou sensation de fièvre d'apparition brutale et signes respiratoires) **quel que soit le niveau de gravité**, ou **des signes d'atteinte du système nerveux central** (encéphalite ou méningoencéphalite)<sup>8</sup>, et **après exclusion des étiologies habituelles pouvant expliquer la symptomatologie, notamment de la COVID-19 et de la grippe saisonnière**<sup>12</sup>, et ayant eu une **exposition à risque** dans les dix jours avant le début des signes avec :

- un cas humain d'infection à virus influenza aviaire/porcin confirmé biologiquement (personne-contact) **OU** ;

<sup>7</sup> Dans le contexte d'une exposition à risque à des porcs/sangliers, un sous-typage H1 ou H3 positif ne permet pas d'exclure formellement une grippe zoonotique, le prélèvement doit donc être envoyé sans délai au CNR afin de confirmer l'infection par une grippe saisonnière par séquençage.

<sup>8</sup> Uniquement en cas d'exposition à risque à des oiseaux.

- des prélèvements ou des matériels biologiques infectés par un virus influenza aviaire/porcin (en laboratoire par exemple) **OU** ;
- des oiseaux ou mammifères sauvages (terrestres ou marins) malades ou morts.

## **OU**

Tout patient présentant des signes cliniques **d'infection respiratoire aiguë basse grave nécessitant une hospitalisation** ou **des signes d'atteinte du système nerveux central** (encéphalite ou méningoencéphalite), et **après exclusion des étiologies habituelles pouvant expliquer la symptomatologie, notamment de la COVID-19 et de la grippe saisonnière<sup>9</sup>** et ayant eu une **exposition à risque** dans les dix jours avant le début des signes **lors d'un séjour à l'étranger**.

### ***b) Au cours de la saison estivale (de mai à août)***

Tout patient présentant **des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë** (fièvre ou sensation de fièvre d'apparition brutale et signes respiratoires) **quel que soit le niveau de gravité**, ou **des signes d'atteinte du système nerveux central** (encéphalite ou méningoencéphalite)<sup>10</sup>, et **après exclusion des étiologies habituelles pouvant expliquer la symptomatologie**, notamment de la COVID-19 et de la grippe saisonnière,

## **ET**

ayant eu une **exposition à risque** dans les dix jours avant le début des signes à des porcs/sangliers ou des volailles/palmipèdes en France, **indépendamment d'une suspicion clinique de grippe ou de circulation avérée de virus influenza** chez l'animal/dans l'élevage.

### ***c) Au cours de la saison hivernale (de septembre à avril)***

Tout patient présentant des signes cliniques **d'infection respiratoire aiguë** (fièvre ou sensation de fièvre d'apparition brutale et signes respiratoires) **quel que soit le niveau de gravité**, ou **des signes d'atteinte du système nerveux central** (encéphalite ou méningoencéphalite), et après exclusion des étiologies habituelles pouvant expliquer la symptomatologie, notamment de la COVID-19 et de la grippe saisonnière,

## **ET**

Ayant eu **une exposition à risque** dans les dix jours avant le début des signes à des porcs/sangliers ou des volailles/palmipèdes en France, **avec une suspicion clinique de grippe ou une circulation avérée de virus influenza** chez l'animal/dans l'élevage.

## **OU**

Tout patient présentant **des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë basse grave nécessitant une hospitalisation** ou **d'atteinte du système nerveux central** (encéphalite ou méningoencéphalite),

## **ET**

---

<sup>9</sup> Dans le contexte d'une exposition à risque à des porcs/sangliers, un sous-typage H1 ou H3 positif ne permet pas d'exclure formellement une grippe zoonotique, le prélèvement doit donc être envoyé sans délai au CNR afin de confirmer l'infection par une grippe saisonnière par séquençage.

<sup>10</sup> Uniquement en cas d'exposition à risque à des oiseaux.

Ayant eu une **exposition à risque** dans les dix jours avant le début des signes à des porcs/sangliers ou des volailles/palmipèdes en France, **en l'absence de suspicion clinique de grippe ou de circulation avérée de virus influenza** chez l'animal/dans l'élevage.

### **Cas confirmé de grippe zoonotique**

Cas avec prélèvement respiratoire indiquant la présence du virus influenza d'origine aviaire/porcine confirmé par le Centre national de référence des virus des infections respiratoires (CNR).

## Annexe 2. Définition d'une exposition à risque (25)

Il s'agit d'un contact sans mesures de protection (absence de port de protection respiratoire et port de tenue spécifique)<sup>11</sup> avec :

- des oiseaux domestiques (dans un élevage ou une basse-cour, sur un marché où des volailles vivantes sont vendues, en expérimentation en laboratoire), vivants ou morts ;
- des oiseaux sauvages isolés, malades ou morts, dans une zone à risque particulier (ZRP) (*cf.* <https://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-la-situation-en-france>) ou toute zone géographique où un virus IA a été identifié (*cf.* liste des zones à risque en annexe III de l'arrêté du 16 mars 2016 relatif aux niveaux du risque épizootique en raison de l'infection de l'avifaune par un virus de l'influenza aviaire hautement pathogène et aux dispositifs associés de surveillance et de prévention chez les volailles et autres oiseaux captifs et plateforme ESA) ;
- des porcs ou sangliers (en élevage confiné ou non, ou domestiques, en abattoir, en foires ou salons ;
- d'exposition, en expérimentation), vivant ou morts ;
- des mammifères sauvages (terrestres ou marins) malades ou morts ;
- un environnement contaminé (air, litière, déjections..) ;
- un cas humain d'infection à virus influenza aviaire/porcin confirmé biologiquement (*cf.* définition d'une personne-contact) ;
- avec des prélèvements ou des matériels biologiques contaminés par un virus influenza aviaire/porcin, en laboratoire de recherche ou de diagnostic par exemple.

