

La virologie et l'évaluation du risque en santé animale à l'Anses

Étienne Thiry¹

Karine Petit²

Gilles Salvat³

Charlotte Dunoyer²

¹ Université de Liège,
Faculté de médecine vétérinaire,
Virologie et maladies virales animales,
FARAH, Avenue de Cureghem, 10,
4000 Liège, Belgique
<etienne.thiry@ulg.ac.be>

² Direction de l'évaluation des risques,
Unité d'évaluation des risques liés à la
santé, à l'alimentation et au bien-être
des animaux (UERSABA)

14, rue Pierre-et-Marie-Curie,
94701 Maisons-Alfort, France

³ Agence nationale
de sécurité sanitaire, de l'alimentation,
de l'environnement et du travail (Anses),
Direction de la santé animale
et du bien-être des animaux,
14, rue Pierre-et-Marie-Curie,
94701 Maisons-Alfort, France

La santé animale au sein du dispositif d'expertise collective de l'Anses

L'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été créée le 1^{er} juillet 2010 par la fusion de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). Son activité se développe autour de trois « pôles métiers » : l'autorisation et le contrôle des produits réglementés (médicament vétérinaire, produits phytopharmaceutiques et matières fertilisantes), les laboratoires de référence et de recherche et, dans les domaines suivants :

- l'évaluation des risques et des bénéfices nutritionnels et sanitaires liés à l'alimentation ;
- l'évaluation des risques sanitaires en santé-environnement ;
- l'évaluation des risques sanitaires en santé au travail ;
- l'évaluation des risques liés à la santé, l'alimentation et au bien-être des animaux, en faisant appel à des collectifs d'experts constitués auprès de l'Agence, appelés les comités d'experts spécialisés.

Même si elle n'est pas évoquée explicitement dans le nom de l'Agence, la santé animale est bien présente à l'Anses. Elle se retrouve dans la majorité des laboratoires de l'Anses qui possèdent des missions de référence nationale, voire de centre européen de référence, ainsi que de recherche dans des domaines variés dont beaucoup concernent les maladies virales animales. Elle est également très présente en évaluation des risques, par l'existence de l'Unité d'évaluation des risques en santé, alimentation et bien-être des animaux (UERSABA), qui fait appel au Comité d'experts spécialisés en santé et bien-être des animaux (CES SABA).

Ce rôle d'évaluation des risques en santé animale sera traité ici dans le domaine particulier des maladies virales animales, qu'elles soient zoonotiques ou qu'elles constituent un danger sanitaire pour les animaux tant domestiques que sauvages. L'Anses est le plus souvent saisie d'une demande d'expertise par le ministère de l'Agriculture, mais elle peut l'être par ses autres ministères de tutelle, chargés de la Santé, de l'Environnement, du Travail et de la Consommation. Les délais accordés à l'expertise collective peuvent varier de quelques semaines à plusieurs mois. En santé animale, l'urgence est souvent palpable et lorsque la question requiert une réponse très rapide, l'Anses constitue un groupe d'expertise collective en urgence avec pour mandat de produire un avis dans un délai très contraint, parfois de quelques jours. Les demandes d'évaluation de risques d'introduction, d'émergence ou de diffusion de maladies virales sont parmi les questions les plus fréquemment adressées au CES SABA de l'Anses.

Tirés à part. : É. Thiry

Les principes de l'évaluation des risques adaptés aux maladies virales

Selon les principes de l'évaluation des risques, un virus est considéré comme un danger biologique qui doit être clairement identifié en tant qu'agent étiologique d'une maladie. La virologie moléculaire apporte essentiellement des éléments de caractérisation du virus à des fins de diagnostic et d'épidémiologie moléculaire. La connaissance de la pathogénie et donc des interactions virus-hôtes est aussi utile pour caractériser ce danger. En préparation à l'appréciation des risques en tant que telle, l'expertise définit également la population cible et élabore les scénarios décrivant des relations biologiques entre le virus, ses hôtes et l'environnement. L'épidémiologie de la maladie virale apporte des éléments permettant d'évaluer les probabilités d'introduction et de dissémination virales. Les connaissances sur les conséquences néfastes de l'infection proviennent de la physiopathologie, des signes cliniques et des répercussions économiques de la maladie virale.

