

Maisons-Alfort, le 3 mars 2006

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'*Influenza* aviaire : évaluation du risque sanitaire représenté par les chats, en tant que vecteurs du virus *Influenza* aviaire H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique, pour les autres espèces animales et pour les personnes en contact avec les chats

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) s'est auto-saisie le 20 février 2006 sur l'évaluation du risque sanitaire représenté par les chats au regard de l'*Influenza* aviaire, compte-tenu de travaux expérimentaux (G.F. Rimmelzwaan *et al.*, janvier 2006) et d'informations préliminaires (D. Butler, février 2006) récemment publiés et a pris en compte la saisine mentionnée dans le communiqué de presse conjoint des ministères de la Santé et de l'Agriculture du 21 février 2006.

L'Agence a examiné les questions suivantes :

- Les chats peuvent-ils être infectés par le virus H5N1 hautement pathogène et jouer un rôle dans l'épidémiologie de cette maladie ?
- Quel est le risque sanitaire qu'ils peuvent présenter :
 - en termes de santé animale, en tant que vecteur actif ou passif du virus, pour les élevages de volailles et les basses-cours,
 - en termes de santé publique, pour les personnes ayant un contact avec ces animaux, comme les propriétaires de chats domestiques ?

Enfin, l'Agence a intégré dans son analyse les plus récentes informations disponibles concernant la découverte d'un chat mort et porteur du virus H5N1 en Allemagne le 28 février 2006.

Avis du groupe d'expertise collective d'urgence « *Influenza* aviaire »

Le groupe d'expertise collective d'urgence « *Influenza* aviaire », réuni le 22 février, le 28 février et le 02 mars 2006 par moyens télématiques, formule l'avis suivant :

« Contexte »

- De nombreux virus *Influenza A* sont capables de circuler dans diverses espèces animales, essentiellement les oiseaux sauvages, sans provoquer ni maladie ni lésion. Ces virus *Influenza A* sont qualifiés de faiblement pathogènes. Leur pouvoir pathogène intrinsèque est nul ou faible.
- Chez les mammifères, on observe la circulation, d'une part, de virus *Influenza A* d'origine aviaire, et d'autre part, de virus *Influenza A* étroitement adaptés à trois espèces de mammifères (homme, cheval, porc), sous forme de cycles d'infection permanents. Ces cycles se traduisent par l'apparition d'épidémies ou d'épizooties appelées gripes chez l'homme, le cheval et le porc. Les virus *Influenza* aviaires peuvent infecter divers groupes de mammifères de manière ponctuelle mais répétée (pinnipèdes, cétacés), conduisant naturellement à

des épizooties localisées et transitoires (sans laisser au virus la possibilité de s'adapter à l'espèce) ou quelquefois même à un épisode unique (vison d'élevage).

- Des virus aviaires H5N1 hautement pathogènes (HP), qui circulent de façon intense chez les oiseaux dans de nombreux pays depuis plus de deux ans, ont été mis en évidence lors d'infection naturelle chez un nombre limité d'espèces de mammifères sauvages, mais captifs, ou domestiques (chat, tigre, léopard, panthère nébuleuse, porc domestique, civette d'Owston). D'autre part, des infections expérimentales ont pu être obtenues chez quelques espèces (chat, macaque crabier, lapin blanc de Nouvelle Zélande, furet, souris, rat).

En Europe, puis en France, des foyers d'Influenza aviaire H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique ont été identifiés chez des oiseaux sauvages (cygnes tuberculés, fuligules milouin...) et confirmés courant février 2006. Enfin, dans notre pays, un foyer chez des dindes, probablement en relation avec l'un des foyers sur oiseaux sauvages, a été confirmé le 24 février 2006.

Par ailleurs, le virus H5N1 a été identifié le 28 février chez un chat domestique mort en Allemagne, à proximité de la baie de Wittow sur l'île de Rügen, où plus d'une centaine d'oiseaux sauvages infectés par ce même virus ont été recensés depuis une quinzaine de jours.