---

<sup>11</sup> Cas particulier : lors de situations d'aérosolisation importante (nettoyage sous pression, etc.), un risque résiduel ne peut être exclu chez les personnels malgré l'application des mesures de précaution.

Pour plus d'informations sur les mesures de protection, voir l'annexe 3 de l'avis HCSP sur l'influenza zoonotique (13).

## Annexe 3. Recherche documentaire

### Bases de données bibliographiques

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le Tableau 4 présente les équations utilisées dans les bases de données *Embase* et *Medline*.

Le nombre total de références obtenues par interrogation de ces bases de données bibliographiques est 191.

Tableau 4. Stratégie de recherche dans les bases de données *Embase* et *Medline* (Proquest).

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
<b>Détection de la grippe zoonotique chez les patients infectés</b>		
<b>Recommandations</b>		Pas de limite – 04/2024
Etape 1	(MESH.EXACT("Influenza, Human -- virology") OR MESH.EXACT("Influenza, Human -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT("influenza -- diagnosis")) AND (MESH.EXACT("Influenza in Birds") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Birds -- virology") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Poultry") OR MESH.EXACT("Viral Zoonoses") OR MESH.EXACT("Zoonoses -- virology") OR MESH.EXACT("Swine Diseases") OR MJEMB.EXACT("swine influenza") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("avian influenza") OR MJEMB.EXACT("viral zoonosis -- diagnosis")) OR (TI(avian OR poultry OR swine[*1]) AND TI(influenza OR flu) AND TI(detection OR identification OR testing) AND TI,AB(patients OR infect[*3] NEAR/1 (human[*1] OR worker[*1])))	
AND		
Etape 2	TI(recommendation[*1]) OR TI(recommandation[*1]) OR TI(guideline[*1]) OR TI(best PRE/0 practice[*1]) OR TI(statement[*1]) OR TI(consensus) OR TI(position PRE/0 paper) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH)	
<b>Performance de la PCR dans le diagnostic de la grippe zoonotique chez les patients infectés</b>		
<b>Tous types d'études</b>		Pas de limite – 04/2024
Etape 3	(MESH.EXACT("Influenza, Human -- virology") OR MESH.EXACT("Influenza, Human -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT("influenza -- diagnosis")) AND (MESH.EXACT("Influenza in Birds") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Birds -- virology") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Poultry") OR MESH.EXACT("Viral Zoonoses") OR MESH.EXACT("Zoonoses -- virology") OR MESH.EXACT("Swine Diseases") OR MJEMB.EXACT("swine disease") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("avian influenza") OR MJEMB.EXACT("viral zoonosis -- diagnosis")) OR	



Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
	<p>(TI(avian OR poultry OR swine[*1]) AND TI(influenza) AND TI(detection OR identification OR testing) AND TI,AB(patients OR infect[*3] NEAR/1 (human[*1] OR worker[*1])))</p> <p>OR</p> <p>(TI,AB(simultaneous[*2] NEAR/1 (detection OR detected) OR differential PRE/0 identification) AND TI(avian OR poultry OR swine[*1]) AND TI(influenza) AND TI,AB(patients OR infect[*3] NEAR/1 (human[*1] OR worker[*1])))</p> <p>OR</p> <p>(TI(bird[*1] OR avian OR poultry OR swine[*1] OR zoono*) AND (MESH.EXACT("Influenza, Human -- virology") OR MESH.EXACT("Influenza, Human -- diagnosis") OR MJEMB.EXACT("influenza -- diagnosis") OR (TI(human[*1] OR patient[*1] OR worker[*1]) AND TI(influenza OR flu))))</p>	
AND		
Etape 4	MESH.EXACT.EXPLODE("Polymerase Chain Reaction") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("polymerase chain reaction") OR TI,AB(polymerase PRE/0 chain PRE/0 reaction[*1] OR PCR)	
AND		
Etape 5	<p>TI,AB(ability) OR TI,AB(accuracy) OR TI,AB(accurate) OR TI,AB(reliability) OR TI,AB(reliable) OR TI,AB(reproducibility) OR TI,AB(reproducible) OR TI,AB(sensibility) OR TI,AB(sensible) OR TI,AB(sensitive) OR TI,AB(sensitivity) OR TI,AB(specific) OR TI,AB(specificity) OR TI,AB(useful) OR TI,AB(usefulness) OR TI,AB(diagnosis PRE/0 performance) OR TI,AB(false PRE/0 negative) OR TI,AB(false PRE/0 positive) OR TI,AB(predictive PRE/0 value) OR DTYPE(Evaluation Study) OR MESH.EXACT.EXPLODE("False Negative Reactions") OR MESH.EXACT.EXPLODE("False Positive Reactions") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Observer Variation") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Predictive Value of Tests") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reference Standards") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reproducibility of Results") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Sensitivity and Specificity") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Diagnostic Errors") OR EMB.EXACT("evaluation study") OR MJEMB.EXACT("false negative result") OR MJEMB.EXACT("false positive result") OR MJEMB.EXACT("observer variation") OR MJEMB.EXACT("predictive value") OR MJEMB.EXACT("clinical laboratory standard") OR MJEMB.EXACT("standard") OR MJEMB.EXACT("reproducibility") OR MJEMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("diagnostic error")</p>	

EMB/MESH : descripteur ; MJEMB/MJMESH maj : descripteur majoré ; \* : troncature ; ti : titre ; ab : résumé ; DTYPE : type de document

## Liste des sites Internet consultés

Dans le cadre de ce rapport, les sites suivants ont été consultés (date de consultation : avril 2024) :

- Agency for Healthcare Research and Quality
- Australian Department of Health and Aged Care