L'appréciation du risque débute par l'étude de la probabilité de l'introduction du virus dans le pays ou, si le virus est déjà présent, par l'étude de la probabilité de son excrétion à partir d'un animal ou, plus souvent, à partir d'un groupe d'animaux. L'appréciation de l'exposition définit la nature et la probabilité du contact de la population cible avec le virus, considéré ici comme le danger biologique. L'appréciation des conséquences consiste à décrire la nature, la gravité et la durée des effets induits par l'exposition au virus, puis à estimer les probabilités de survenue de ces effets. L'estimation du risque prend en compte toutes ces étapes précédentes et a pour objectif d'attribuer une valeur qualitative ou quantitative au risque. Dans le déroulement de l'expertise, le manque de données est fréquemment répandu en santé animale avec, comme conséquence, une incertitude qu'il est nécessaire de décrire et de qualifier. La qualité et la quantité de données exploitables vont également orienter l'évaluation de risque vers une appréciation qualitative ou quantitative des risques. L'appréciation qualitative des risques est une première approche, qui répond à des exigences de délai et qui utilise les données immédiatement disponibles. S'il est possible de stimuler la récolte de données pertinentes et complètes, la réalisation d'une appréciation quantitative de risque peut être engagée, faisant appel à différents outils, depuis les calculs de probabilité, jusqu'à la modélisation en vue de réaliser des analyses de scénarios.

Les expertises demandées à l'Anses ne requièrent pas toujours le déroulement d'une évaluation de risques complète. Elles peuvent consister, pour les maladies virales animales, en une analyse de leurs probabilités d'introduction dans

le pays, en une évaluation d'options de gestion ou en une hiérarchisation de ces maladies au sein d'une liste plus large de dangers biologiques, dans différents contextes épidémiologiques.

Des exemples récents d'expertise concernant les maladies virales sont présentés ci-après. Ils illustrent la diversité des thèmes abordés et de leurs enjeux en santé animale et en santé publique (*tableau 1*).

Identification et caractérisation du virus, en tant que danger biologique

Dès le mois de mai 2013, après l'identification de deux cas d'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), l'Anses est saisie d'une demande d'évaluation du caractère zoonotique de ce virus. Malgré les connaissances lacunaires sur cette infection virale à ce moment, l'avis rendu évoque les éléments virologiques qui permettent de se focaliser sur un réservoir animal et incite à investiguer de manière plus approfondie le rôle des chiroptères. Il propose aussi l'existence d'un hôte animal intermédiaire entre les chiroptères et l'homme [1]. Les données actuellement disponibles sur le MERS-CoV suggèrent en effet que des chiroptères constitueraient le réservoir à l'origine de ce virus. De plus, le rôle du dromadaire dans la transmission du virus à l'homme a fait depuis lors l'objet de plusieurs études.

