

Le directeur général

EXTRAIT D'AVIS du 21 septembre 2020 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à la surveillance sanitaire à mettre en œuvre pour le SARS-CoV-2 dans les élevages de visons

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

Le présent document est un extrait de l'avis complété¹ du 21 septembre 2020 après suppression des parties confidentielles.

L'Anses a été saisie le 24 juin 2020 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) sur une demande relative à la surveillance sanitaire à mettre en œuvre vis-à-vis du SARS-CoV-2 dans les élevages de visons.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

A la date de la saisine, les Pays-Bas avaient confirmé fin Avril 2020 l'infection de deux élevages de visons par le SARS-CoV-2. Les animaux de ces deux élevages présentaient des signes respiratoires et gastro-intestinaux (Oreshkova *et al.* 2020). Des employés de ces élevages présentaient également des symptômes apparentés à la Covid-19. Un programme de surveillance systématique a été mis en place et au 15 septembre 2020, 52 élevages de visons ont été déclarés infectés aux Pays-Bas, la plupart sans signes cliniques. Il apparaît que le personnel est parfois commun à plusieurs élevages. L'hypothèse privilégiée par les autorités néerlandaises pour expliquer la dissémination du virus au sein des élevages est son introduction initiale par l'humain puis sa transmission aux visons et entre les animaux. Une transmission inter élevage a été ensuite également évoquée. Une surveillance sérologique obligatoire a été mise en place sur les visons dans tous les élevages et le 20 mai 2020, les Pays-Bas ont inscrit le SARS-CoV-2 sur la liste des maladies réglementées chez l'animal. Le 03 juin 2020, les ministres de la santé et de l'agriculture néerlandais ont décidé d'abattre tous les

¹ L'avis complété annule et remplace l'avis du 1^{er} juillet 2020. Pour le suivi des modifications, cf. annexe 4 de cet avis.

cheptels de visons contaminés pour motif de risque pour la santé publique, et pour éviter la création d'un réservoir à long terme. Par ailleurs, les Pays-Bas ont signalé des cas humains chez des employés de deux des élevages de visons infectés qui ont été mis en évidence après l'infection des visons, émettant ainsi l'hypothèse d'une possible transmission du vison à l'Homme. Le 24 août 2020 le gouvernement néerlandais a décidé la fermeture définitive de tous les élevages de visons à partir de 2021 pour éviter que le secteur ne devienne un nouveau réservoir pour la propagation du virus.

Au Danemark, en date du 15 septembre 2020, six élevages avaient été déclarés infectés : les trois premiers élevages trouvés positifs aux mois de juin/juillet avaient été abattus². Cependant, les autorités danoises ont indiqué que l'abattage ne serait plus une mesure appliquée de manière systématique. Une surveillance programmée et une série de mesures préventives ont alors été mises en place sur l'ensemble des exploitations. C'est dans le cadre de cette surveillance programmée que trois autres élevages ont été trouvés infectés.

En Espagne, un élevage dans la région d'Aragon a fait l'objet d'une décision d'abattage le 15 juillet 2020, suite à la mise en évidence de la maladie.

Aux Etats-Unis, le département américain de l'Agriculture a indiqué qu'au 27 août 2020, cinq élevages ont été déclarés infectés au SARS-CoV-2.

En France, il existe sept élevages de visons dont cinq dédiés aux visons d'Amérique (*Neovison vison*) destinés à la production de fourrure et deux dédiés aux visons européens (*Mustela lutreola*) à des fins de conservation d'espèce patrimoniale. La DGAL a alerté les directions départementales de la protection des populations (DDPP) des départements concernés dès la connaissance des premiers cas d'infection de visons par le SARS-CoV-2 aux Pays-Bas, fin avril 2020. Cette alerte a été complétée le 08 juin 2020 par une instruction technique DGAL/SDSPA/2020-342 relative aux mesures de prévention et de surveillance de l'infection par le virus SARS-CoV-2 dans les élevages de visons et de furets en France.

Il est demandé à l'Anses de se prononcer sur « *les modalités d'un plan de surveillance (active et/ou évènementielle) des élevages de visons pendant la phase de pandémie humaine telle qu'elle s'observe actuellement. Ce plan de surveillance permettra d'explorer l'hypothèse selon laquelle les visons pourraient constituer un réservoir de virus pour une potentielle retransmission vers l'homme (non avérée à ce jour)* ». L'Agence est également sollicitée « *pour émettre les recommandations complémentaires aux mesures de biosécurité prescrites par l'IT DGAL/SDSPA/2020-342* ».

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a confié au Groupe d'expertise collectif d'urgence (GECU) « Covid-19 » l'instruction de cette saisine. Ses travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires (cf. Annexe 1). L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Le GECU « Covid-19 » s'est réuni en urgence le 25 juin 2020 et a adopté ses conclusions en séance. Sur la base de ces conclusions, un projet d'analyse et de conclusions du GECU a été rédigé par la coordination scientifique, qui a été relu par le GECU par voie télématique et transmis à la Direction Générale de l'Anses. Un premier avis a ainsi été adressé au demandeur le 1^{er} juillet 2020.

² <http://www.promedmail.org>, consulté le 15/09/2020

Suite aux modalités de surveillance proposées dans cet avis, la DGAL a fait part à l'Anses, lors d'une réunion téléphonique le 20 août 2020, de différentes contraintes de terrain concernant la mise en œuvre de ce protocole : d'une part, les prélèvements oro-pharyngés sur les visons vigiles s'avéraient non réalisables dans la pratique quotidienne des élevages ; d'autre part, les prises de sang sur animaux vigiles n'étaient pas envisageables. Seule la coupe de griffe pouvait constituer une alternative, mais la technique d'analyse sérologique sur papier buvard n'est pas disponible pour cette espèce à ce jour en France. Afin de pallier ces contraintes opérationnelles, la DGAL a demandé à l'Anses d'analyser les modalités d'un plan de surveillance reposant sur les animaux morts.

L'avis complété répond à cette seconde demande relative au plan de surveillance (point 4 du chapitre 3) ainsi qu'à la deuxième question de la saisine concernant les mesures de biosécurité en élevage de visons (point 5 du chapitre 3).

Pour son expertise, le GECU s'est donc basé sur :

- les données transmises par la DGAL concernant les élevages de visons en France ;
- les travaux en cours du *Risk Assessment Group-Covid-19 Animals* (RAGCA) concernant la surveillance de l'infection par le SARS-CoV-2 dans les élevages de visons belges (mise à jour du document le 24 juin 2020) ;
- des données transmises par la DGAL et l'Office Français de la Biodiversité (OFB) relatives à l'agencement et l'organisation des élevages de visons en France ainsi que l'organisation de la production de fourrure du vison d'Amérique.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GECU

1. Introduction

Concernant l'infection au SARS-CoV-2 dans les élevages de visons, il convient de noter que, si des signes respiratoires ont été rapportés chez certains visons, une grande partie des animaux n'a cependant pas développé de signes cliniques.

Dans ce contexte, le GECU souligne l'importance de la mise en place d'une surveillance, non seulement événementielle, mais également programmée, celle-ci étant effectuée sur un échantillon de la population de visons. Cette stratégie, appliquée à l'ensemble des élevages de visons (faible nombre en France), permettra de caractériser l'état sanitaire de ces élevages dans le contexte actuel de la pandémie.

2. Surveillance programmée

La surveillance programmée consiste à effectuer des tests sur un échantillonnage d'animaux représentatif d'un élevage en vue de détecter une éventuelle circulation du virus. Les experts soulignent que les tests sérologiques, visant à détecter des anticorps sériques spécifiques du virus SARS-CoV-2, permettent de détecter une infection passée ou en cours dans une population d'animaux alors que les tests virologiques (détection du génome viral par RT-PCR) mettent en

évidence les animaux porteurs du virus à une période particulière de l'infection, potentiellement courte et dépendante de chaque individu.

Si la sérologie ne permet pas d'identifier les individus infectieux (excréteurs de virus), elle renseigne sur le statut sanitaire de l'élevage en révélant le niveau d'exposition des animaux au virus (prévalence des animaux exposés à une dose virale suffisante pour induire une réponse immunitaire).