- *Australasian Society for Infectious Diseases*
- *BMJ Best Practice*
- *British Columbia Guidelines*
- *British Infection Society*
- *Centers for Disease Control and Prevention*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé*
- *Centre for Effective Practice*
- *Conseil supérieur de la santé (Belgique)*
- *ECRI Guidelines Trust*
- *European Centre for Disease Prevention and Control*
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*
- *GuidelineCentral*
- *Guidelines International Networ*
- *Infectious Diseases Society of America*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*
- *Institut national de santé publique Québec*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*
- *International Society for Infectious Diseases*
- *National Health and Medical Research Council*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- *New Zealand Guidelines Group*
- *Nordic Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*
- *Public Health Agency of Canada*
- *Royal Australian College of General Practitioners*
- *Santé publique France*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Société française de microbiologie*
- *Société de pathologie infectieuse de langue française*
- *Swiss Society for Infectious Disease*
- *Tripdatabase*
- *U.K. Department of Health*
- *U.S. Preventive Services Task Force*
- *World Health Organization*
- *Worldwide Influenza Centre lab*

## Annexe 4. Suspicion de grippe porcine ou aviaire : conditions de prélèvements (13)

### → Conditions de prélèvements respiratoires chez les cas possibles d'infection due à un virus influenza porcine ou aviaire

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

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

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

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

### → Type de prélèvements à réaliser

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

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

### → Réalisation d'un écouvillonnage nasopharyngé

- Les prélèvements nasopharyngés doivent être réalisés avec un kit dédié aux prélèvements de virus respiratoires, constitué d'un écouvillon et d'un milieu de transport (références disponibles auprès du CNR : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-referenc/cnr/virus-infections-respiratoires-dont-grippe/envoyer-echantillonune-souche-au-cnr-virus-infections-respiratoires-dont-grippe>).
- Réalisation du prélèvement : incliner la tête du patient, introduire l'écouvillon profondément dans la narine parallèlement au plancher du palais, bien frotter les parois pharyngées suffisamment haut dans chaque narine avec l'écouvillon puis plonger ce dernier dans le milieu de transport, casser la tige et bien refermer le tube. Contacter le CNR en cas de difficulté.

→ **Conservation du prélèvement** à 4°C, pas de congélation. Expédition à 4°C.

→ **Après réalisation du prélèvement** : remplir avec soin la fiche pour l'envoi des prélèvements en indiquant le nombre et le type de prélèvements réalisés.

Cette fiche clinique<sup>12</sup> est à renseigner et à adresser au CNR avec les prélèvements.

<sup>12</sup> La fiche est téléchargeable sur le site du CNR : [Fiche clinique\\_2023-24 \(pasteur.fr\)](#).

→ **Expédition** : les prélèvements doivent être adressés à l'un des laboratoires du CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe)<sup>13</sup> qui se chargeront de réaliser les tests de détection. L'expédition se fait obligatoirement par transporteur utilisant un conditionnement de type classe 3.

→ **Élimination des déchets**

- Placer le matériel potentiellement contaminant dans les récipients prévus à cet effet. Il devra être éliminé selon les règles d'hygiène en vigueur.
- Enlever dans l'ordre suivant (1) les gants, la surblouse, se frictionner les mains avec de la solution hydro-alcoolique, puis retirer (2) les lunettes et les nettoyer avec une lingette détergente/désinfectante, retirer l'appareil de protection respiratoire en dehors de l'atmosphère contaminée et se frictionner les mains avec de la solution hydro-alcoolique. Tous les matériels jetables doivent être placés dans les déchets d'activité de soins à risque infectieux et assimilés.

---

<sup>13</sup> Cf. Annexe 2 du document de Santé publique France (25).

## Annexe 5. Parties prenantes

Les réponses des organismes professionnels sont regroupées pour chaque question.

### CONTENU D'ÉVALUATION ET CONCLUSIONS

#### C1 *Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet du contenu de cette évaluation ?*

**CNR des virus des infections respiratoires** (Centre national de référence des virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2)) : *A mon avis, si on doit contextualiser cette demande, il est nécessaire de rajouter dans le chapitre 1.7 des éléments récents concernant la détection de virus aviaires chez les bovins, sachant qu'un cas de transmission à l'homme a été observé. Cette donnée nouvelle, suggère que le risque de devoir conduire un dépistage par PCR lors d'une exposition zoonotique pourrait se faire au-delà de la simple exposition a des élevages de volaille ou porcins. Une caractérisation plus générique du risque zoonotique permettrait aussi d'embarquer un dépistage quel que soit l'animal source potentiel. Le titre du chapitre 3.1 devrait se rapprocher en ce sens du titre du chapitre 3.2 (**origine zoonotique** plutôt que **d'origine aviaire ou porcine**).*

*Dans le chapitre d'introduction 1.3, il est encore évoqué la possibilité de circulation des virus B Yamagata. Ceux-ci ne circulent plus depuis 4 ans et notamment, il est erroné de dire que ces dernières années, il y a eu co-circulation des virus B victoria et B Yamagata. Le texte devrait préciser la disparition de ce lignage (cf OMS et recommandations vaccinales).*

*Dans le chapitre 1.3.1, il est dit que la moyenne des décès liés a la grippe est de 9000 par an, il serait utile de donner les fourchettes proposées par SpF (de 2 000 jusqu'à 18 000 observés).*

*Ligne 4 du chapitre 1.4, il faudrait dire que les modifications génétiques permettent d'échapper aux **anticorps NEUTRALISANTS** plutôt que **anticorps clés***

