

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 avril 2017

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à « l'évaluation du risque lié à l'infection d'un groupe de macaques (*Macaca fascicularis*) par le Macacine Herpesvirus 1 »
Réponse à la 1^{ère} question.

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.

L'Anses a été saisie le 5 avril 2017 par la Direction générale de l'Alimentation (DGAL) et la Direction Générale de la Santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : « évaluation du risque lié à l'infection d'un groupe de macaques (*Macaca fascicularis*) par le Macacine Herpesvirus 1 (anciennement Herpesvirus de type B) ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Un parc animalier présentant des primates non humains (PNH) au public dans un enclos à immersion, dans les Landes et détenant 164 macaques (*Macaca fascicularis*) en semi-liberté, a fait l'objet de rappels à l'ordre réguliers (protection animale, insuffisance des locaux, plainte d'un visiteur mordu, insuffisance du suivi sanitaire, divagation d'animaux) jusqu'à aboutir à une suspension d'activité le 21 janvier 2016. Il avait été implanté en 1985 avec initialement une population de 37 mâles et 21 femelles. Placé en liquidation judiciaire, le parc a été repris en mai 2016 par le détenteur actuel qui a entrepris un aménagement de l'enceinte extérieure et projetait une réouverture en avril 2017. Le nouveau détenteur a procédé, à la demande de la DDCSPP 40, au dépistage des animaux vis-à-vis de l'herpèsvirus B (Macacine herpèsvirus 1 (MaHV1)). Cette zoonose est placée en deuxième position des dangers sanitaires des primates dans l'avis Anses du 26 avril 2016 relatif à la saisine 2013-SA-0113¹, elle ne fait pas l'objet actuellement d'une obligation réglementaire de recherche mais de recommandations de dépistage.

Les analyses sérologiques (méthode ELISA) réalisées entre décembre 2016 et janvier 2017 dans un laboratoire des Pays Bas puis des Etats Unis (le test n'est pas disponible en France) ont révélé

¹ Avis Anses 2013-SA-0113 relatif à une hiérarchisation des dangers sanitaires exotiques ou présents en France métropolitaine chez les nouveaux animaux de compagnie (NAC), les animaux de zoo, les animaux de cirque et les animaux de laboratoire

115 animaux positifs, 24 douteux et 17 négatifs (parmi les plus jeunes de moins de 2 ans) sur les 156 testés. Les résultats de confirmation (tests de différenciation de l'Herpès B des autres alphaherpèsvirus) ont montré le 11 mars 2017 que les animaux sont porteurs du MaHV-1.

L'établissement est fermé au public depuis janvier 2016 ; toutefois, 3 soigneurs sont régulièrement exposés aux animaux, à leurs fluides biologiques et à leurs déjections. Depuis l'obtention des résultats sérologiques positifs, des mesures de protection du personnel ont été adoptées et les animaux sont détenus dans des petites volières annexées à des caissons d'anciens camions frigorifiques. Santé Publique France et la DGS ont été informées ; l'ARS a d'ores et déjà diligencé des mesures de surveillance des personnes exposées.

Le propriétaire du parc n'a plus l'intention de présenter les animaux au public, néanmoins il souhaite conserver au moins les animaux séronégatifs. Il en va de même pour l'équipe de soigneurs qui témoigne d'un attachement certain pour ces animaux. Les animaux sont répartis en deux groupes et du fait des conditions de détention en confinement imposées par leur état sanitaire, les conditions d'hébergement posent un problème de protection animale.

Questions de la saisine

« Avant d'envisager la faisabilité, la conception et la mise en œuvre d'un protocole sanitaire visant à la conservation d'animaux indemnes, il convient de s'assurer que le maintien de ces animaux ne fait pas courir un risque important de santé publique.

1/ Quel est le niveau de risque de contamination humaine pour le personnel du parc à partir de cette population de primates dans les conditions de biosécurité adoptées à l'heure actuelle (cf. descriptif du parc et mesures de protection collectives et individuelles décrites dans le rapport de la DDCSPP 40) ? Les matières issues du site de détention (litière, refus alimentaire...) représentent-elles un risque de diffusion de la maladie et nécessitent-elles un traitement spécifique ?

Dans l'hypothèse où ce risque serait jugé acceptable par le gestionnaire de risque, la faisabilité et la pertinence d'un protocole de conservation serait à évaluer. Un tel protocole pourrait partir du principe d'euthanasie des animaux positifs et douteux et d'un dépistage régulier des animaux négatifs (et ceux jusque-là non testés) jusqu'à ce que le risque d'infection puisse être considéré nul à négligeable. Les conditions de détention, de soin et de contention des animaux à adopter spécifiquement pour ce protocole seraient à préciser.