Cette découverte pose la question d'une transmission possible, dans des conditions naturelles, du virus Influenza H5N1 des oiseaux sauvages aux chats domestiques pouvant être en contact direct ou indirect avec des oiseaux malades ou infectés. De même, elle pose la question d'une éventuelle contamination humaine par le chat.

Questions posées

Il s'agit d'évaluer le risque sanitaire de l'Influenza aviaire hautement pathogène (HP) lié au virus Influenza aviaire H5N1 d'origine asiatique, représenté par les chats domestiques tant au plan de la santé animale que de la santé publique, et d'en tirer les conséquences en termes de surveillance et de prévention.

Méthode d'expertise

L'expertise collective a été réalisée sur la base d'un projet d'avis, issu des premiers éléments de discussion apportés par le groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire » réuni le 22 février, et qui a été présenté, discuté par ce même groupe réuni par moyens télématiques le 28 février 2006, puis validé le 02 mars 2006.

Argumentaire

1. Les chats peuvent-ils être infectés par le virus H5N1 hautement pathogène et jouer un rôle dans l'épidémiologie de cette maladie ?

Une expérimentation ayant donné lieu à deux publications scientifiques (Rimmelzwaan et al., Kuiken et al.) fait état d'infections expérimentales de chats par le virus Influenza H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique. Elle montre, dans des conditions expérimentales très favorables à l'expression de l'infection et à la mise en évidence de sa traduction anatomo-pathologique, l'infection possible de trois chats par la voie orale (consommation de poussins d'un jour contaminés contenant des titres infectieux très élevés : 10^9 TCID₅₀/g de tissus) et de trois chats par la voie intra-trachéale (avec une dose plus modérée : $2,5 \times 10^4$ TCID₅₀) et confirme ainsi la réceptivité et la sensibilité du chat à cette infection.

Les chats inoculés par voie intra-trachéale ont pu, par ailleurs, excréter le virus en quantité suffisante pour transmettre l'infection à deux chats « contacts ». Bien que dans ces conditions expérimentales, le tractus respiratoire de chats infectés présente une charge virale importante et qu'une transmission secondaire ait pu avoir lieu, la charge virale des écouillons trachéaux réalisés sur les chats « contacts » est inférieure à celle des chats infectés.

Les éléments fournis dans cette expérimentation ne permettent donc pas d'évaluer la capacité des chats « contacts » à pouvoir eux-même infecter d'autres chats et conduire à une transmission inter-individuelle pérenne. De la même façon, la durée très brève (7 jours) de l'expérience ne permet pas d'apprécier l'évolution spontanée de l'infection (vers la mort ou la guérison).

Les conditions expérimentales de cette étude, en particulier l'utilisation de chats « exempts d'organismes pathogènes spécifiques » (EOPS, en anglais : SPF) qui ont, en outre, subi plusieurs anesthésies générales au cours de l'étude, s'éloignent considérablement de celles d'une contamination naturelle.

Dans des conditions plus proches des conditions naturelles et dans les régions du monde où l'épizootie aviaire persistante se traduit par une forte circulation du virus au sein de l'avifaune domestique, l'analyse de la situation d'un point de vue épidémiologique n'a pas permis de mettre en évidence une circulation du virus H5N1 HP dans l'espèce féline.

Au total, bien que le cas récemment observé en Allemagne indique que le chat peut être infecté naturellement par le virus Influenza aviaire H5N1 hautement pathogène, le rôle de cette espèce dans le développement et le maintien de l'épizootie actuelle est très probablement extrêmement limité.