*Dans le chapitre 1.4.1, les phrases : « Ces mutations ponctuelles sont à l'origine de l'adaptation à des hôtes d'espèces différentes, et à l'évolution de la virulence des souches. Ce processus évolutif est à l'origine des épidémies annuelles de grippe. » apparaissent liées mais décrivent des choses très différentes. Je proposerai la formulation suivante : « Dans le cadre du risque zoonotique, une accumulation de mutations ponctuelles peuvent être à l'origine de l'adaptation de virus zoonotiques à un nouvel hôte, Elles peuvent aussi conduire à une modulation ou une augmentation de la virulence des virus. Pour les virus circulant chez l'homme, ces mutations sont observées essentiellement sur le gène de l'hémagglutinine, entraînant le processus de « glissement antigénique » qui participe à la capacité des virus à provoquer des épidémies annuelles. En effet, en modifiant la cible des anticorps neutralisant par ce processus évolutif, l'immunité....*

*Dans le chapitre 1.4.2, juste préciser que le réassortiment génétique ne peut se faire qu'entre virus du même type (type A avec type A, type B avec type B)*

*Dans le chapitre 1.5.1, ligne 2, préciser que els influenza HP ne sont observés que pour les virus des types H5 et H7. Les autres types ne donnent jamais d'influenza HP.*

Dans le chapitre 1.5.1, ligne 5, il est dit que le porc a la capacité d'être infecté par le virus H5N1. Or, à ce jour, en dehors d'infections expérimentales, il n'y a pas eu d'infection porcine au virus H5N1.

Dans le chapitre 1.5.1, ligne 13 à 15, je modifierai le texte pour : **l'infection se contracte par des gouttelettes respiratoires transmises par aérosol en cas d'infection respiratoire, la réplication du virus est généralement limitée aux voies aériennes inférieures, ou par contact ou aérosol au niveau de la conjonctive.**

Dans le chapitre 1.6, le protocole SAGA doit normalement être étendu et pérennisé.

Dans le chapitre 1.7.2, à la fin du chapitre, il pourrait être utile de dire que l'incidence a très fortement baissé en 2023-2024, à la fois du fait de la vaccination des canards d'élevage (canard gras et canard à griller), et par une baisse de la circulation des virus chez les oiseaux sauvages en Europe.

Dans le chapitre 1.8 pour les inhibiteurs de la polymérase, il convient aussi de lister le baloxavir-marboxil en plus du favipiravir

Dans le chapitre 3.3, dernier paragraphe, le CNR possède des RT-PCR de sous-type H et N pour les principaux virus zoonotiques. Je modifierai donc la phrase comme suit : « Lorsque le sous-type d'un virus influenza infectant un patient n'a pas pu être précisé par les méthodes de RT-PCR permettant d'identifier les gènes HA et/ou NA des virus humains saisonniers **ou zoonotiques**, les méthodes... »

Dans la conclusion, Il faut vraiment insister sur le fait que les laboratoires doivent être informés **par les autorités sanitaires** de la présence etc...

**CNP-MIT** (Conseil national professionnel d'infectiologie - maladies infectieuses et tropicales) : Pas de commentaires.

**SpF** (Santé publique France) : Dans le cadre de votre réponse vous faites référence à la conduite à tenir de Santé publique France datant de novembre 2022. Dans cette conduite à tenir est mentionnée la stratégie de surveillance et d'investigation d'un cas suspect de grippe humaine due à un virus influenza d'origine aviaire ou porcine en France.

Dans l'anticipation du remboursement de la RT-PCR grippe, Santé publique France, en lien avec la mission Coreb et le Centre National de Référence Virus des infections respiratoires et plusieurs ARS, a mis à jour fin 2023 la définition de cas et la conduite à tenir en cas de suspicion de grippe zoonotique. Les modifications proposées ont été faites afin de prendre en compte l'évolution rapide de la situation épidémiologique de l'influenza aviaire hautement pathogène au niveau international et le remboursement de la RT-PCR grippe et de kits RT-PCR multiplex permettant le sous-typage des virus de type A. Il n'est en effet pas possible de distinguer une grippe saisonnière d'une grippe zoonotique sur l'unique base d'un résultat positif pour un virus de type A.

La mise à jour de la conduite à tenir avait pour but de simplifier la définition de cas de grippe zoonotique, jugée trop complexe par les professionnels de santé, et à rendre la conduite à tenir plus opérationnelle.

Les dernières données épidémiologiques disponibles sur les virus influenza à potentiel zoonotique ainsi que les recommandations internationales les plus récentes en matière de surveillance des gripes zoonotiques (OMS, ECDC) ont également été prises en compte dans ce travail de mise à jour.

Dans cette mise à jour ont été pris en compte notamment :

- La suppression du besoin d'élimination du diagnostic différentiel du COVID-19 avec la suppression de la réalisation d'une RT-PCR SARS CoV 2 en première intention. De ce fait l'algorithme présenté dans cet avis diffèrera de l'algorithme décisionnel devant tout cas possible de grippe zoonotique en fonction du résultat du test RT-PCR grippe mis à jour dans cette nouvelle conduite à tenir.
- La suppression des périodes hivernale et non hivernale
- L'ajout des carnivores domestiques ou d'élevages suspectés (exposition de l'animal à un foyer confirmé d'IAHP et signes cliniques compatibles) ou confirmés d'infection par un virus influenza aviaire dans la liste des expositions à risque
- L'ajout dans les critères cliniques des symptômes oculaires (conjonctivite)

Dès avis rendu de la HAS la mise à jour de cette conduite à tenir sera alors faite rendant alors obsolète la référence à la conduite à tenir dans ce document.

**Anses** (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) : Il conviendrait dans l'analyse des risques de diffusion des virus influenza aviaire des oiseaux domestiques vers l'homme de tenir compte de la vaccination obligatoire des troupeaux de canards domestiques depuis le 1<sup>o</sup> octobre 2023 qui a eu pour conséquence de limiter à 10 le nombre de foyers d'IAHP au cours de l'hiver 2023-2024. Il faut noter que 8 de ces foyers correspondaient à des animaux non vaccinés (6 élevages de dindes, 1 élevage de poules pondeuse et un élevage de canards reproducteurs pour lequel la vaccination n'est pas obligatoire). Ce nombre limité de foyers chez les oiseaux d'élevage a eu pour conséquence de limiter la multiplication des foyers et la diffusion autour de ces foyers de même que la contamination de l'environnement consécutive à chaque foyer d'IAHP et la contamination en retour des espèces de l'avifaune sauvage.