La terrible épidémie de la maladie à virus Ebola qui a débuté en Guinée forestière avant d'atteindre le Liberia et la Sierra Leone et de s'installer pour la première fois dans des capitales densément peuplées de l'Afrique de l'Ouest est fort heureusement en voie d'extinction. Alors que la Guinée semblait avoir enregistré le dernier cas, une petite fille âgée de trois semaines heureusement guérie le 16 novembre dernier, une réémergence est apparue le 20 novembre au Liberia bien qu'il ait été le premier pays déclaré « libre d'Ebola » dès le 3 septembre. Elle concerne deux enfants et leur père, sans que l'origine de l'infection soit élucidée. Alors que l'intérêt et les efforts de la communauté internationale, dont l'intervention a été déterminante pour contrôler l'épidémie, sont en train de se relâcher, il est important de maintenir une surveillance soutenue des survivants de la maladie et de comprendre la dynamique et l'évolution de cette zoonose. Dans ce contexte, la question posée à l'Anses dès octobre 2014 concernait le rôle des animaux domestiques dans la transmission du virus Ebola. Deux cas cliniques de personnels soignants, rapatriés l'un en Espagne, l'autre aux États-Unis, étaient accompagnés chacun d'un chien. Les évaluations de risque des autorités ont abouti à deux traitements différents dans chacun de ces pays, aboutissant, en Espagne, à l'euthanasie du chien et, aux États-Unis, à une mise en quarantaine du chien, qui a été finalement levée car

Tableau 1 Saisines de l'Anses ayant pour sujet des maladies virales animales, traitées en 2014 et 2015. Elles sont classées selon les familles de virus.

Famille virale (genre)	Espèce virale	Saisine
<i>Asfarviridæ</i> (<i>Asfivirus</i>)	Virus de la peste porcine africaine (<i>African swine fever virus</i>)	Demande d'avis relatif à la situation sanitaire et au risque d'émergence en matière de pestes porcines en France
<i>Bunyaviridæ</i> (<i>Orthobunyavirus</i>)	Virus Schmallenberg (<i>Schmallenberg virus</i>)	Demande d'avis relatif à l'évaluation de risques liés à la diffusion du virus Schmallenberg en France
<i>Coronaviridæ</i> (<i>Alphacoronavirus</i>)	Virus de la diarrhée épidémique porcine (<i>porcine epidemic diarrhoea virus</i>)	Demande d'avis relatif au risque d'émergence de la diarrhée épidémique porcine (DEP) due à un nouveau variant du virus de la DEP en France Demande d'avis relatif à l'émergence de la DEP en Europe par le biais de l'alimentation animale
<i>Filoviridæ</i> (<i>Ebolavirus</i>)	Virus Ebola (<i>Ebola virus</i>)	Demande d'expertise sur le rôle potentiel des animaux domestiques dans la transmission du virus de la maladie d'Ebola
<i>Flaviviridæ</i> (<i>Pestivirus</i>)	Virus de la peste porcine classique (<i>classical swine fever virus</i>)	Demande d'avis relatif à la situation sanitaire et au risque d'émergence en matière de pestes porcines en France Demande d'avis relatif à la situation sanitaire et au risque d'émergence en matière de peste porcine classique dans les Vosges du Nord
	Virus de la maladie de la frontière (<i>border disease</i>)	Demande d'expertise sur la <i>border disease</i> en Ariège
<i>Orthomyxoviridæ</i> (<i>Influenzavirus A</i>)	Virus influenza aviaire H5N8 (<i>avian influenza virus H5N8</i>)	Demande d'avis relatif à une évaluation du niveau de risque d'introduction en France du virus IAHP* H5N8 via l'avifaune et du risque potentiel pour la santé publique lié à cette circulation d'IAHP Demande d'avis relatif à l'évolution du niveau de risque d'infection par l'IAHP H5N8 des oiseaux détenus en captivité sur le territoire métropolitain à partir des oiseaux sauvages
<i>Reoviridæ</i> (<i>Orbivirus</i>)	Virus de la fièvre catarrhale ovine (<i>bluetongue virus</i>)	Demande d'avis relatif à la gestion de foyers de fièvre catarrhale ovine (FCO) de sérotype 1 en Corse Demande d'avis relatif au risque d'introduction de la FCO en France continentale par l'introduction de ruminants vivants depuis des zones réglementées Demande d'avis relatif aux stratégies de vaccination en cas d'augmentation du risque d'introduction de la FCO en Corse Demande d'avis relatif à la réapparition du sérotype 8 de la FCO en France continentale
<i>Retroviridæ</i> (<i>Deltaretrovirus</i>)	Virus de la leucose bovine (<i>bovine leukemia virus</i>)	Demande d'avis relatif à l'impact de la leucose bovine enzootique dans les départements d'outre-mer