2.1 Approche d'échantillonnage

2.1.1 Âge des animaux à inclure

Les naissances dans les élevages de visons ont lieu début mai. Ainsi, à la date de publication de cet extrait d'avis complété, les élevages sont constitués d'une population formée de jeunes visons et d'adultes.

La mise en évidence d'une infection par le SARS-CoV-2 via la recherche d'anticorps sériques chez les jeunes visons doit tenir compte de la présence éventuelle d'anticorps maternels. La durée de l'immunité passive chez les jeunes n'est pas connue chez le vison.

Selon le GECU, chez le furet, la demi-vie des anticorps colostraux développés contre le *canine distemper virus* (CDV) est estimée à neuf jours (Appel *et al.*, 1988). Le vison étant une espèce proche du furet (famille des *Mustelidae*), il est possible en première analyse de se baser sur ces données pour le vison.

Compte tenu de la date de mise-bas, les animaux auront plus de quatre mois d'âge au moment de finalisation de cet avis complété. L'immunité passive chez ces jeunes animaux ayant probablement été drastiquement réduite à ce stade, la détection d'anticorps anti-SARS-CoV-2 pourrait donc témoigner d'une infection récente des jeunes par ce virus.

De plus, il est probable que les prélèvements sur les jeunes animaux de moins de trois mois soient plus difficiles à réaliser, pouvant engendrer un biais dans l'échantillonnage.

De plus, afin d'obtenir un échantillon de qualité et réduire les biais, le GECU rappelle la nécessité de procéder à un échantillonnage aléatoire parmi la population ciblée. Ainsi, au vu des éléments cités ci-dessus, le GECU préconise un échantillonnage aléatoire des visons âgés de trois mois et plus.

2.1.2 Détermination du taux de prévalence limite

Une fois l'infection installée au sein d'un élevage, sa diffusion se fait de manière progressive, les animaux étant infectés à tour de rôle à une vitesse plus ou moins importante selon la contagiosité du virus et les conditions d'élevage des animaux. Comme indiqué précédemment, cette infection peut s'installer sans apparition de signes cliniques chez les animaux.

Par ailleurs, une étude en cours de revue par les pairs (Ryan *et al.*, 2020), a montré que des furets inoculés expérimentalement avec différentes doses de SARS-CoV-2 développaient rapidement des anticorps neutralisants. Cependant, suite à une deuxième inoculation de virus à une dose supérieure à la première inoculation, une ré-excrétion du virus était observée chez ces animaux ainsi que des signes cliniques plus prononcés que lors de la primo infection. Transposé au cas de l'élevage de vison, cela suggérerait que les animaux pourraient entretenir l'infection au sein de l'élevage, avec ou sans signes cliniques. Pour ces raisons, il est important de pouvoir détecter une circulation du virus dans l'élevage qui soit la plus récente possible, afin de mettre en place rapidement les mesures de gestion adéquates. La détermination d'un taux de prévalence limite (TPL) suffisamment bas paraît importante à ce stade, tout en prenant en compte la faisabilité technique des prélèvements.

Les données d'observation transmises au GECU lors de l'établissement du premier avis montraient que le nombre maximal de visons peut varier de 10 000 à 30 000 individus dans les élevages français. Afin de détecter rapidement par une approche sérologique une éventuelle infection dans un élevage et avant que celle-ci ne diffuse, le GECU considérait qu'un TPL de 5 % (avec un risque d'erreur de 5 %) par bâtiment (ce dernier étant considéré comme une unité épidémiologique) était un seuil pertinent. Sous cette hypothèse, le nombre d'animaux à prélever apparaissait atteignable. À titre d'exemple, pour une unité épidémiologique comportant 10 000 animaux, la taille de l'échantillon ciblé serait de 59 (Annexe 2). Les DDPPs peuvent affiner, en définissant les unités épidémiologiques et leur taille, en fonction de la configuration et de l'organisation du travail au sein de chaque élevage, le plan d'échantillonnage adapté à ce TPL.

2.2 Dépistage de l'infection au SARS-CoV-2 dans les élevages

Afin de mener la surveillance programmée selon le plan d'échantillonnage décrit précédemment, le GECU avait recommandé en juillet 2020 l'utilisation d'un test sérologique ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) sur un prélèvement sanguin. Cette méthode hautement sensible et spécifique, s'avère être rapide, facile et bon marché, et peut être utilisée par tout laboratoire départemental d'analyse. Il existe des kits de diagnostic facile d'emploi mais il serait utile d'en vérifier la sensibilité et la spécificité sur un panel d'échantillons de visons de statut sérologique connu. Des tests de séroneutralisation auraient pu être envisagés pour confirmer le statut sérologique d'échantillons dont le résultat s'avère positif ou douteux.

Un résultat positif en sérologie suggère que l'animal a été en contact avec une dose virale suffisante pour stimuler une réponse immunitaire humorale, qu'il ait ou non développé des signes cliniques. Si ce résultat montre qu'il y a eu (voire qu'il y a) une circulation virale au sein d'un élevage, il ne permet cependant pas, à lui seul, de mettre en évidence une infection productive au niveau de l'animal. Afin d'anticiper la nécessité de rechercher ensuite la présence du virus lui-même (ou au moins de l'ARN viral), les experts recommandent pour tous les bâtiments de l'élevage, et sous réserve de faisabilité, la réalisation en parallèle d'écouvillons oraux (ou pharyngés) profonds, chez les animaux sur lesquels un échantillon de sang sera prélevé pour le test sérologique. À ce stade, les experts suggéraient différents scénarios, impliquant successivement sérologie puis recherche d'ARN viral.

a) Sérologie négative dans tous les bâtiments de l'élevage :

Si la sérologie est négative dans tous les bâtiments d'un élevage, la probabilité pour que l'infection ne soit pas présente est très élevée, même si l'on ne peut pas écarter l'hypothèse que des animaux infectés n'aient pas encore développé d'anticorps, la survenue de l'infection étant alors très récente (cette situation serait alors éventuellement repérée par la surveillance événementielle, voir infra). Dans ce cas, il ne sera pas nécessaire de pratiquer les analyses RT-PCR sur les écouvillons qui avaient été prélevés.

b) Sérologie positive dans au moins un bâtiment d'élevage :

Ce résultat suggère une infection de l'élevage passée ou récente avec, potentiellement, excrétion de virus par un certain nombre d'animaux qui ne sont pas tous au même stade de l'infection.

Si la sérologie est positive dans au moins un bâtiment mais négative sur les autres, il sera nécessaire d'établir un nouveau plan de dépistage basé sur la RT-PCR qui dépendra de chaque élevage (nombre de bâtiments, nombre d'animaux, etc ...), en vue de confirmer une infection en cours, ou au contraire de s'assurer que certains bâtiments n'ont pas encore été touchés.

Le TPL de ces analyses de RT-PCR serait dans ce cas bien plus variable dans le temps que celui définit pour la sérologie car les ARN du virus sont mis en évidence pendant les premiers jours de

l'infection (jusqu'à 10 à 14 jours post-inoculation chez le furet (Kim *et al.*, 2020, E. Monchatre-Leroy, communication personnelle)

Selon les mesures de gestion que les autorités sanitaires envisageront de mettre en œuvre, il pourra être ou non nécessaire d'identifier les animaux effectivement porteurs de virus (ou plus précisément d'ARN viral³) et, dans l'affirmative, d'analyser les écouvillons prélevés en même temps que les échantillons sanguins. La démonstration de la présence d'ARN viral, concomitante à une sérologie positive dans un élevage, pourrait donner un poids supplémentaire dans la décision de gestion.

Les experts soulignaient l'importance cruciale de l'identification des animaux recrutés dans l'échantillonnage et la traçabilité des prélèvements. Des consignes très précises devraient être données aux préleveurs afin que le sang et les écouvillons d'un vison prélevé soient aussitôt numérotés et correspondent à l'animal d'origine. Le GECU s'est interrogé sur les modalités d'identification des visons en élevage, à la fois des adultes et des jeunes et souligne le risque de ne pouvoir interpréter les résultats en l'absence d'une bonne traçabilité. Ce risque est à prendre en compte dans le choix des mesures de gestion à mettre en œuvre.