De même l'avis ne tient pas compte des évènements récents d'émergence d'un réassortant de génotype B3.13 du virus H5N1 clade 2.3.4.4b chez les caprins mais surtout les bovins aux USA. Ce virus qui a été à l'origine d'un cas bénin (conjonctivite) chez un humain et de cas grave chez des chats, tous au contact de bovins contaminés, est issu de nombreux réassortiments avec des virus IAFP circulant au sein des populations d'oiseaux sauvages du continent américain dont les deux derniers survenus en décembre 2023 sur les segments PB2 et NP sont probablement responsables de l'adaptation récente du virus aux ruminants. Seul le virus isolé chez l'humain comprend la mutation en position E627K sur la PB2 qui signe une adaptation aux mammifères (notamment sur la température de réplication. Par ailleurs les souches bovines ont en commun les mutations suivantes :

- HA 172A increase human adapt
- NA A55T virulence / host range
- NA V67I virulence / host range
- NA N70S/D virulence / host range
- NP V105M decrease pathogenicity
- NS V205I/G change virulence
- PB2 V495I change mammal adapt
- PB2 M631L increase mammal adapt <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000770#tab2>
- PA K497R enhanced virus polymerase activity [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/4/17-1509\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/4/17-1509_article)

*Il faut signaler par ailleurs le patron d'excrétion particulier de ces souches du génotype B3.13 chez les bovins puisqu'elles ne semblent que très faiblement excrétées par voie respiratoire et pas du tout par voie digestive chez les ruminants alors qu'elles sont fortement détectées dans le lait cru (CT pouvant descendre aussi bas que CT=10) ce qui pourrait considérablement impacter la voie d'exposition par les gouttelettes de lait lors de la traite et qui interroge sur le risque d'une exposition digestive massive par ingestion de lait cru. Ce point particulier sur l'émergence de ces « souches bovines » devrait être pris en compte dans le dépistage de l'IAHP chez les éleveurs de bovins si ce génotype B3.13 devait arriver en Europe à l'automne prochain à la faveur de la migration descendante, les oiseaux du continent européen pouvant rencontrer les oiseaux du continent américain pour ceux dont les zones de reproduction sont proches du cercle polaire arctique.*

*Enfin et pour conclure, la circulation de ce sérotype B3.13 chez les ruminants n'est pas associée à un risque particulier de réassortiment chez ces mêmes ruminants puisque cet événement est inédit et qu'aucun autre virus influenza A ne circule actuellement chez les ruminants. Par contre son passage éventuel chez le porc est à surveiller étroitement compte tenu du réservoir de virus influenza A circulant dans cette espèce.*

**ANRS-MIE** (ANRS-Maladies infectieuses émergentes) :

- Page 4: 11 sous-types de NA (N1-N9) => N1 à N11
- Page 7 : L'origine des pandémies H1N1 en 1918, H2N2 en 1957 et H3N2 en 1968 étaient très probablement d'origine aviaire, et la pandémie H1N1 de 2009 contenait des gènes du virus de l'influenza aviaire (7)  
=> la pandémie H1N1 de 2009 est considérée comme d'origine porcine avec réassortiment de virus aviaires et humains (<https://elifesciences.org/articles/16777>)  
Reformulation proposée : L'origine des pandémies H1N1 en 1918, H2N2 en 1957 et H3N2 en 1968 étaient très probablement d'origine aviaire, et la pandémie H1N1 d'origine porcine de 2009 contenait des gènes du virus de l'influenza aviaire (7)
- Figure 2, page 19 : Un résultat positif au SARS-CoV-2 ou grippe B permet un diagnostic d'exclusion d'une grippe zoonotique. => La positivité de la RT-PCR SARS CoV-2 et/ou de la grippe B ne permettent d'exclure définitivement un potentiel cas positif de grippe zoonotique (élément repris dans la conclusion), des co-infections sont toujours possibles.  
Une RT-PCR grippe négative n'élimine pas la possibilité d'une grippe zoonotique, non détectable par le test utilisé. Elle doit conduire, devant une suspicion, à explorer systématiquement les autres virus respiratoires, avec un test multiplex en première intention (tests disponibles dans de très nombreux laboratoires), en métagénomique dans un deuxième temps si multiplex négatif ou indéterminé (test disponible dans quelques laboratoires spécialisés).  
De plus, dans un contexte d'infection respiratoire aiguë avec exposition à risque, en cas de Grippe A positive en RT-PCR avec sous-typage indéterminé : le niveau de suspicion est plus élevé qu'en cas de Grippe A négatif en RT-PCR et donc à classer comme « cas possible » quel que soit le niveau d'exposition (comme exposé dans la conclusion).
- Page 21 : Pour les virus aviaires : un prélèvement à minima nasopharyngé doit être réalisé, si possible couplé à un prélèvement respiratoire profond (lavage broncho-alvéolaire ou à défaut aspiration trachéale) si le patient est hospitalisé. Les prélèvements profonds, qui exposent le préleveur à une contamination, ne peuvent être réalisés que s'ils apportent un bénéfice individuel au patient au niveau de sa prise en charge médicale. Ce point est à clarifier avec les sociétés savantes et organisations de réanimateurs et pneumologues.