2/ Quel protocole basé sur le dépistage et l'euthanasie des seuls individus positifs (non négatifs) et permettant d'assurer que la population restante est saine vis-à-vis de l'Herpes de type B peut être mis en œuvre ? Les conditions de détention et de soin des animaux à adopter spécifiquement pour ce protocole d'une part, et les précautions de biosécurité qui devront être déployées pendant la durée du protocole d'autre part, seront à préciser. Quel est le risque d'échec d'un tel protocole ?

3/ Quelles seraient les conséquences de l'euthanasie d'une partie de leurs congénères sur le groupe d'animaux restants ?

Le traitement de la 1^{ère} question de la saisine doit être réalisé en priorité. Nous vous remercions de bien vouloir apporter votre réponse à la première question d'ici le 7 avril 2017 et d'apporter les réponses aux questions complémentaires, si l'utilité de poursuivre la saisine est démontrée, dans un second temps, pour le 15 mai 2017. Je vous remercie de bien vouloir accuser réception de la présente demande. »

Le présent Avis correspond donc à la réponse à la première question de la saisine.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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) ».

L'expertise collective a été réalisée par le groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) « Herpès B ». Le GECU s'est réuni les 5 et 10 avril 2017 pour réaliser son expertise dans un contexte d'urgence, en vue de répondre à la question 1. Il a auditionné, en début de réunion, les Drs Philippe Nollen et Elisabeth Viateau de la DDCSPP des Landes puis le Dr Marie-Laure Sagnac, médecin du travail, chargée du suivi du personnel du parc.

Le Dr Fanélie Wanert (plateforme Silabe ADUEIS, Fort Foch Niederhausbergen) a également été auditionnée au cours de la réunion, pour faire part de son expérience passée de gestion du MaHV1 dans une colonie de macaques de Tonkean (*Macaca tonkeana*) au Centre de Primatologie de l'Université de Strasbourg.

Sur la base des conclusions validées en séance par le groupe d'experts, un projet d'analyse et conclusions du GECU a été rédigé par la coordination scientifique, puis relu par le GECU et validé lors de sa deuxième réunion du 10 avril 2017.

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

Conformément à la demande de la DGAL et de la DGS, le GECU « Herpès B » a, dans un premier temps, répondu à la **première question** : « **Quel est le niveau de risque de contamination humaine pour le personnel du parc à partir de cette population de primates dans les conditions de biosécurité adoptées à l'heure actuelle (cf. descriptif du parc et mesures de protection collectives et individuelles décrites dans le rapport de la DDCSPP 40) ? Les matières issues du site de détention (litière, refus alimentaire...) représentent-elles un risque de diffusion de la maladie et nécessitent-elles un traitement spécifique ?** »

3.1. Données relatives au *Macacine Herpesvirus 1* chez les macaques et l'Homme

3.1.1. Chez les macaques

3.1.1.1. Prévalence de l'infection

Le Macacine alphaherpesvirus 1 (MaHV1)², anciennement Herpèsvirus B, appartient au genre *Simplexvirus* de la famille des *Herpesviridae* et la sous-famille des *Alphaherpesvirinae*. Il s'agit d'un virus enveloppé à ADN bicaténaire linéaire (Meurens *et al* 2002). Les macaques sont les hôtes naturels de ce virus, mais des primates non humains et l'Homme peuvent être des hôtes accidentels. Les herpèsvirus sont des virus enveloppés peu résistants dans le milieu extérieur et inactivés par les détergents et tous les produits biocides à activité virucide (Anses, 2016).

L'infection à MaHV1 est enzootique dans les populations de macaques d'origine asiatique (80% des individus de plus de 5 ans en milieu naturel). Chez des macaques Rhésus (*Macaca mulatta*), la prévalence de l'infection est faible chez les animaux immatures. Elle augmente rapidement après la maturité sexuelle, vers l'âge de 3-4 ans pour atteindre 80-90 % dans certaines colonies (Yee *et al* 2016). En cas de surpeuplement et/ou de conditions sanitaires dégradées, l'infection dans un groupe peut être plus précoce et le taux de séropositivité peut être plus élevé (Watchman 2012 cité par Yee *et al* 2016), jusqu'à près de 100 % dans des populations captives. En l'absence de mesures de lutte contre l'infection, on retrouve le MaHV1 au sein d'un groupe de singes sur au moins la durée de vie des individus infectés de manière latente et sur plusieurs générations, en tenant compte de la réexcrétion virale sporadique par des individus plus âgés, amenant à

² Anciennement *Cercopithecine Herpesvirus 1*, ou B virus

l'infection des jeunes animaux indemnes (voir 3.1.1.2. pour les conséquences de l'infection latente).