2. Quel risque sanitaire les chats peuvent-ils présenter en termes de santé animale ?

- Avant d'envisager le risque représenté par un chat, vecteur passif ou actif (c'est-à-dire infecté par le virus H5N1 HP et capable de l'excréter dans les conditions naturelles), il est indispensable de rappeler qu'en l'état actuel des connaissances, les épizooties d'Influenza aviaire HP sont propagées par trois voies, non exclusives l'une par rapport à l'autre :
 - les transports et les échanges d'oiseaux domestiques vivants sensibles à l'Influenza aviaire HP, ainsi que les denrées ou produits en dérivant quand ils sont issus d'animaux infectés ou malades. Les contacts infectants peuvent être directs ou indirects ;
 - les oiseaux sauvages d'espèces sensibles, qu'ils soient migrateurs ou non. Ils représentent en particulier une source de contacts indirects vis-à-vis des oiseaux domestiques ;
 - tout support physique pouvant être contaminé par les excréments ou sécrétions issues d'oiseaux contaminés, en particulier dans le cadre de l'activité humaine au sein des élevages ou des zones infectées. Il peut donc aussi bien s'agir de moyens de transport, de contention (cages, véhicules), de litières, de déchets, d'équipements en contact direct ou indirect avec les oiseaux, ou de tout autre support (chaussures, vêtements,...) spécifiquement associé à l'être humain. De la même façon, mais de manière beaucoup plus rare, de nombreuses espèces animales peuvent jouer le rôle de transporteurs passifs, en l'absence d'infection active, si elles entrent en contact avec un environnement infecté.
- De façon à mieux évaluer le risque de transmission du virus d'un chat infecté à d'autres espèces animales, il convient, tout d'abord, de s'interroger sur la probabilité d'infection d'un chat puis sur la probabilité que cette infection puisse être transmise à d'autres animaux :
 - Probabilité d'infection d'un chat par des oiseaux infectés par le virus H5N1 HP : Elle dépend d'une part de la probabilité qu'a le chat de se trouver en contact avec le virus (contamination), d'autre part, de sa réceptivité (capacité à multiplier le virus). La réceptivité du chat dans les conditions naturelles est aujourd'hui avérée, comme cela a pu être mis en évidence en Allemagne récemment. Néanmoins l'importance de cette réceptivité reste difficile à évaluer en l'absence, d'une part,

de données scientifiques additionnelles confortant l'expérimentation menée par Kuiken et al., d'autre part, de données suffisantes recueillies sur le terrain.

En ce qui concerne la probabilité de contamination des chats sur le terrain, il convient de distinguer deux cas : l'existence de foyer(s) chez les volailles domestiques et celle de foyer(s) dans l'avifaune sauvage :

- en cas de foyer chez les volailles domestiques, l'application de restrictions des mouvements des chats, telles que prévues par la directive 2005/94/EEC, dans les zones de protection et de surveillance, et des mesures de police sanitaire au niveau du foyer, est de nature à limiter très fortement les contacts de ces animaux avec les volailles infectées.
- en cas de foyer dans l'avifaune sauvage, les mesures actuellement prévues par la réglementation, comme les restrictions d'accès des personnes aux zones où les oiseaux sauvages contaminés ont été trouvés morts, ont une efficacité limitée chez le chat.

En conclusion, le risque d'infection du chat est d'autant plus important que la possibilité de contact direct de chats avec des oiseaux infectés (en particulier malades ou morts) est élevée. **Il est donc nul dans les zones exemptes d'oiseaux infectés par le virus.**

- Probabilité de transmission d'un virus H5N1 HP par un chat (de manière active ou passive) à d'autres espèces animales :

La possibilité de transmission de l'infection du chat aux autres espèces animales, en particulier aux volailles domestiques, n'est pas démontrée à ce jour. Elle dépend de la possibilité de contacts des chats avec les volailles (pratiquement inexistante pour les élevages industriels de volailles) et de leur fréquence. En l'état actuel des connaissances et compte-tenu de l'importance avérée des autres sources de transmission de l'infection, elle peut être estimée, pour les volailles, comme nulle à négligeable.