**C2 Confirmez-vous l'absence de données, dans la littérature, évaluant les performances diagnostiques de la RT-PCR ciblant le génome des virus de la grippe A pour détecter un virus influenza d'origine zoonotique chez des patients symptomatiques rapportant une exposition à risque ?**

**CNR des virus des infections respiratoires** : Oui, toutefois, une enquête est en cours de réalisation conjointement entre l'ANSM et le CNR auprès de l'ensemble des fournisseurs de kits diagnostic moléculaires afin de faire une analyse in silico de la capacité de leurs kits à détecter les gènes M des virus aviaires. Cette enquête vient juste de commencer.

**CNP-MIT** : Pas d'autres données à notre connaissance.

**SpF** : A notre connaissance oui, mais une confirmation du CNR des virus respiratoires pourrait être utile. Bruno Lina : bruno.lina@chu-lyon.fr

**Anses** : Effectivement il n'existe pas de kit PCR commerciaux développés pour l'humain et adaptés au sous typage des virus IAHP éventuellement contaminants de l'humain compte tenu notamment de l'absence de marché pour de tels kits pour l'instant. Néanmoins et s'agissant de tests PCR, les méthodes commerciales développées par les fabricants de diagnostic vétérinaire pourraient être très facilement adaptées à la détection de ces mêmes virus chez l'homme à condition de changer les cibles des contrôles internes des kits vétérinaires qui sont conçus pour détecter des gènes spécifiques des oiseaux. Cette adaptation n'est pas faite pour l'instant et les équipes du LNR IAHP (laboratoire national de référence, en l'occurrence au sein de l'Anses) ont échangés leurs méthodes avec celles du CNR (IPP et HCL) afin que les CNR puissent disposer de méthodes internes capables de détecter rapidement ces virus, voire les développer.

**ANRS-MIE** : Pas à notre connaissance. Néanmoins, bien qu'il n'existe pas de données sur l'évaluation des performances des trousse diagnostiques pour le diagnostic des grippez zoonotiques, un inventaire de l'ensemble des trousse diagnostiques « influenza » et « multiplex » disponibles en France est nécessaire :

1) Dans leurs fiches techniques, les fabricants de RT-PCR FluA mentionnent si la validation technique a été réalisée ou pas sur des souches de FluA aviaires (H5N1, H7N7, H9N2, etc.). Il est indispensable de préciser quelles trousse annoncent ne pas détecter les grippez A zoonotiques. Préciser également dans l'inventaire le gène ciblé par la technologie (c'est en général le gène M, conservé, mais ce n'est pas toujours le cas).

2) Bien identifier les technologies permettant le sous-typage A-H1/A-H3 et celles qui ne le permettent pas parmi les tests commercialisés pour le diagnostic en France.

**C3 Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet des conclusions provisoires de cette évaluation (cf. chapitre 4 du document) ?**

**CNR des virus des infections respiratoires** : Non je suis d'accord avec la réalisation de cette prise en charge. Le seul bémol est qu'il n'est pas proposé de mettre aussi le dépistage du VRS associé au SARS-CoV-2 et la grippe.

**CNP-MIT** : Il nous semble nécessaire que ce document soit aussi évalué par des experts virologues.

Enfin la phrase de conclusion suivante : « Un résultat positif à la grippe A, avec un sous-typage (c'est-à-dire la recherche des virus grippaux humains A (H1N1)pdm09 et A (H3N2)) négatif ou ininterprétable doit faire suspecter une grippe zoonotique » pourrait probablement être simplifiée : « Un résultat positif à la grippe A, avec absence de sous-typage humains (càd (H1N1)pdm09 et A (H3N2)) doit faire suspecter une grippe zoonotique ».

**SpF** : Nous avons plusieurs commentaires sur les conclusions :

- A la lecture de l'avis nous nous questionnons si la proposition de prise en charge de l'acte de détection par RT-PCR des virus de la grippe A et B (qu'il soit en ville ou hospitalier) prend bien également en compte le remboursement des sous-typages, importante également car il n'est pas possible de distinguer une grippe saisonnière d'une grippe zoonotique sur l'unique base d'un résultat positif pour un virus de type A. Si tel est bien le cas, il nous semblerait utile de le préciser cela.
- L'extension de la prise en charge de l'acte de détection par RT-PCR des virus de la grippe A et B en dehors de la période épidémique est-il bien prévu en milieu hospitalier ET en médecine de ville ?
- Dans le cadre de la surveillance humaine nous avons mis en place un projet pilote de surveillance active des personnes exposées à un foyer confirmé d'influenza aviaire et porcine. Dans le cas d'une reconduite de cette surveillance il serait important de pouvoir bénéficier du remboursement de la RT-PCR dans ce contexte, incluant alors le remboursement de la RT-PCR dans le cadre d'une exposition à un foyer d'influenza aviaire ou porcins confirmé même en l'absence de symptômes.

**Anses** : Il serait opportun par cohérence et précaution, et afin de ne pas avoir à refaire le travail à l'automne, formuler les mêmes préconisations et recommandations pour les éleveurs de bovins et intervenants dans ces élevages que celles qui ont été formulées pour les filières avicoles et porcines, notamment si ce sérotype B3.13 ou les sérotypes qui ne manqueront pas d'en dériver arrivaient sur le continent européen.

**ANRS-MIE** : La positivité de la RT-PCR SARS CoV-2 et/ou de la grippe B ne permettent d'exclure définitivement un potentiel cas positif de grippe zoonotique, des co-infections sont toujours possibles.

## REMARQUES COMPLEMENTAIRES

**R1** **Existe-t-il des points non abordés et/ou avez-vous des remarques complémentaires ?**

**CNR des virus des infections respiratoires** : Toutes mes remarques sont dans le C1.

Il manque un sous chapitre lié au risque bovin qui peut devenir significatif, et il n'y a aucune référence à ce risque en cours dans le texte.