3.1.1.2. Transmission et excrétion virales

Le virus se transmet entre animaux d'un même groupe par contact direct avec des fluides biologiques (salive, sécrétions génitales, sécrétions conjonctivales), principalement lors des accouplements, à partir de la puberté (12-24 mois), mais aussi au travers de léchages, de morsures, Après une primo-infection, généralement asymptomatique ou accompagnée de signes discrets, le macaque reste infecté durant toute sa vie, le virus persistant à l'état latent dans les neurones des ganglions nerveux trigéminés et lombosacrés, selon la voie d'introduction orale ou génitale. En faisant l'hypothèse qu'à l'issue d'une infection primaire, tout animal développe une réponse sérologique et une infection latente, il peut être conclu que tout animal séropositif est considéré comme porteur latent du MaHV1 durant toute sa vie. Cet état de latence (virus non répliquatif), peut être interrompu par des périodes de réactivation virale (*i.e.* démarrage de cycles de réplication virale dans les neurones infectés de manière latente), qui peut conduire à une réexcrétion virale dans les sécrétions corporelles (salive, sécrétions génitales) (Estep *et al* 2010). L'excrétion fécale ne peut être écartée, bien qu'elle ne soit pas reprise systématiquement dans la littérature et malgré un niveau de preuve faible. L'excrétion urinaire a également été rapportée (Estep *et al* 2010). Ces réactivations et possibles réexcrétions virales se produisent notamment durant les périodes de stress : immunodépression, manipulations par l'homme, transport, maladie intercurrente, tout stress intra-spécifique conduisant à une augmentation des morsures et griffures (saison de reproduction, surdensité animale, déséquilibre social, ...). La réactivation est, comme lors de primo-infection, asymptomatique, d'où la difficulté de savoir à quel moment le singe réexcrète ou non activement du virus à un temps *t* (Rohrman 2015).

Peu de données sont disponibles sur le niveau d'excrétion du MaHV1 chez les macaques. Selon certains auteurs, si la séroprévalence dans des populations sauvages peut aller jusqu'à 80, voire 100 %, le pourcentage de singes infectés excréant du virus à un jour donné est de l'ordre de 1 à 2 % (Jones-Engel *et al* 2006).

Lee *et al* (2015) ont conduit une étude sur 392 macaques (*Macaca fascicularis*) capturés en milieu naturel en Malaisie, la capture et le transport ayant pu, selon les auteurs, induire un stress favorisant la réactivation et la réexcrétion virales. Sur les 392 macaques, de l'ADN de MaHV1 a été détecté par PCR³ sur des prélèvements oropharyngés et/ou urogénitaux dans 39,3% des cas (sans différence significative entre les tranches d'âge)⁴. La prévalence d'excrétion a été significativement plus élevée chez les 220 mâles (44,1 %) que chez les 169 femelles (33,1 %) ⁵. Ces pourcentages d'excrétion sont nettement supérieurs aux précédents, bien qu'il faille souligner qu'il s'agit ici de recherche par PCR, surestimant sans doute le taux d'excrétion virale. Par ailleurs, dans cette étude, sur 149 macaques ayant fait l'objet d'un dépistage sérologique par ELISA, 73 (49 %) se sont révélés séropositifs, avec une différence significative selon l'âge (70 % des 50 adultes de plus de 7 ans, 46 % des 3 à 7 ans, 30,6 % des juvéniles).

3.1.1.3. Symptomatologie

Du point de vue clinique, l'infection par le MaHV1 est généralement asymptomatique chez le macaque. Elle peut dans de rares cas induire une maladie herpétique bénigne. Cependant, elle entraîne une expression clinique atypique et grave lors de passage sur d'autres espèces de primates non humains (*Cercopithecus neglectus* africain, *Cebus apella* américain...) ou humains (Yee *et al* 2016). Il n'a jamais été décrit d'infections à MaHV1 dans des espèces autres que les primates (Whitley et Hilliard 2007).