* IAHP, influenza aviaire hautement virulent.

l'animal n'était pas infecté. L'analyse effectuée par l'Anses s'est étendue à tous les animaux domestiques et a constaté les nombreuses incertitudes liées au manque de données scientifiques sur ce sujet. Ainsi, l'infection du chien suivie d'une excrétion de virus Ebola n'a pas été exclue dans l'absolu, car une étude rapporte une séroprévalence élevée dans cette espèce au Gabon après l'épidémie de 2001-2002. De même, le porc est une espèce domestique qui peut être soit réceptive à la souche Reston, soit sensible à la souche Zaïre du virus Ebola, et les primates non humains sont considérés comme potentiellement très sensibles [2].

Appréciation de l'introduction d'une maladie virale

L'estimation de la probabilité d'introduction d'une maladie virale sur le territoire français ainsi que l'évaluation des risques pour la santé animale qui lui sont liés constituent un enjeu majeur. L'influenza aviaire fait l'objet de préoccupations régulières depuis la longue crise liée au virus H5N1 qui resurgit actuellement avec l'apparition de foyers aviaires en Dordogne, faisant l'objet d'une demande d'avis en urgence auprès de l'Anses. Une demande récente, en date

du 21 novembre 2014, concerne le virus H5N8 hautement pathogène (HP) dont le niveau de risque d'introduction en France a été qualifié au minimum de modéré sur l'ensemble de la France métropolitaine, et de plus élevé dans les zones à risque particulier. Cette demande d'avis faisait suite à l'extension de la zone de présence de ce virus qui, à partir de l'Asie, a été retrouvé en automne 2014 en Allemagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni [3].

Des virus exclusivement animaux sont aussi concernés : par exemple, le virus de la peste porcine africaine, le virus de la diarrhée épidémique porcine (DEP) et le virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO).

L'asfivirus responsable de la peste porcine africaine est entré en Europe *via* le port de Poti en Géorgie en avril 2007. Sa grande résistance dans le milieu extérieur et l'infection tant du porc domestique que du sanglier ont permis une extension géographique qui l'a mené en 2014 jusqu'en Pologne, en Lettonie et en Lituanie, pénétrant donc dans l'Union européenne. L'infection virale est déjà présente en Sardaigne de manière endémique. L'appréciation du risque d'introduction de ce virus en France a pris en considération les différentes modalités d'introduction envisageables : sous-produits issus du porc et destinés à l'alimentation animale, sangliers vivants, charcuterie et salaisons et viande de suidés introduite « illégalement ». Une probabilité d'introduction a été estimée pour chacune de ces modalités [4].

Depuis 2013, l'alphacoronavirus de la DEP provoque des ravages dans l'élevage porcin en Amérique du Nord, à la suite de l'introduction, aux États-Unis, d'un virus variant d'origine asiatique. L'infection s'est ensuite disséminée dans de nombreux pays de différents continents. L'Anses a évalué les risques d'introduction du virus en France et de sa diffusion s'il était introduit à partir d'un pays reconnu comme infecté. Le niveau de probabilité d'introduction dépend de la nature du produit, les porcs vivants représentant le risque le plus élevé. L'expertise a souligné le risque posé par la contamination croisée avec des produits porcins infectés au cours de processus industriels et les risques liés aux moyens de transport des animaux vivants. Elle a aussi analysé le risque de diffusion de l'infection virale en France par modélisation et évalué les mesures de maîtrise de cette diffusion qui se développerait en cas de réussite d'introduction du virus [5].