**CNP-MIT** : Afin d'éliminer d'autres diagnostics différentiels, en suivant le raisonnement de ce qui est proposé dans ce texte pour éliminer une grippe saisonnière ou une infection à SARS-CoV-2, il nous semblerait plus logique de proposer l'utilisation de PCR multiplex (ou panel respiratoire) sur prélèvement nasopharyngé et/ou profond afin de rechercher l'ensemble des virus respiratoires habituels (VRS, metapneumovirus humain, parainfluenza virus etc) dont

*la circulation peut se faire à différents moments de l'année en fonction des virus mais dont la présentation clinique est très proche.*

**SpF** : Pas de commentaires.

**Anses** : *Au moment où les démarches d'approche de type « One Health » s'imposent, l'Anses constate à la lumière du mode de son association dans cette expertise que son apport, notamment en santé animale est sollicitée en toute fin de parcours. Or, ce qui est en jeu, c'est aussi que les investigations en santé humaine viennent contribuer à piéger les sauts de barrière d'espèce – et ce dans les deux sens et pas seulement sous l'angle de la protection de la santé humaine. Ce calendrier laisse à penser que l'approche « Une seule santé » reste encore à intégrer plus en amont dans les processus de production d'expertise [même si l'agence a bien noté que des références Anses et le LNR sont mentionnés].*

*Par ailleurs, bien que le document soit principalement tourné vers l'identification de cas en santé humaine, il est tout à fait majeur de prévoir des boucles d'informations en retour vers les acteurs de la santé vétérinaire, puisque des cas humains appelleraient un besoin à très court terme d'investigation épidémiologique sur les cas index (faune sauvage, animaux de compagnie ou de rente).*

**ANRS-MIE** : Pas de commentaires.

# Références bibliographiques

1. Assurance maladie. Détection des génomes du virus de la grippe a et b, et du SARS-COV-2 par RT-PCR. Table nationale de codage de biologie. Code acte : 5272 [En ligne] 2021. [http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p\\_code\\_nabm=5272&p\\_date\\_jo\\_arrete=%25](http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p_code_nabm=5272&p_date_jo_arrete=%25)
2. Liang Y. Pathogenicity and virulence of influenza. *Virulence* 2023;14(1):2223057. <https://dx.doi.org/10.1080/21505594.2023.2223057>
3. Welti M-A. Virus influenza. ECN ; . [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS\\_INFLUENZA.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_INFLUENZA.pdf)
4. Centers for disease control and prevention. Influenza (Flu) [En ligne]. Atlanta: CDC; 2023. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
5. Institut Pasteur. Virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2). La maladie - recommandations cnr virus des infections respiratoires (dont la grippe) [En ligne] 2024. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-referenc/cnr/virus-infections-respiratoires-dont-grippe/maladie-recommandations-cnr-virus-infections-respiratoires-dont-grippe>
6. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, Wentworth DE, Monto AS. Influenza. *Lancet* 2022;400(10353):693-706. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00982-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00982-5)
7. Abdelwhab EM, Mettenleiter TC. Zoonotic animal influenza virus and potential mixing vessel hosts. *Viruses* 2023;15(4). <https://dx.doi.org/10.3390/v15040980>
8. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, Wentworth DE, Monto AS. Supplement to: Uyeki TM, S Hui DS, Zambon M, et al. Influenza. *Lancet* 2022; 400: 693–706. *Lancet* 2022. [https://dx.doi.org/https://boris.unibe.ch/92259/8/Henao-Restrepo%20Lancet%202016\\_supplmat.pdf](https://dx.doi.org/https://boris.unibe.ch/92259/8/Henao-Restrepo%20Lancet%202016_supplmat.pdf)
9. Santé publique France, Bernard-Stoecklin S, Campèse C, Parent du Châtelet I. Fardeau de la grippe en France métropolitaine, bilan des données de surveillance lors des épidémies 2011-12 à 2021-22. Saint-Maurice: SPF; 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/rapport-synthese/fardeau-de-la-grippe-en-france-metropolitaine-bilan-des-donnees-de-surveillance-lors-des-epidemies-2011-12-a-2021-22>
10. Institut Pasteur. Virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2). Envoyer un échantillon/une souche au cnr des virus des infections respiratoires (dont la grippe) [En ligne]. Paris 2024. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-referenc/cnr/virus-infections-respiratoires-dont-grippe/envoyer-echantillonune-souche-au-cnr-virus-infections-respiratoires-dont-grippe>
11. Santé publique France, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Les bons réflexes face aux gripes aviaire et porcine. Influenza et grippe : quelle différence ? Saint-Maurice: SPF; 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/grippe-aviaire/documents/depliant-flyer/les-bons-reflexes-face-aux-gripes-aviaire-et-porcine>
12. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Influenza aviaire. Maladie animale potentiellement zoonotique à transmission essentiellement non alimentaire (type rage). Maisons-Alfort: ANSES; 2022. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT-FI-InfluenzaAviaire.pdf>
13. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la prévention de la transmission à l'homme des virus influenza porcins et aviaires. Paris: HCSP; 2021. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1142>
14. Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires. Avis du comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires (covars) sur le risque sanitaire de grippe aviaire lié à l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP). 8 juin 2023. Paris: COVARs; 2023. <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2023-06/avis-du-covars-du-8-juin-2023---risque-sanitaire-li-l-iahp-et-la-grippe-aviaire-28112.pdf>
15. World Health Organization. Influenza (avian and other zoonotic) [En ligne]. Geneva: WHO; 2023. [https://www.who.int/health-topics/influenza-avian-and-other-zoonotic#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/influenza-avian-and-other-zoonotic#tab=tab_1)
16. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Influenza porcine. Grippe du porc. Maladie respiratoire à transmission aéroportée et à caractère zoonotique. Maisons-Alfort: ANSES; 2022. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT-FI-InfluenzaPorcin.pdf>
17. Hennig C, Graaf A, Petric PP, Graf L, Schwemmler M, Beer M, et al. Are pigs overestimated as a source of zoonotic influenza viruses? *Porcine Health Manag* 2022;8(1):30. <https://dx.doi.org/10.1186/s40813-022-00274-x>
18. Organisation mondiale de la santé. Questions fréquentes sur la grippe porcine. Relevé épidémiologique hebdomadaire 84. Genève: OMS; 2009. <https://iris.who.int/handle/10665/241326?locale-attribute=fr&locale=ar>
19. Organisation mondiale de la santé animale. Grippe porcine [En ligne]. Paris: WOA; 2024. <https://www.woah.org/fr/maladie/grippe-porcine/>
20. Centers for disease control and prevention. Influenza (Flu). Current H5N1 bird flu situation in dairy cows [En ligne]. Atlanta: CDC; 2024. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/mammals.htm>
21. Santé publique France. Grippe aviaire [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/grippe-aviaire/notre-action>
22. Santé publique France. Grippe aviaire : vers un renforcement de la surveillance humaine pour détecter précocement toute transmission à l'être humain [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/grippe-aviaire-vers-un-renforcement-de-la-surveillance-humaine-pour-detecter-precocement-toute-transmission-a-l-etre-humain>