Par ailleurs, les données générées par cette surveillance programmée doivent permettre au gestionnaire de réaliser des études épidémiologiques sur la base d'échantillons fiables et de construire une base de données relative à ces élevages, d'où l'importance de connaître l'ensemble des informations relatives aux animaux prélevés (âge, sexe, bâtiment d'origine, case de provenance, etc.). Ces éléments de traçabilité permettront également de documenter les observations éventuelles chez les travailleurs de ces élevages, dans le but de mieux appréhender les risques de zoonoses quel que soit le sens.

Enfin, les experts préconisaient de réaliser également un test sérologique sur les carnivores domestiques situés dans l'environnement des élevages qui ont été détectés positifs au SARS-CoV-2.

3. Surveillance événementielle

La surveillance événementielle consiste à analyser les animaux malades ou morts, dans un contexte d'épizootie ou d'enzootie, en vue de confirmer une infection. Moins sensible que la surveillance programmée, elle est néanmoins importante en complément de celle-ci, pour maintenir une surveillance à long terme dans les élevages.

- Existence de mortalité en élevage : les mortalités en élevages doivent constituer une alerte dès lors qu'elles dépassent sensiblement le taux de mortalité courant dans l'élevage. Lors de la rédaction du premier avis, le GECU ne disposait d'aucun élément concernant le suivi des mortalités en élevages de visons en France. En l'absence de ces données, les experts préconisaient de considérer un taux de mortalité supérieur à 1% comme une alerte, valeur à moduler si les taux de mortalité courants en élevage étaient élevés. Une autopsie sera réalisée sur les animaux morts pour rechercher des lésions et prélever des tissus pulmonaires et trachéaux aux fins des analyses RT-PCR.
- Pas de mortalité, mais existence de signes cliniques (léthargie, écoulement nasal ou oculaire, toux, étouffements, difficultés respiratoires ou essoufflement, vomissements, diarrhée) sur plus de 5% des animaux : le GECU préconisait que des tests RT-PCR sur échantillons oraux (ou pharyngés) profonds et sérologiques soient réalisés en parallèle sur plusieurs animaux malades. En l'absence de connaissance précise des maladies respiratoires susceptibles de toucher les

³ La présence de virus infectieux ne peut être prouvée que par la culture du virus, qui ne peut être pratiquée en routine, dans le cadre d'un plan de surveillance.

élevages de visons en France, le GECU n'était pas en mesure de donner des éléments quantitatifs plus précis.

4. Adaptation du plan de surveillance aux contraintes de terrain dans les élevages

Le GECU rappelle que la mise en place d'un plan de surveillance doit répondre à un objectif précis. L'objet des paragraphes précédents était de proposer un plan de surveillance permettant de détecter le plus rapidement possible une infection dans un élevage de visons en France. Néanmoins, les modalités de mise en œuvre de ce plan de surveillance ont été confrontées aux moyens alloués et aux contraintes de terrain (faisabilité sur le terrain, problème d'échantillonnage et de manipulation des animaux, manque de tests analytiques, etc.), ce qui a nécessité une révision de ce plan. Pour adapter le plan de surveillance à ces contraintes, le GECU a distingué deux cas de figure en fonction de la situation observée :

- absence de mortalité anormale dans les élevages → mise en place d'une surveillance programmée adaptée aux contraintes de manipulation des animaux ;
- existence de mortalités anormales ou de signes cliniques → surveillance événementielle en complément de la précédente.

4.1 Pas de mortalité anormale : adaptation de la surveillance programmée

4.1.1. *Prélèvements de cadavres*

La proposition de la DGAL pour l'adaptation du plan de surveillance est d'analyser les cadavres régulièrement retrouvés en élevage.

- Types de prélèvements et d'analyses

Le GECU considère que cette modalité de prélèvement est facilement réalisable dans la pratique quotidienne des élevages et présente des difficultés techniques assez limitées. Pour cela, les experts recommandent la réalisation d'écouvillons oropharyngés profonds sur le maximum de cadavres chaque semaine. Compte tenu des taux de mortalité dans ces élevages ce maximum ne devrait pas être très supérieur à 5 cadavres /semaine. Ces écouvillons seront analysés en RT-PCR individuelle.

Cependant, l'excrétion de virus par les animaux pouvant être de courte durée, une recherche sérologique serait utile en complément, si du sang peut encore être recueilli sur les cadavres (dans la cavité cardiaque par exemple). Si la sérologie ne permet pas d'identifier les individus infectieux (excréteurs de virus), elle renseigne sur le statut sanitaire de l'élevage en révélant le niveau d'exposition des animaux au virus (prévalence des animaux exposés à une dose virale suffisante pour induire une réponse immunitaire). Les experts recommandent donc d'acheminer les cadavres les plus frais possibles pour augmenter les chances de pouvoir pratiquer à la fois une RT-PCR sur prélèvement oropharyngé et une sérologie sur prélèvement de sang.

Concernant les aspects logistiques, et dans le cas où les cadavres sont directement envoyés vers le laboratoire où les écouvillons oro-pharyngés seront réalisés, le GECU préconise que le délai d'acheminement ne dépasse pas 24 heures tout en respectant la chaîne du froid. Dans le cas où les cadavres sont constatés le samedi ou le dimanche, ils devront être conservés à -20°C avant expédition au laboratoire pour éviter les phénomènes de putréfaction.

Si les écouvillons oro-pharyngés devaient être réalisés dans l'élevage, les prélèvements devront être conservés dans un milieu de transport sous régime du froid (4°C), avant acheminement vers le laboratoire le plus proche.

- Probabilité de détection

Les experts soulignent que les mortalités habituelles dans les quatre élevages de visons d'Amérique, actuellement en activité, sont relativement peu importantes et hétérogènes. Des calculs ont été réalisés pour connaître le TPL qui pourra être détecté en fonction du nombre de cadavres analysés, ainsi que la probabilité de détection de la maladie. Les calculs sont basés sur une hypothèse de sensibilité du dépistage (combinaison de tests RT-PCR et sérologie sur cadavres) de 90 % (Annexe 3).

- ✓ Prévalence limite :

En supposant une sensibilité du test de dépistage de 90 %, une taille d'échantillon de 10 cadavres, un bâtiment de 1000 animaux, le TPL qui pourra être détecté avec une probabilité de 95% est 33,1%. Ce TPL passe à 66,4% avec un échantillon de 5 cadavres. Inversement, il est de 16,5% avec 20 cadavres.

Les résultats sont les mêmes pour un bâtiment de 5000 animaux.

- ✓ Probabilité détection :

En supposant une sensibilité du test de dépistage de 90 %, une taille d'échantillon de dix cadavres, un bâtiment de 1000 animaux, la probabilité de détection pour une **prévalence limite de 20 %** est de 83,6%.

La probabilité est de 59,4% avec un échantillon de cinq cadavres. Inversement, elle est de 97,4% avec 20 cadavres.

A noter, que pour une **prévalence limite de 5%** et une taille d'échantillon de 20 cadavres, la probabilité est de 59,7%.

Les résultats sont les mêmes pour un bâtiment de 5000 animaux.

Ainsi, la sensibilité du dispositif de surveillance basé sur les cadavres dépend fortement du nombre de cadavres analysés par semaine. Un nombre de cinq cadavres hebdomadaire donne une probabilité de détection peu élevée.

En raison du faible nombre de cadavres prélevés, le GECU préconise que des études de surveillance du SARS-CoV-2 soient réalisées à partir des données cumulatives, en lien avec la fréquence des prélèvements (fréquence hebdomadaire sur plusieurs semaines) afin d'avoir une idée plus précise du statut infectieux de l'élevage. Mais cela signifie que le temps nécessaire avant une détection éventuelle du virus, est forcément plus long.

Pour pallier cette contrainte de temps, tout en cherchant à améliorer la sensibilité de cette surveillance en l'absence de mortalités anormales, les experts préconisent, sous réserve de faisabilité, la réalisation d'analyses RT-PCR sur des prélèvements de fèces d'animaux vivants, en plus des analyses sur les cadavres précités.

4.1.2. Prélèvements de fèces

- Pertinence de cette matrice pour la surveillance

Selon le GECU, les fèces peuvent constituer une matrice biologique dont l'analyse virologique pourrait révéler une potentielle circulation du SARS-CoV-2 dans l'élevage. Même si la présence du

matériel génétique du virus dans les fèces n'indique pas nécessairement que le virus est infectieux⁴, un échantillon positif signera la circulation du virus dans l'élevage.