L'Anses est régulièrement saisie de questions concernant l'orbivirus responsable de la FCO. Cet arbovirus est transmis par des *Culicoides* aux ruminants et il se décline actuellement sous 27 sérotypes. La France continentale présente de multiples risques d'introduction de la FCO : *via* la zone méditerranéenne et, en particulier, depuis la Corse où plusieurs sérotypes sont présents et depuis l'Europe centrale, avec l'extension géographique du virus de sérotype 4.

Enfin, la France doit désormais compter avec la réémergence du virus de sérotype 8 en août 2015 dans l'Allier, alors qu'elle avait recouvré un statut indemne de l'infection en décembre 2012 après la grave épidémie européenne survenue entre 2006 et 2009 (exemple de saisine [6]).

Appréciation de la diffusion d'une maladie virale

Après la FCO, l'Europe occidentale a été confrontée à une autre émergence d'un arbovirus de ruminants, l'orthobunyavirus Schmallenberg, du nom de la ville allemande où l'infection a été identifiée pour la première fois en 2011. Le virus a rapidement diffusé et la France métropolitaine était largement infectée dès 2012. L'Anses a remis un avis en 2014 sur l'évaluation des risques liés à la diffusion du virus en France. Des vaccins sont disponibles, mais ils sont peu utilisés sur le terrain. Dans le contexte épidémiologique de 2014, l'avis conclut à une évolution probable de l'infection vers un certain équilibre endémique, à variations saisonnières, car le virus est transmis par des *Culicoides*, et/ou à l'apparition pluriennale de pics épidémiques. L'Allemagne et les Pays-Bas ont constaté une récurrence de l'infection dès la fin de l'été 2014, après une disparition apparente fin de l'année 2013. La surveillance événementielle organisée en France a mis en évidence sept cas d'infections confirmées entre septembre 2014 et août 2015, ce qui semble corroborer les conclusions de l'avis de l'Anses au sujet d'un équilibre endémique de l'infection dans les populations de ruminants [7].

Hierarchisation des maladies infectieuses et parasitaires considérées comme des dangers sanitaires

Le gestionnaire de risque, en l'occurrence le ministère de l'Agriculture, est amené à prendre des décisions concernant le contrôle et la prévention des maladies animales graves. À ce titre, une liste de dangers sanitaires de catégories décroissantes est établie et officiellement publiée (arrêté du 29 juillet 2013). L'Anses a été saisie à plusieurs reprises de questions relevant de la hiérarchisation des dangers sanitaires dans les différentes filières animales. Une démarche a été développée pour livrer une méthodologie aux groupes d'experts chargés de la hiérarchisation des dangers sanitaires affectant divers groupes d'espèces animales. Elle est basée sur l'établissement de notes selon des critères rassemblés en domaines de critères et évalue aussi l'incertitude associée à la notation [8].

Parmi les groupes d'espèces envisagés, les dangers sanitaires chez le chien et le chat ont été hiérarchisés. Le choix des maladies, d'infections ou d'infestations retenues (parmi une liste initiale de 149 dangers) et l'évaluation de leur importance en France métropolitaine ont été conduits en tenant compte notamment de l'impact de chacune d'entre elles sur les filières canine et féline ; du rôle spécifique joué par le chien et/ou le chat dans l'entretien des agents pathogènes correspondants ; du rôle de ces espèces dans la contamination de l'homme (zoonoses) ou celle d'autres espèces animales domestiques ou sauvages. Parmi les maladies présentes en France métropolitaine, la leishmaniose, maladie à protozoaires, se détache en premier lieu. Dans un deuxième groupe, plusieurs maladies virales sont présentes dont la parvovirose canine et la coronavirose féline. Le troisième groupe referme ce classement avec notamment l'herpès-virose canine et le cowpox. Sans surprise, la rage obtient une note élevée en tant que maladie exotique (absente du territoire français) [9].