En ce qui concerne les autres espèces animales, en l'état actuel des connaissances virologiques et épidémiologiques, le risque ne peut être apprécié.

3. Quel risque sanitaire les chats peuvent-ils présenter en termes de santé publique pour les personnes ayant un contact avec ces animaux, notamment les propriétaires de chats domestiques ?

L'homme présente une très faible réceptivité au virus de l'Influenza aviaire hautement pathogène H5N1 lorsqu'il est exposé à des volailles contaminées, dans les conditions de forte pression infectieuse constatée en Asie du Sud-Est (promiscuité homme-volailles, densité de population élevée, conditions d'élevage et suivi sanitaire insuffisants, etc.). Les (rares) contaminations humaines observées en Asie depuis plus de deux ans sont essentiellement liées à une cohabitation étroite avec des oiseaux domestiques malades atteints d'Influenza aviaire hautement pathogène, dans des conditions d'hygiène très médiocres. Aucune contamination liée à une exposition à des carnivores domestiques ou sauvages n'a été rapportée à ce jour.

En l'état actuel des connaissances :

- on ne peut pas exclure le portage passif du virus H5N1 HP par le chat, comme pour d'autres espèces animales pouvant entrer en contact avec des oiseaux infectés. Cependant ce phénomène, qui a pu avoir lieu depuis le début de la panzootie notamment dans les pays asiatiques, n'a pu être démontré scientifiquement et mis en cause épidémiologiquement dans la transmission du virus à l'Homme.
- la transmission active du virus à l'homme supposerait qu'un chat soit infecté et qu'il puisse excréter le virus H5N1 en quantité suffisante dans des conditions

de contact suffisamment étroit pour infecter un être humain exposé. Dans les conditions naturelles, l'ensemble des éléments disponibles ne permet pas d'affirmer que la séquence complète de ces événements ait jamais été réalisée. Elle reste néanmoins théoriquement possible, sans qu'en l'état actuel des connaissances, on puisse mieux en préciser la probabilité.

Au total, en combinant la probabilité d'émission de virus par le chat, la probabilité de contact efficace et la réceptivité de l'Homme au virus H5N1 HP, le risque d'infection de l'Homme, à partir du chat, peut être estimé comme nul à négligeable. Il reste en tout état de cause inférieur au risque d'infection des oiseaux par le chat, en raison de la plus faible réceptivité de l'Homme.

4. Conclusions et recommandations

En conclusion, afin de réduire les risques dus aux virus Influenza H5N1 hautement pathogènes d'origine asiatique chez le chat à un niveau aussi proche que possible du risque nul, il est proposé la mise en œuvre systématique de mesures visant, dans les zones reconnues infectées par le virus H5N1 HP, d'une part, à maîtriser les contacts directs entre les chats et les oiseaux, d'autre part, à surveiller les causes de mortalité chez les chats.

En conséquence, le groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire » souligne l'intérêt de la mise en œuvre de mesures de restriction des mouvements des chats, dans les zones réglementées autour des foyers d'Influenza aviaire hautement pathogène touchant les oiseaux domestiques.

Il recommande en outre, dans ces mêmes zones :

- que les chats domestiques soient maintenus sous le contrôle effectif de leur propriétaire ;
- que toute mortalité anormale de chats fasse l'objet d'une investigation vétérinaire approfondie afin d'en déterminer la cause et d'objectiver une éventuelle intervention du virus H5N1 HP ;
- que les chats errants ne soient pas attirés à proximité des exploitations par la présence de cadavres d'animaux, de déchets organiques ou de tout aliment en libre accès ; cette mesure contribuera également à éviter l'accès de ces zones aux autres carnivores domestiques errants ou sauvages.

Enfin, le groupe recommande que l'ensemble des mesures précédentes soient appliquées également dans les zones de protection et de surveillance définies autour des foyers d'Influenza aviaire déclarés dans l'avifaune sauvage.