Les éléments scientifiques actuellement disponibles, concernant la durée d'excrétion du virus SARS-CoV-2 dans les fèces ne concernent pas le vison :

- Une étude allemande menée auprès de neuf personnes atteintes de la Covid-19 a montré que l'ARN viral était détectable pendant plus de trois semaines dans les fèces de six des neuf patients et ce, malgré une résolution complète des symptômes (Wölfel *et al.* 2020) ;
- Chez le furet (espèce proche du vison), plusieurs études (Richard *et al.* 2020 ; Kim *et al.*, 2020 ; Schlottau *et al.*, 2020 ; Shi *et al.*, 2020) ont montré que chez des animaux inoculés à une dose autour de 10^5 TCID₅₀ ou PFU⁵, l'ARN du virus était détectable dans des écouvillons rectaux entre 2 et 6 jours post-inoculation ;
- Par ailleurs, une étude a montré que pour une dose d'inoculation de 10^3 PFU chez le furet, les échantillons de fèces étaient positifs en ARN viral jusqu'à 2 jours post-inoculation. A partir du troisième jour, les résultats de détection suggéraient une excrétion fécale intermittente (Elodie Monchatre-Leroy, communication personnelle).

Compte tenu de ces éléments, les experts concluent qu'il existe à l'heure actuelle des incertitudes concernant la durée de détection du SARS-CoV-2 dans les fèces de vison. Par ailleurs, la sensibilité de la méthode RT-PCR pourrait être impactée par la nature de cette matrice (présence d'inhibiteurs de PCR) ainsi que par la qualité de l'échantillon prélevé (voir ci-dessous). Pour ces raisons, il n'est pas possible à ce stade de connaître la sensibilité du dépistage à partir des fèces. Ainsi, des calculs de TPL et de probabilité de détection de l'infection par ce dispositif de surveillance ne peuvent être réalisés.

Malgré ces incertitudes, il convient de souligner que la combinaison de deux dispositifs permet d'augmenter la probabilité de détection. C'est pourquoi les experts préconisent, sous réserve de faisabilité, de coupler les deux recherches chaque semaine, afin d'améliorer la sensibilité de la surveillance.

- Qualité des échantillons

Compte tenu de l'organisation des élevages de visons, les fèces vont se trouver regroupés par cage. Les informations recueillies sur les élevages de visons d'Amérique en France indiquent que les cages peuvent contenir de 1 à 5 visons.

Une attention particulière devra être portée à la qualité de l'échantillon. Les experts préconisent de prélever des fèces « fraîches » au plus près des animaux, directement à partir des cages, avant qu'ils aient été dilués par de l'eau ou mis en commun avec ceux d'autres cages (éviter la collecte des fèces à partir des gouttières ou des fosses).

Des précautions doivent être prises au moment de la collecte des fèces afin d'éviter également leur contamination par l'environnement. Ainsi, il est recommandé que les fèces soient prélevées avant l'étape de nettoyage-désinfection, afin d'éviter la contamination croisée des échantillons suite au dépôt d'aérosols générés.

La collecte des fèces devra être accompagnée d'un relevé précis des informations relatives aux animaux prélevés (âge, sexe, bâtiment d'origine, cage de provenance, nombre d'animaux par cage,

⁴ Une hypothèse serait que le SARS-CoV-2 peut éventuellement perdre son pouvoir infectieux dans l'environnement intestinal.

⁵ Plaque-forming unit

etc.). Les échantillons devront être acheminés vers le laboratoire le plus proche sous 24 heures, en respectant la chaîne du froid (pas de prélèvements de fèces le vendredi et le samedi).

- Plan d'échantillonnage

Concernant le plan d'échantillonnage, et comme précisé dans la partie 2.1.2 de l'avis, les experts proposent de maintenir un TPL de 5 % (avec un risque d'erreur de 5 %) par bâtiment (ce dernier étant considéré comme une unité épidémiologique). Les données transmises dans un deuxième temps au GECU, montrent que le nombre maximal de visons peut varier actuellement de 1 000 à 13 000 individus selon les élevages.

Une première approche serait de définir la taille de l'échantillon pour un TPL de 5%, avec une fréquence de prélèvement fixée à une fois par semaine et une hypothèse de sensibilité du dépistage de 90%. Ainsi, pour des populations comprises entre 1 000 et 13 000 individus, le nombre d'animaux à prélever est de l'ordre de 65 individus.

Compte tenu des incertitudes concernant la durée d'excrétion virale dans les fèces chez les visons, la sensibilité du test de dépistage reste hypothétique à ce stade et le plan d'échantillonnage proposé correspond à un nombre minimal d'animaux à prélever.

Si la probabilité de détection de ce dispositif reste peu élevée, le GECU souligne cependant l'importance d'un protocole de dépistage dans ces élevages de visons, compte tenu de la sensibilité de cette espèce au SARS-CoV-2. Le pire serait certainement de ne rien faire, risquant ainsi de ne pas identifier une possible installation de la maladie dans une population animale autre que la population humaine, susceptible de devenir réservoir et de présenter un risque supplémentaire de transmission à l'Homme.

4.2 Existence de mortalités anormales : ajout de la surveillance événementielle

Les surmortalités dans les populations de visons peuvent être causées par différentes maladies. Cependant, dans le contexte actuel de la pandémie, une surmortalité observée doit être investiguée, afin de vérifier s'il existe une circulation active du SARS-CoV-2 dans l'élevage considéré.

Au regard des données transmises par la DGAL, lors de sa demande d'adaptation du protocole de surveillance, sur le faible taux de mortalité courant dans les élevages de visons en France, (mortalité qui touche principalement les jeunes visons), la préconisation initiale du GECU (cf. point 3), de considérer un taux de mortalité supérieur à 1 p. cent comme une alerte, reste valable.

Dans ce cas, les experts recommandent que des prélèvements oro-pharyngés soient réalisés sur le plus grand nombre d'animaux morts. Une autopsie sera également menée pour rechercher des lésions. Des tests sérologiques ELISA seront également réalisés en parallèle des analyses RT-PCR, sur un échantillon de sang frais (par exemple sang issu de la cavité cardiaque) à partir de tous les cadavres collectés.

4.3 Délais de mise en œuvre des modalités de surveillance

Les données recueillies concernant l'organisation de la production de fourrure de vison d'Amérique indiquent que l'activité d'abattage et de dépeçage des animaux (les jeunes) a lieu au mois de novembre.

Compte tenu du délai de mise en œuvre de ce plan de surveillance adapté, il est probable qu'il ne pourra s'appliquer dans les élevages que pendant quelques semaines avant l'abattage. C'est pourquoi les experts recommandent que des prélèvements oro-pharyngés ainsi que des tests

sérologiques ELISA soient menés sur le plus grand nombre de jeunes visons abattus. Les experts proposent de maintenir un TPL de 5 % (avec un risque d'erreur de 5 %) par bâtiment (ce dernier étant considéré comme une unité épidémiologique).

Le GECU souligne que le premier semestre de l'année 2021, correspondant à la période de reproduction, où l'élevage sera composé uniquement d'animaux reproducteurs, ne sera pas propice à l'application du plan de surveillance à partir des cadavres. Il faut en effet s'attendre à une faible mortalité courante (car elle touche surtout les jeunes).

Deux options sont envisageables :

- La surveillance à partir des fèces (si celle-ci a pu être validée en termes de faisabilité et de sensibilité durant l'automne 2020) ;
- La surveillance sérologique des reproducteurs. L'analyse sérologique par la méthode sur papier buvard (à partir de sang prélevé après coupure de griffe) serait alors la seule possibilité (non disponible en France à ce jour pour cette espèce) pour connaître le statut sanitaire de ces reproducteurs. Sous réserve de faisabilité, les prélèvements réalisés sur ces reproducteurs pourraient être acheminés vers les laboratoires d'autres pays, lorsque la méthode y sera disponible.