Évaluation de mesures de gestion en santé animale

La FCO est un sujet de préoccupation en santé animale, qui se complique par l'existence de 27 sérotypes entre lesquels il n'existe pas ou presque pas de relations antigéniques croisées. Cette situation nécessite de disposer de vaccins spécifiques pour chaque sérotype présent dans la région d'intérêt. Plusieurs sérotypes viraux circulent en région méditerranéenne. Concernant plus précisément les mesures à prendre en Corse pour diminuer le risque d'apparition de foyers de FCO de sérotypes exotiques, l'Anses confirme l'intérêt de la constitution d'une zone tampon d'animaux vaccinés en insistant aussi sur le renforcement de la surveillance épidémiologique. Des indicateurs ont été définis pour caractériser quatre niveaux de risque d'introduction du virus de la FCO à partir de la Sardaigne. Ils seraient utilisables comme signal pour enclencher des actions allant de la mise en place d'une banque d'antigènes ou de vaccins jusqu'à la vaccination dans une zone tampon préalablement définie [10].

Conclusions

Les expertises menées par l'Anses représentent un véritable balayage de la situation épidémiologique des maladies infectieuses animales et en particulier des infections virales. Le CES SABA et l'UERSABA, régulièrement appuyés par des experts extérieurs possédant une compétence

spécifique, sont souvent en prise avec l'actualité des émergences virales. Les dangers biologiques auxquels ils sont confrontés reflètent l'importance du caractère zoonotique de certaines maladies virales animales et l'impact majeur sur la santé animale des agents définis par la loi comme dangers sanitaires de première catégorie pour les espèces animales. Les avis de l'Anses constituent un appui aux gestionnaires de risque pour la prise de décision de santé publique vétérinaire basée sur la science. Les travaux d'évaluation des risques liés aux virus animaux conduits par les collectifs d'experts à l'Anses contribuent ainsi au maintien et à l'amélioration de la santé animale et, par voie de conséquence, de la santé publique.

Remerciements. Les auteurs remercient très vivement Noël Tordo pour les informations actuelles sur l'épidémie à virus Ebola.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Anses. *Avis relatif à l'évaluation de la possibilité du caractère zoonotique du nouveau coronavirus MERS-CoV (NCoV)*, 2013, <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2013sa0079.pdf>.
2. Anses. *Avis relatif à une demande d'expertise sur le rôle potentiel des animaux domestiques dans la transmission du virus de la maladie d'Ebola*, 2014, <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2014sa0229.pdf>.
3. Anses. *Avis relatif à une évaluation du niveau de risque d'introduction en France du virus IAHP H5N8 via l'avifaune et du risque potentiel pour la santé publique lié à cette circulation d'IAHP*, 2014, <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2014sa0239.pdf>.
4. Anses. *Avis relatif à la situation sanitaire et au risque d'émergence en matière de pestes porcines en France*, 2014, <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2014sa0087.pdf>.
5. Anses. *Avis relatif au risque d'émergence de la diarrhée épidémique porcine (DEP) due à un nouveau variant du virus de la DEP en France*, 2014, <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2014sa0087.pdf>.
6. Anses. *Avis relatif au risque d'introduction de la fièvre catarrhale ovine en France continentale par l'introduction de ruminants vivants depuis des zones réglementées*, 2015, <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2014sa0195.pdf>.
7. Anses. *Avis relatif à une évaluation de risques liés à la diffusion du virus Schmallenberg en France : bilan et perspectives*, 2014, <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2013sa0047Ra.pdf>.
8. Anses. *Avis relatif à une méthode de hiérarchisation des maladies animales exotiques et présentes en France*, 2015, <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2013sa0049.pdf>.
9. Anses. *Avis relatif à la hiérarchisation des dangers sanitaires exotiques ou présents en France métropolitaine chez les chiens et les chats*, 2015, <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2013sa0049-03.pdf>.
10. Anses. *Avis relatif aux stratégies de vaccination en cas d'augmentation du risque d'introduction de la fièvre catarrhale ovine (FCO) en Corse*, 2015, <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2014sa0205.pdf>.