³ *i.e.* sans distinction entre virus infectieux et fragment d'ADN non infectieux

⁴ l'âge de 2 animaux étant inconnu

⁵ le sexe de 3 animaux étant inconnu

En termes de bien-être animal, bien que les animaux infectés ne soient pas malades, les moyens de lutte sont préjudiciables à leur bien-être du fait de manipulations régulières pour les dépister (prises de sang), du confinement des séropositifs (alors qu'ils sont en bonne santé apparente), de la séparation des animaux séropositifs et séronégatifs, ce qui implique notamment de séparer précocement les jeunes indemnes et donc séronégatifs de leur mère séropositive et donc infectée de manière latente (âge au sevrage avancé).

3.1.1.4. Diagnostic

Le diagnostic repose sur des tests sérologiques ELISA indirects. En France, les quelques laboratoires qui proposent un dépistage sérologique disposent de tests non spécifiques à base d'antigènes de l'herpès simplex virus humain 1 (HHV1, ex HSV1). Des laboratoires européens ou américains proposent des tests sérologiques et par PCR (BPRC NL, VRL USA...). Les analyses par ces laboratoires impliquent des contraintes en termes d'envoi (CITES, emballage sécurisé, carboglace...), de coût et de délai pour l'obtention des résultats.

Une difficulté diagnostique résulte de possibles tests sérologiques négatifs du fait d'une séroconversion ne se produisant que plusieurs années après une primo-infection (alors qu'elle a lieu normalement 2-3 semaines après) (Yee *et al* 2016).

Des résultats négatifs peuvent également être observés chez des animaux infectés, durant les phases de latence, au cours desquelles les titres en anticorps sériques peuvent diminuer (Meurens *et al.* 2002, Lee *et al.* 2015).

Ainsi, il est possible d'avoir des résultats sérologiques négatifs chez des animaux infectés de manière latente par le MaHV1. Ces animaux sont épidémiologiquement dangereux mais ne sont pas dépistés par les méthodes de diagnostic.

3.1.1.5. Mesures de lutte

Il n'existe en pratique ni traitement, ni vaccin. Des mesures de biosécurité externes et internes à l'unité épidémiologique considérée peuvent être efficaces en respectant les conditions suivantes :

- détection des porteurs,
- élevage contrôlés,
- protection des manipulateurs (pas de contact directs ni indirects, équipements de protection individuelle –EPI-, tranquillisation des animaux pour les manipulations...).

L'euthanasie des seuls animaux positifs d'une colonie nécessite de suivre les animaux séronégatifs ayant été en contact avec les séropositifs pendant plusieurs années pour détecter des séroconversions chez des individus infectés de manière latente qui ne développent une réponse sérologique que tardivement. Cette procédure ne permet donc pas d'assurer l'élimination de tous les animaux porteurs latents du MaHV1, au moins à court-moyen terme.

3.1.2. Chez l'Homme

Depuis l'identification du MaHV1 chez un patient décédé en 1932 après une morsure par un macaque Rhesus, une cinquantaine de cas humains ont été identifiés dont 26 cas humains bien documentés (Cohen *et al* 2002).

Les symptômes apparaissent dans le mois suivant la contamination, l'incubation pouvant être très courte (3 à 7 jours). Des vésicules apparaissent autour du site d'inoculation, possiblement accompagnées de prurit, de douleur, d'engourdissement et d'une lymphadénopathie. Ces premiers signes sont suivis de céphalées et d'un syndrome pseudo-grippal non spécifique. En l'absence de traitement, une encéphalite se développe, à l'origine du décès ou, en cas de survie, de lourdes séquelles neurologiques et cognitives (Tischer et Osterrieder 2010). Chez les patients non traités, la létalité s'élève à 70-80%. Elle reste de 20% lorsqu'un traitement antiviral est mis en place (Whitley et Hilliard, 2001). Ces chiffres se rapportent au nombre de cas humains évoqué *supra*.

La transmission du MaHV1 à l'Homme se produit par contact direct, par morsure ou griffure, ou contact avec les muqueuses avec les fluides biologiques ou tissus infectés. Ainsi, en 1997, un cas mortel a fait suite à une exposition par voie oculaire⁶ (CDC 1999). Le tableau ci-dessous reprend les voies d'exposition rapportées dans les cas humains bien documentés.