5. Revue des mesures de biosécurité prescrites par l'instruction technique (IT) DGAL/SDSPA/2020-342

L'instruction technique (IT) de la DGAL du 08 juin 2020 (IT DGAL/SDSPA/2020-342) précise les mesures de prévention et de surveillance à mettre en œuvre afin de prévenir l'infection par le virus SARS-CoV-2 dans les élevages de visons et de furets en France. La deuxième question de la saisine porte sur des recommandations à proposer par le GECU en complément des mesures de biosécurité prescrites par l'IT DGAL/SDSPA/2020-342.

L'analyse de cette instruction technique par les experts a donc porté exclusivement sur les mesures de biosécurité. L'expertise ne concerne pas les autres sujets de cette instruction technique.

5.1. Mesures de biosécurité pour les animaux de l'élevage

- *Contacts avec la faune sauvage et les carnivores domestiques*

Le GECU rappelle la nécessité de mettre en place des mesures techniques efficaces permettant de limiter les contacts entre les visons de l'élevage et les animaux extérieurs (faune sauvage et carnivores domestiques). En effet, les données bibliographiques d'infections naturelles et expérimentales montrent que les chats et mustélidés (fouines, etc.) sont des espèces sensibles au SARS-CoV-2 et peuvent être de potentiels relais d'infection. L'IT préconise de « *mettre des barrières pour éviter tout contact avec des animaux extérieurs (sauvages ou domestiques)* ». D'après le GECU, des systèmes de protection des bâtiments (exemple : barrières et clôtures étanches, grillages partiellement enterrés) ont montré leur efficacité et peuvent être conçus afin d'éviter l'intrusion d'un animal dans l'élevage. Cependant, la principale limite de ces mesures reste leur coût et leur entretien. Afin de limiter l'accès des animaux extérieurs aux bâtiments de l'élevage, le GECU préconise que des mesures de précaution soient prises afin d'éliminer les lieux de refuge et de réduire les abris potentiels aux abords de l'élevage. Cela passe donc par le nettoyage des abords extérieurs des bâtiments s'ils sont encombrés, l'entretien régulier des clôtures délimitant l'élevage et l'élimination des restes d'aliments dont l'accumulation peut attirer certains animaux errants (notamment les chats). Des dispositifs de piégeage peuvent également être posés au niveau des zones à risque dans

l'élevage. Concernant la présence de chiens sur le site de l'élevage, les données bibliographiques montrent que cette espèce est peu réceptive au SARS-CoV-2 par comparaison aux chats. Par mesure de sécurité, le GECU recommande que seuls les chiens dédiés à assurer la garde de l'élevage soient autorisés sur le site. Enfin, en plus du risque lié à l'entrée des animaux sur la zone d'élevage, les membres du GECU soulignent l'importance de proscrire toute fuite de vison hors de la zone d'élevage pour ne pas risquer une dissémination potentielle du virus.

- *Mouvements d'animaux*

Les données recueillies montrent qu'il existe peu de mouvements d'animaux (entrant ou sortant) entre la France et d'autres Etats membres de l'UE⁶ ou de pays tiers. Le GECU préconise de limiter la fréquence d'introduction de nouveaux visons et le déplacement des visons d'un élevage à un autre. Dans le cas où de nouveaux visons doivent être introduits en France, il conviendrait de sélectionner des reproducteurs issus d'élevages indemnes du SARS-CoV-2. Pour cela, un certificat sanitaire attestant de l'état de l'élevage d'origine ainsi qu'un dépistage sérologique des animaux pourront être demandés.

- *Entretien des véhicules et du matériel au contact des animaux*

Les véhicules utilisés pour transporter des lots d'animaux doivent être nettoyés et désinfectés lors des transferts entre deux bâtiments. Le GECU recommande également de limiter les prêts de matériel, ainsi que, dans la mesure du possible, la désinfection du matériel en commun.

5.2. Mesures de biosécurité pour les personnes de l'élevage

- *Personnes ne présentant pas de symptômes évocateurs de la Covid-19*

Pour toute personne ne présentant pas de symptômes de la Covid-19⁷ et devant travailler au contact des animaux (éleveurs, animaliers et vétérinaires), le port d'un masque de type I (masque dit "grand public" ou naso-buccal) est fortement recommandé, pour réduire le risque de contamination de l'Homme vers l'animal si la personne était asymptomatique. En cas d'observation d'une mortalité dépassant sensiblement le taux de mortalité courant dans l'élevage, le GECU préconise le port d'un masque de type FFP2, avant même l'obtention des résultats de dépistage, pour la protection de la santé des personnes de l'élevage, dans le cas d'une contamination de l'animal vers l'Homme. En effet, suite au signalement aux Pays-Bas de cas humains chez des employés dans deux élevages de visons infectés qui ont été mis en évidence à un moment postérieur à l'infection des visons, la possibilité d'une transmission du virus de cet animal à l'Homme ne peut être écartée (Munnink *et al.* 2020).

Dans le cas de l'utilisation de gants type anti-morsure/coup de griffe pour la manipulation des visons, le GECU recommande que les gants soient dédiés par bâtiment afin de limiter les risques de contaminations croisées. Pour les tâches ne nécessitant pas la manipulation des animaux, l'IT précise que dans le cas où « *des gants à usage unique sont utilisés, ils doivent être remplacés très régulièrement* ». Cependant, le GECU insiste sur la nécessité d'appliquer les mesures d'hygiène de base entre chaque bâtiment, à savoir le lavage des mains avec de l'eau et du savon ou la

⁶ Les reproducteurs peuvent être importés d'élevages provenant principalement des pays nordiques comme le Danemark. Le souhait de sélectionner certaines souches ou de produire un type de fourrure conditionne le choix et la provenance des animaux reproducteurs.

⁷ <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/comprendre-le-covid-19>, consulté le 07/09/2020

désinfection⁸. En effet, comme mentionné dans l'IT, « *il est préférable de travailler avec des mains nues propres qu'avec des gants sales* ».

Le GECU recommande de prévoir si possible, des combinaisons/surblouses ainsi que des bottes ou des chaussures spécifiques pour chaque bâtiment de l'élevage.

Le GECU préconise fortement de limiter l'accès des intervenants externes dans les élevages, sauf si cela est nécessaire pour la bonne gestion de l'exploitation. Dans ce cas, les visiteurs devront appliquer des mesures de biosécurité appropriées à savoir le port d'un masque de type I (masque "grand public"), d'une surblouse et le maintien d'une distance physique d'au minimum un mètre avec les animaux dans la mesure du possible.

A noter l'existence de Fiches conseils métiers et guides pour les salariés et les employeurs et notamment la fiche « Travail dans l'élevage : quelles précautions prendre contre le COVID-19 ? »⁹.

- *Personnes présentant des symptômes évocateurs de la Covid-19*

Le GECU souligne que toute personne présentant des symptômes évocateurs de la Covid-19⁷ et devant travailler au contact des animaux (éleveurs, vétérinaires et propriétaires) doit se faire dépister en priorité. En cas de confirmation de l'infection et en attendant le résultat, la personne doit respecter rigoureusement l'ensemble des mesures barrières telles que préconisées par les autorités sanitaires⁷. Le GECU souligne à ce stade, l'importance du travail conjoint entre les ARS et les DDPPs dans le cadre de la collecte de données de corrélation chez le vison et chez l'Homme.

5.3. Mesures de biosécurité au cours des opérations d'abattage et dépeçage

L'étape d'euthanasie des visons a été identifiée comme principal facteur de risque de contamination par le SARS-CoV-2 pour le personnel manipulant ces animaux. En effet, l'étourdissement gazeux des visons peut s'accompagner de réactions physiologiques et comportementales avec cris et mouvements de la tête de l'animal, ce qui, en cas d'infection, peut engendrer la formation d'aérosols infectieux qui peuvent être dispersés dans le caisson et inhalés par le manipulateur. Le GECU recommande donc que le personnel au contact des visons, soit muni d'un masque de type FFP2 lors des opérations d'abattage et dépeçage.

Finalement, le GECU a eu connaissance de la présence en France de zoos qui abriteraient des visons d'Europe ou d'Amérique destinés à être présentés au public. Des mesures de précaution et de distanciation physique devraient être appliquées aux visiteurs. Concernant les personnes devant travailler au contact des animaux, les mesures de biosécurité telles que décrites dans la partie 5.2 de cet avis devront également être mises en œuvre.