23. Décision n° 1082/2013/UE du parlement européen et du conseil du 22 octobre 2013 relative aux menaces transfrontières graves sur la santé et abrogeant la décision n° 2119/98/CE [En ligne] 2013.  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013D1082&from=EN>
24. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention Control, European Union Reference Laboratory for Avian Influenza, Adlhoch C, Fusaro A, Gonzales JL, *et al.* Avian influenza overview September-December 2023. EFSA J 2023;21(12):e8539.  
<https://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8539>
25. Santé publique France. Surveillance et investigation des cas de grippe humaine due à un virus influenza d'origine aviaire ou porcine. Mise à jour du 25/10/2022. Saint-Maurice: SPF; 2022.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/374124/3155774?version=5>
26. Santé publique France. Grippe porcine [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/grippe-porcine/la-maladie/#tabs>
27. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. La grippe du porc, une problématique pour les élevages et la santé humaine. Les actions de l'Anses sur les virus influenza porcins [En ligne]. Maisons-Alfort: ANSES; 2020.  
<https://www.anses.fr/fr/content/grippe-porc-problematique-elevages-sante-humaine>
28. Plateforme ESA. Plateforme épidémiosurveillance santé animale [En ligne] 2024.  
<https://plateforme-esa.fr/fr>
29. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. L'influenza aviaire en 11 questions [En ligne]. Maisons-Alfort: ANSES; 2022.  
<https://www.anses.fr/fr/content/linfluenza-aviaire-en-11-questions>
30. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un retour d'expérience sur la crise influenza aviaire hautement pathogène 2020-2021 (3ème partie). Maisons-Alfort: ANSES; 2022.  
<https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2021SA0022-2.pdf>
31. Plateforme ESA. Analyses phylogénétiques du virus influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) pour la saison 2021-2022 en Europe et en France (données préliminaires) [En ligne] 2022.  
[https://www.plateforme-esa.fr/sites/default/files/2022-08/note\\_iahp\\_genetic\\_2021.pdf](https://www.plateforme-esa.fr/sites/default/files/2022-08/note_iahp_genetic_2021.pdf)
32. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention Control, European Union Reference Laboratory for Avian Influenza, Fusaro A, Gonzales JL, Kuiken T, *et al.* Avian influenza overview December 2023-March 2024. EFSA J 2024;22(3):e8754.  
<https://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8754>
33. Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire. Influenza aviaire : la situation en France [En ligne]. Paris: Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire; 2024.  
<https://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-la-situation-en-france>
34. Coordination opérationnelle risque épidémique et biologique. Vigilance grippe aviaire Check-list - 1er recours en soins primaires. Paris: COREB; 2022.  
<https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/20221102-hxny-grippeaviaire-vf.pdf>
35. World Health Organization. Protocol to investigate non-seasonal influenza and other emerging acute respiratory diseases. Geneva: WHO; 2018.  
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-IHM-GIP-2018.2>
36. World Health Organization. WHO information for the molecular detection of influenza viruses. Geneva: WHO; 2021.  
[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/molecular-detection-of-influenza-viruses/protocols\\_influenza\\_virus\\_detection\\_feb\\_2021.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/molecular-detection-of-influenza-viruses/protocols_influenza_virus_detection_feb_2021.pdf)
37. European Centre for Disease Prevention Control. 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. Stockholm: ECDC; 2022.  
[https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/zoonotic-influenza-virus-infections-testing-detection\\_0.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/zoonotic-influenza-virus-infections-testing-detection_0.pdf)
38. Centers for disease control and prevention. Interim guidance on testing and specimen collection for patients with suspected infection with novel influenza A viruses with the potential to cause severe disease in humans [En ligne]. Atlanta: CDC; 2024.  
<https://www.cdc.gov/flu/avianflu/severe-potential.htm>
39. Centers for disease control and prevention. Interim guidance for clinicians on human infections with variant influenza viruses [En ligne]. Atlanta: CDC; 2023.  
<https://www.cdc.gov/flu/swineflu/interim-guidance-variant-flu.htm>

# Abréviations et acronymes

---

<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CNR</b>	Centre national de référence
<b>COREB</b>	Coordination opérationnelle risque épidémiologique et biologique
<b>ECDC</b>	<i>European Center for Disease Prevention and Control</i>
<b>ESA</b>	Epidémiosurveillance santé animale
<b>FP</b>	Faiblement pathogène
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HA</b>	Hémagglutinine
<b>HCSP</b>	Haut conseil de la santé publique
<b>IAHP</b>	Influenza aviaire hautement pathogène
<b>NA</b>	Neuraminidase
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>RT-PCR</b>	<i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
<b>SPF</b>	Santé publique France

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