Principales références bibliographiques

Beigel J.H., J. Farrar, A. M. Han, F. G. Hayden, R. Hyer, M. D. de Jong, S. Lochindarat, T. K. Nguyen, T. H. Nguyen, T. H. Tran, A. Nicoll, S. Touch, and K. Y. Yuen. 2005. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med **353**:1374-85.

Butler, D., 2006. Thai dogs carry bird-flu virus, but will they spread it ? Nature **439**: 773.

Keawcharoen, J., K. Oraveerakul, T. Kuiken, R. A. Fouchier, A. Amonsin, S. Payungporn, S. Noppornpanth, S. Wattanodorn, A. Theambooniers, R. Tantilertcharoen, R. Pattanarangsarn, N. Arya, P. Ratanakorn, D. M. Osterhaus, and Y. Poovorawan. 2004. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. Emerg Infect Dis **10**:2189-91.

Kou Z.; Lei F.M., Yu;J.; Fan Z.J., Yin Z.H., Jia C.X., Xiong K.J., Sun Y. .H., Zhang X.W., Wu X.M., Gao X.B., and Li T.X. 2005. New genotype of avian influenza H5N1 viruses isolated from tree sparrows in China. J. Virol., **79**, 15460-15466.

Kuiken, T., G. Rimmelzwaan, D. van Riel, G. van Amerongen, M. Baars, R. Fouchier, and A. Osterhaus. 2004. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* **306**:241.

Lu, X., T. M. Tumpey, T. Morken, S. R. Zaki, N. J. Cox, and J. M. Katz. 1999. A mouse model for the evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans. *J Virol* **73**:5903-11.

Mounts, A. W., H. Kwong, H. S. Izurieta, Y. Ho, T. Au, M. Lee, C. Buxton Bridges, S. W. Williams, K. H. Mak, J. M. Katz, W. W. Thompson, N. J. Cox, and K. Fukuda. 1999. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis* **180**:505-8.

Promed, dépêches du 20 février 2004, du 17 juin 2004 et du 26 août 2005.

Rimmelzwaan, G. F., D. van Riel, M. Baars, T. M. Bestebroer, G. van Amerongen, R. A. Fouchier, A. D. Osterhaus, and T. Kuiken. 2006. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol* **168**:176-83.

Thanawongnuwech, R., A. Amonsin, R. Tantilertcharoen, S. Damrongwatanapokin, A. Theamboonlers, S. Payungporn, K. Nanthapornphiphat, S. Ratanamungklanon, E. Tunak, T. Songserm, V. Vivatthanavanich, T. Lekdumrongsak, S. Kesdangakonwut, S. Tunhikorn, and Y. Poovorawan. 2005. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis* **11**:699-701.

Tran, T. H., T. L. Nguyen, T. D. Nguyen, T. S. Luong, P. M. Pham, V. C. Nguyen, T. S. Pham, C. D. Vo, T. Q. Le, T. T. Ngo, B. K. Dao, P. P. Le, T. T. Nguyen, T. L. Hoang, V. T. Cao, T. G. Le, D. T. Nguyen, H. N. Le, K. T. Nguyen, H. S. Le, V. T. Le, D. Christiane, T. T. Tran, J. Menno de, C. Schultsz, P. Cheng, W. Lim, P. Horby, and J. Farrar. 2004. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* **350**:1179-88.

Zitzow, L. A., T. Rowe, T. Morken, W. J. Shieh, S. Zaki, and J. M. Katz. 2002. Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets. *J Virol* **76**:4420-9.

Mots clés

Influenza aviaire, chats, carnivores domestiques, santé publique»

Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments

Tels sont les éléments d'analyse que l'Afssa est en mesure de fournir en réponse à son auto-saisine du 20 février 2006 concernant l'évaluation du risque sanitaire représenté par les chats, tant au plan de la santé animale que de la santé publique, lié au virus *Influenza aviaire* (VIA) H5N1 d'origine asiatique.