⁸Gels ou solutions hydro-alcooliques, <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/gels-et-solutions-hydro-alcooliques>, consulté le 07/09/2020

⁹ https://travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/covid19_fiche_metier_elevage_v07052020.pdf, consulté le 15/09/2020

6. Conclusions du GECU

Un premier avis du GECU remis le 1^{er} juillet 2020 proposait un plan de surveillance des élevages de visons basé sur des prélèvements oro-pharyngés et sanguins sur animaux vivants. Des contraintes de faisabilité et de moyens alloués ont conduit le demandeur à solliciter à nouveau l'Anses, pour adapter le plan de surveillance à ces contraintes de terrain, en se basant sur l'analyse de cadavres d'animaux.

Dans ce nouveau cadre, le GECU a distingué deux situations :

- absence de mortalité anormale dans les élevages → mise en place d'une surveillance programmée adaptée aux contraintes de manipulation des animaux ;
- existence de mortalités anormales ou de signes cliniques → surveillance événementielle en complément de la précédente.

En cas d'absence de mortalité anormale, les experts ont calculé le taux de prévalence limite et la probabilité de détection de l'infection en tenant compte des mortalités enregistrées habituellement dans ces élevages. La sensibilité du dispositif de surveillance dépend fortement du nombre de cadavres analysés par semaine. Les mortalités dans les élevages français étant faibles et hétérogènes, les experts soulignent que ce dispositif de surveillance risque d'avoir une sensibilité peu élevée.

Face à ce constat, il convient de noter que la combinaison de deux dispositifs permet d'augmenter la probabilité de détection. Afin d'améliorer la sensibilité de la surveillance, les experts préconisent donc, sous réserve de faisabilité, la réalisation d'analyses RT-PCR sur des prélèvements de fèces d'animaux vivants, en plus des analyses sur les cadavres précités, en couplant les deux recherches chaque semaine.

Les données transmises par la DGAL lors de sa demande d'adaptation du protocole de surveillance, montrent que le taux de mortalité courant dans les élevages de visons en France est faible et touche principalement les jeunes visons. La préconisation initiale du GECU, de considérer un taux de mortalité supérieur à 1 p. cent comme une mortalité anormale reste valable. Ce taux constitue le point de départ pour déclencher le volet de la surveillance événementielle.

Compte tenu du délai de mise en œuvre de ce plan de surveillance adapté, il est probable qu'il ne pourra s'appliquer dans les élevages que pendant quelques semaines avant l'abattage (qui a lieu en novembre). C'est pourquoi les experts recommandent que des prélèvements oro-pharyngés ainsi que des tests sérologiques ELISA soient menés sur le plus grand nombre de jeunes visons abattus. Les experts proposent de maintenir un TPL de 5 % (avec un risque d'erreur de 5 %) par bâtiment.

Enfin, le GECU souligne que le premier semestre de l'année 2021, correspondant à la période de reproduction, où l'élevage sera composé uniquement d'animaux reproducteurs, ne sera pas propice à l'application du plan de surveillance à partir des cadavres. Il faut en effet s'attendre à une faible mortalité courante (car elle touche surtout les jeunes).

Deux options sont envisageables durant cette période : la surveillance à partir des fèces ou la surveillance sérologique des reproducteurs, selon la faisabilité comparée de ces deux méthodes.

Si la probabilité de détection de ce dispositif reste peu élevée, le GECU souligne cependant l'importance d'un protocole de dépistage dans ces élevages de visons, compte tenu de la sensibilité de cette espèce au SARS-CoV-2. Le pire serait certainement de ne rien faire, risquant ainsi de ne pas

identifier une possible installation de la maladie dans une population animale autre que la population humaine, susceptible de devenir réservoir et de présenter un risque supplémentaire de transmission à l'Homme.

Concernant les mesures de biosécurité pour les animaux de l'élevage, le GECU préconise de :

- limiter l'accès des animaux extérieurs aux bâtiments de l'élevage : des mesures de précaution doivent être prises afin d'éliminer les lieux de refuge et de réduire les abris potentiels aux abords de l'élevage ;
- empêcher la fuite de visons
- limiter la fréquence d'introduction de nouveaux visons et le déplacement des visons d'un élevage à un autre. Dans le cas où de nouveaux visons doivent être introduits en France, il conviendrait de sélectionner des reproducteurs issus d'élevages indemnes du SARS-CoV-2 ;

Concernant les mesures de biosécurité pour les personnes de l'élevage ne présentant pas de symptômes de la Covid-19, le GECU préconise de :

- porter un masque de type I (masque dit "grand public" ou naso-buccal). En cas d'observation d'une mortalité dépassant le taux de mortalité courant dans l'élevage, le GECU préconise le port d'un masque de type FFP2, avant même l'obtention des résultats de dépistage. Pour les opérations d'abattage et de dépeçage, le GECU recommande que le personnel au contact des visons, soit muni d'un masque de type FFP2 ;
- dédier les gants de manipulation des visons par bâtiment afin de limiter les risques de contaminations croisées ;
- prévoir si possible, des combinaisons/surblouses ainsi que des bottes ou des chaussures spécifiques pour chaque bâtiment de l'élevage ;
- limiter l'accès des intervenants externes dans les élevages.

Par ailleurs, toute personne présentant des symptômes évocateurs de la Covid-19⁸ et devant travailler au contact des animaux doit se faire dépister en priorité. En cas de confirmation de l'infection et en attendant le résultat, la personne doit respecter rigoureusement l'ensemble des mesures barrières telles que préconisées par les autorités sanitaires⁸.

Finalement, pour les zoos qui abriteraient des visons d'Europe ou d'Amérique destinés à être présentés au public, des mesures de précaution et de distanciation physique devraient être appliquées aux visiteurs. Concernant le personnel au contact des animaux, les mesures de biosécurité telles que décrites dans la partie 5.2 de cet avis devront également être mises en œuvre.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 24 juin 2020 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) pour évaluer en urgence les modalités d'un plan de surveillance (programmée et événementielle) des élevages de visons pendant la phase de pandémie humaine telle qu'elle s'observe actuellement. Le présent avis résulte d'un complément d'expertise mené sur la base du premier avis et d'éléments complémentaires transmis à l'Anses, notamment au regard de la faisabilité technique et pratique de la surveillance compte tenu des spécificités des élevages.

L'Anses endosse les conclusions du Groupe d'expertise collectif d'urgence (GECU) « Covid-19 ». L'Agence rappelle que, par nature, les aménagements par rapport au plan de surveillance initialement recommandé, conduisent à en faire évoluer à la baisse l'objectif et notamment la capacité de détection. Une estimation de cette évolution est fournie dans le présent avis. Elle souligne de plus la nécessité de maintenir pour les acteurs susceptibles d'intervenir dans les élevages de visons (animaliers, vétérinaires, agents des DDPPs, ...) une vigilance quant à l'ensemble des gestes barrières préconisés par les autorités en charges de la santé publique, tant pour leur protection que pour éviter une éventuelle transmission homme animal, qui pourrait apporter une contamination et peser dans le résultat de la surveillance ainsi mise en place.

Suite au signalement de cas humains chez des employés dans deux élevages de visons infectés aux Pays-Bas, qui est à l'origine de la saisine objet de cet avis, l'Agence fait examiner par ses experts, à l'occasion du travail d'expertise sur la seconde question de la saisine, la pertinence de la mise à jour de son précédent avis 2020-SA-0037 portant sur le rôle potentiel des animaux d'élevages (dont certains mustélidés peuvent faire partie) dans la propagation du SARS-CoV-2, afin d'appréhender le risque de transmission de ce virus depuis certaines espèces animales (visons, furets) vers l'Homme, notamment dans le cadre des activités professionnelles liées à ces filières.

MOTS-CLES

SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, transmission, vison, mustélidés, plan de surveillance, biosécurité.

SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, transmission, mink, mustelids, monitoring plan, biosecurity

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2015. "Avis 2013-SA-0089 relatif à une méthode de hiérarchisation des maladies animales exotiques et présentes en France.
- Appel, MJ, and WV Harris. "Antibody Titers in Domestic Ferret Jills and Their Kits to Canine Distemper Virus Vaccine." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 193, no. 3 (1988): 332.
- Kim, Young-Il, Seong-Gyu Kim, Se-Mi Kim, Eun-Ha Kim, Su-Jin Park, Kwang-Min Yu, Jae-Hyung Chang, et al. "Infection and Rapid Transmission of Sars-Cov-2 in Ferrets." *Cell host & microbe* (2020).
- Nadia, Oreshkova, Jan Molenaar Robert, Vreman Sandra, Harders Frank, B Bas, W Renate, Gerhards Nora, et al. "Sars-Cov-2 Infection in Farmed Minks, the Netherlands, April and May 2020." *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin* 25, no. 23 (2020).
- Oude Munnink, Bas B., Reina S. Sikkema, David F. Nieuwenhuijse, Robert Jan Molenaar, Emmanuelle Munger, Richard Molenkamp, Arco van der Spek, et al. "Jumping Back and Forth: Anthrozoootic and Zoonotic Transmission of Sars-Cov-2 on Mink Farms." *bioRxiv* (2020): 2020.09.01.277152.
- Richard, Mathilde, Adinda Kok, Dennis de Meulder, Theo M Bestebroer, Mart M Lamers, Nisreen MA Okba, Martje Fentener van Vlissingen, et al. "Sars-Cov-2 Is Transmitted Via Contact and Via the Air between Ferrets." *bioRxiv* (2020).

- Ryan, Kathryn A., Kevin R. Bewley, Susan A. Fotheringham, Phillip Brown, Yper Hall, Anthony C. Marriott, Julia A. Tree, et al. "Dose-Dependent Response to Infection with Sars-Cov-2 in the Ferret Model: Evidence of Protection to Re-Challenge." *bioRxiv* (2020): 2020.05.29.123810.
- Schlottau, Kore, Melanie Rissmann, Annika Graaf, Jacob Schön, Julia Sehl, Claudia Wylezich, Dirk Höper, et al. "Sars-Cov-2 in Fruit Bats, Ferrets, Pigs, and Chickens: An Experimental Transmission Study." *The Lancet Microbe* (2020).
- Shi, Jianzhong, Zhiyuan Wen, Gongxun Zhong, Huanliang Yang, Chong Wang, Baoying Huang, Renqiang Liu, et al. "Susceptibility of Ferrets, Cats, Dogs, and Other Domesticated Animals to Sars–Coronavirus 2." *Science* 368, no. 6494 (2020): 1016-20.
- Toma, Bernard, Barbara Dufour, Moez Sanaa, Jean-Jacques Bénét, Alexandra Shaw, François Moutou, and Armando Louza. "Épidémiologie Appliquée À La Lutte Collective Contre Les Maladies Animales Transmissibles Majeures. 2ème Éd." Maisons-Alfort, France, Aeema (2001).
- Woelfel, Roman, Victor Max Corman, Wolfgang Guggemos, Michael Seilmaier, Sabine Zange, Marcel A Mueller, Daniela Niemeyer, et al. "Clinical Presentation and Virological Assessment of Hospitalized Cases of Coronavirus Disease 2019 in a Travel-Associated Transmission Cluster." *MedRxiv* (2020).

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GRUPE D'EXPERTISE COLLECTIVE EN URGENCE (PARTIE SANTE ANIMALE)

Présidente

Mme Sophie LE PODER – Professeur, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort - virologie, immunologie, vaccinologie

Membres

M. Paul BROWN – Responsable de la recherche sur les métapneumovirus et les coronavirus aviaires aviaires, Anses Ploufragan – Virologie, métapneumovirus et coronavirus aviaires

M. Meriadeg LEGOUIL - Assistant Hospitalier Universitaire, CHU de Caen-Virologie -Ecologie et évolution des micro-organismes, virus zoonotiques et émergents circulant chez les chauves-souris.

M. François MEURENS – Professeur, Oniris - Ecole Vétérinaire de Nantes - Virologie, immunologie, vaccinologie, pathologie porcine

M. Gilles MEYER – Professeur, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - Virologie, immunologie, vaccinologie, maladies des ruminants

Mme Elodie MONCHATRE-LEROY – Directrice du Laboratoire de la rage et de la faune sauvage, Anses Nancy - Virologie, épidémiologie, évaluation de risques, faune sauvage

Mme Nicole PAVIO – Directrice de recherche – Laboratoire de santé animale, Anses Maisons-Alfort – Virologie alimentaire, culture cellulaire, outils de diagnostic et de détection, hygiène des aliments

Mme Gaëlle SIMON – Cheffe d'Unité Adjointe, Unité Virologie Immunologie Porcines, Anses Ploufragan-Plouzané-Niort - Virologie, immunologie, maladies des monogastriques

RAPPORTEURS

Mme Viviane HENAUX – Cheffe d'Unité Adjointe, Unité Epidémiologie et appui à la surveillance, Anses Lyon – Epidémiologie quantitative, évaluation de risque.

M. Jean-François MAILLARD - Chef d'équipe vertébrés exotiques envahissants, Office Français de la Biodiversité - Espèces invasives, faune sauvage.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique UERSABA

Mme Charlotte DUNOYER - Cheffe de l'unité Evaluation des risques liés à la Santé, à l'Alimentation et au Bien-être des animaux - Anses

Mme Florence ETORE - Adjointe à la cheffe de l'unité Evaluation des risques Santé, à l'Alimentation et au Bien-être des animaux - Anses

Mme Elissa KHAMISSE - Coordinatrice scientifique - Unité Evaluation des risques Santé, à l'Alimentation et au Bien-être des animaux - Anses

Secrétariat administratif

Régis MOLINET- Direction de l'évaluation des risques - Anses

ANNEXE 2 TAILLE DES ECHANTILLONS NECESSAIRES POUR LA DETECTION D'UNE MALADIE DANS UNE POPULATION FINIE (TAUX DE SONDAGE > 10 %) EN FONCTION DE LA TAILLE DE LA POPULATION ET DU TAUX DE PREVALENCE LIMITE, POUR UN RISQUE D'ERREUR DE 5 % (TOMA ET AL. 2001)

Nombre d'unités dans la population	Taux de prévalence limite (p. cent)								
	1	2	5	10	15	20	30	40	50
10				10	10	8	6	5	4
20			19	16	13	10	7	6	5
30			29	19	16	11	8	6	5
40			31	21	15	12	8	6	5
50		48	39	22	17	12	8	6	5
60		57	38	23	16	13	8	6	5
70		67	44	24	17	13	8	6	5
80		76	42	24	17	13	9	6	5
90		86	47	25	18	13	9	6	5
100	95	78	45	25	17	13	9	6	5
120	114	93	47	26	18	13	9	6	5
140	133	109	48	26	18	13	9	6	5
160	152	101	49	27	18	13	9	6	5
180	171	114	50	27	18	13	9	6	5
200	155	105	51	27	18	14	9	6	5
250	194	112	55	27	19	14	9	6	5
300	189	117	54	28	18	14	9	6	5
350	221	121	56	28	19	14	9	6	5
400	211	124	55	28	19	14	9	6	5
450	237	127	56	28	19	14	9	6	5
500	225	129	56	28	19	14	9	6	5
600	235	132	56	28	19	14	9	6	5
700	243	134	57	28	19	14	9	6	5
800	249	136	57	28	19	14	9	6	5
900	254	137	57	29	19	14	9	6	5
1000	258	138	57	29	19	14	9	6	5

Nombre d'unités dans la population	Taux de prévalence limite (p. cent)									
	0,10	0,20	0,30	0,5	1	2	3	4	5	
1000	950	777	631	450	258	138	94	71	57	
1200	1140	932	758	471	264	140	95	72	58	
1400	1330	1087	738	487	269	141	95	72	58	
1600	1520	1010	843	499	272	142	96	72	58	
1800	1710	1137	811	509	275	143	96	72	58	
2000	1553	1054	786	517	277	143	96	73	58	
2200	1708	1159	864	524	279	144	97	73	58	
2400	1863	1265	835	529	281	144	97	73	58	
2600	2019	1171	905	534	282	145	97	73	58	
2800	2174	1262	874	539	283	145	97	73	58	
3000	1895	1179	849	542	284	145	97	73	58	
4000	2108	1249	883	556	288	146	98	73	58	
5000	2253	1294	904	564	290	147	98	73	59	
6000	2358	1325	919	569	291	147	98	73	59	
7000	2437	1348	930	573	292	147	98	74	59	
8000	2498	1365	938	576	293	147	98	74	59	
9000	2548	1379	944	579	294	148	98	74	59	
10000	2588	1390	949	581	294	148	98	74	59	
20000	2781	1442	973	589	296	148	99	74	59	

ANNEXE 3 CALCULS DE TPL ET DE PROBABILITES DE DETECTION DE LA MALADIE SOUS L'HYPOTHESE D'UNE SENSIBILITE DU DEPISTAGE DE 90%

Prévalence limite requise pour obtenir la sensibilité souhaitée au niveau de la population.

Test unit or cluster sensitivity	0.9	0.9	0.9	0.9
Sample size	5	10	20	5
Population size	1000	1000	1000	5000
Desired population sensitivity	0.95	0.95	0.95	0.95
Design prevalence to achieve target population sensitivity	0,6642	0,3314	0,1649	0,6654

Sensibilité au niveau de la population pour une enquête = probabilité qu'une ou plusieurs unités positives seraient détectées si la maladie était présente à une prévalence supérieure ou égale à la prévalence limite spécifiée.

Design prevalence (Pstar)	20%	20%	20%	20%	5%
Unit (test or cluster) sensitivity	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
Sample size (n)	5	10	20	5	20
Population size (N)	1000	1000	1000	5000	1000
Population (cluster or system) sensitivity	0,5943	0,836	0,9736	0,5936	0,5968

ANNEXE 4 SUIVI DES MODIFICATIONS DE L'AVIS

Partie	Description de la modification
<p>Contexte et objet de la saisine</p>	<p>Rajout des phrases suivantes :</p> <p>« Au 15 septembre 2020, 52 élevages de visons ont été déclarés infectés aux Pays-Bas, la plupart sans signes cliniques »</p> <p>« Une transmission inter élevage a été ensuite également évoquée ».</p> <p>« Les Pays-Bas ont signalé des cas humains chez des employés de deux des élevages »</p> <p>« Au Danemark, en date du 15 septembre 2020, six élevages ont été déclarés infectés : les trois premiers élevages trouvés positifs aux mois de juin/juillet avaient été abattus. Cependant, les autorités danoises ont indiqué que l'abattage ne serait plus une mesure appliquée de manière systématique. Une surveillance programmée et une série de mesures préventives ont alors été mises en place sur l'ensemble des exploitations. C'est dans le cadre de cette surveillance programmée que trois autres élevages ont été trouvés infectés.</p> <p>En Espagne, un élevage dans la région d'Aragon a fait l'objet d'une décision d'abattage le 15 juillet 2020, suite à la mise en évidence de la maladie.</p> <p>Aux Etats-Unis, le département américain de l'Agriculture a indiqué qu'au 27 août 2020, cinq élevages ont été déclarés infectés au SARS-CoV-2 »</p> <p>L'Agence est également sollicitée « pour émettre les recommandations complémentaires aux mesures de biosécurité prescrites par l'IT DGAL/SDSPA/2020-342 ».</p>
<p>Organisation de l'expertise</p>	<p>Rajout des phrases suivantes :</p> <p>« Suite aux modalités de surveillance proposées dans cet avis, la DGAL a fait part à l'Anses, lors d'une réunion téléphonique le 20 août 2020, de différentes contraintes de terrain concernant la mise en œuvre de ce protocole : d'une part, les prélèvements oro-pharyngés sur les visons vigiles s'avéraient non réalisables dans la pratique quotidienne des élevages ; d'autre part, les prises de sang sur animaux vigiles n'étaient pas envisageables. Seule la coupe de griffe pouvait constituer une alternative, mais la technique d'analyse sérologique sur papier buvard n'est pas disponible pour cette espèce à ce jour en France. Afin de pallier ces contraintes opérationnelles, la DGAL a demandé à l'Anses d'analyser les modalités d'un plan de surveillance reposant sur les animaux morts.</p> <p>Cet extrait d'avis complété répond à cette seconde demande relative au plan de surveillance (point 4 du chapitre 3) ainsi qu'à la deuxième question de la saisine concernant les mesures de biosécurité en élevage de visons (point 5 du chapitre 3).</p> <p>Pour son expertise, le GECU s'est donc basé sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données transmises par la DGAL concernant les élevages de visons en France ; - les travaux en cours du Risk Assessment Group-Covid-19 Animals (RAGCA) concernant la surveillance de l'infection par le SARS-CoV-2 dans les élevages de visons belges (mise à jour du document le 24 juin 2020) ; - des données transmises par la DGAL et l'Office Français de la Biodiversité

	<i>(OFB) relatives à l'agencement et l'organisation des élevages de visons en France ainsi que l'organisation de la production de fourrure du vison d'Amérique.</i>
2.1.1 Âge des animaux à inclure	<p>Rajout /modification des phrases suivantes :</p> <p><i>« Ainsi, à la date de publication de cet extrait d'avis complété, les élevages sont constitués d'une population formée de jeunes visons et d'adultes »</i></p> <p><i>« Compte tenu de la date de mise-bas, les animaux auront plus de quatre mois d'âge au moment de finalisation de cet extrait avis complété »</i></p>
2.1.2 Détermination du taux de prévalence limite	<p>Rajout /modification des phrases suivantes :</p> <p><i>« Des signes cliniques plus prononcés que lors de la primo infection, tout en prenant en compte la faisabilité technique des prélèvements »</i></p> <p><i>« Afin de détecter rapidement par une approche sérologique une éventuelle infection dans un élevage et avant que celle-ci ne diffuse, le GECU considérait qu'un TPL de 5 % (avec un risque d'erreur de 5 %) par bâtiment (ce dernier étant considéré comme une unité épidémiologique) était un seuil pertinent. Sous cette hypothèse, le nombre d'animaux à prélever apparaissait atteignable ».</i></p> <p><i>« Les DDPPs peuvent affiner, en définissant les unités épidémiologiques et leur taille, en fonction de la configuration et de l'organisation du travail au sein de chaque élevage, le plan d'échantillonnage adapté à ce TPL »</i></p> <p>Suppression du paragraphe :</p> <p><i>« En Belgique, où le nombre d'élevages de visons est beaucoup plus important, engendrant des contraintes de faisabilité beaucoup plus fortes pour l'échantillonnage, les experts du RAGCA ont préconisé un TPL de 20 % (pour un risque d'erreur de 5 %). Les experts estiment possible d'abaisser le TPL en France compte tenu de la plus faible population et des inconnues en matière de dynamique d'infection chez les visons (R_0 non connu, notamment) et d'agencement des élevages ».</i></p>
2.2 Dépistage de l'infection au SARS-CoV-2 dans les élevages	<p>Modification de la phrase suivante :</p> <p><i>« Dans le but de mieux appréhender les risques de zoonoses quel que soit le sens »</i></p>
4 Adaptation du plan de surveillance aux contraintes de terrain dans les élevages	Nouvelle partie
5 Revue des mesures de biosécurité prescrites par l'instruction technique (IT) DGAL/SDSPA/2020-342	Nouvelle partie
6 Conclusions du GECU	Nouvelles conclusions du GECU
Conclusions et	<i>« Le présent avis résulte d'un complément d'expertise mené sur la base du premier avis et d'éléments complémentaires transmis à l'Anses, notamment au regard de la faisabilité technique et pratique de la surveillance compte tenu des spécificités des</i>

recommandations de l'agence	<p><i>élevages »</i></p> <p><i>« L'Agence rappelle que, par nature, les aménagements par rapport au plan de surveillance initialement recommandé, conduisent à en faire évoluer à la baisse l'objectif et notamment la capacité de détection. Une estimation de cette évolution est fournie dans le présent avis »</i></p> <p><i>« Une vigilance quant à l'ensemble des gestes barrières préconisés par les autorités en charges de la santé publique »</i></p> <p><i>« Suite au signalement de cas humains chez des employés dans deux élevages »</i></p>
Annexe 1	Rajout des rapporteurs suivants : Mme Viviane HENAUX et M. Jean-François MAILLARD
Annexe 3	Rajout d'une nouvelle Annexe