Tableau 1 : Modalités d'exposition des cas humains bien documentés d'infection à MaHV1 (d'après Cohen et al 2002)

Exposition	Nombre de cas
Morsure	10
Griffure	2
Blessure contaminée par de la salive	1
Coupure avec un flacon de culture tissulaire (cellules rénales de singe)	1
Blessures par piqûres d'aiguilles	2
Possibles aérosols	2 (un cas lors d'autopsie ; un cas présentant des signes respiratoires)
Nettoyage d'un crâne de singe	1
Griffure d'aiguille et morsure	1
Possible réactivation du MaHV1	1
Transmission interhumaine ¹	1
Projection muqueuse	1
Inconnu	1
Total	26

¹ Un seul cas de transmission interhumaine a été rapporté, suite à l'utilisation d'une même pommade contenant des corticostéroïdes pour soigner les lésions d'un soigneur et une dermatite chez son épouse. Cette femme a présenté une séroconversion au MaHV1 sans symptômes (CDC 2016)

Peu de données sont disponibles sur (1) la fréquence de la transmission du MaHV1 du macaque à l'Homme et (2) les conséquences de cette contamination humaine. On peut remarquer que :

- les cas publiés portent sur des formes graves, facilement repérables et systématiquement hospitalisées, mortelles ou à l'origine de séquelles graves ;
- tous les cas ont été recensés chez des personnels de laboratoire et associés au macaque Rhésus, principalement aux Etats-Unis, ainsi qu'au Canada et au Royaume Uni ;
- selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américains, des centaines de morsures et griffures de macaques ont lieu chaque année dans les établissements de primates aux Etats-Unis, alors que l'infection humaine est rare. Dans une étude portant sur 321 animaliers, 166 ont rapporté une possible transmission après exposition aux macaques (notamment des morsures et griffures), mais aucun n'a été trouvé séropositif vis-à-vis du MaHV1 par ELISA et Western Blot (Cohen et al 2002, CDC 2016)⁷ (le CDC ne précise pas si l'infection a été confirmée chez les macaques à l'origine de cette possible transmission, ni si une prise en charge particulière a été mise en œuvre aussitôt après l'exposition) ;
- aucun cas humain n'a été rapporté en zoo ou en Asie du Sud-Est *in natura* où les hommes vivent pourtant fréquemment au contact de populations de macaques dans lesquelles l'infection à MaHV1 est enzootique.

⁶ la patiente a présenté une conjonctivite, sans lésions cornéennes dendritiques caractéristiques d'une infection herpétique, 10 jours après la contamination, puis a développé une infection mortelle un mois plus tard

⁷ <https://www.cdc.gov/herpesvirus/transmission.html> consulté le 5 avril 2017

L'ensemble de ces éléments laisseraient envisager une faible réceptivité de l'homme au MaHV1, comme le suggèrent Meurens *et al* (2002).

Même si l'existence d'infection asymptomatique n'a pas été documentée chez l'Homme (Cohen *et al* 2002, Tischer et Osterrieder 2010), il ne peut toutefois pas être exclu que le MaHV1 induise des formes bénignes ou des infections asymptomatiques passant inaperçues. A l'inverse, la prévalence des encéphalites à MaHV1 chez l'homme (en particulier les personnes en contacts fréquents avec des macaques) pourrait être sous-estimée par un défaut d'accès aux soins ou un défaut d'investigation étiologique. En effet, près de 50 % des cas d'encéphalite présumées infectieuses restent d'étiologie inconnue dans les pays dits développés (Granerod *et al*, 2010).

3.2. Appréciation du risque de contamination humaine pour le personnel du parc à partir de cette population de primates dans les conditions de biosécurité adoptées à l'heure actuelle

Compte tenu des données disponibles et du délai très contraint pour traiter cette question, le GECU a réalisé une évaluation de risque qualitative basée sur la méthode élaborée par l'Afssa (2008)⁸. Les fourchettes de valeurs proposées pour les probabilités estimées par le GECU traduisent l'existence d'incertitudes liées au manque de connaissances scientifiques pour certains éléments de l'appréciation, ainsi que la variabilité de certains facteurs entrant dans l'évaluation de risque.

La question adoptée par le GECU pour évaluer le risque est la suivante : quel est le risque d'avoir un cas de contamination humaine entraînant la maladie, chez une des personnes en charge des soins quotidiens et/ou ponctuels de la colonie de singes du parc considéré, au cours des 3 mois à venir, dans les conditions de biosécurité actuelles ?

La période considérée de 3 mois signifie que le risque estimé par les experts tient compte d'une exposition quotidienne des personnes, répétée durant 3 mois.

Le GECU souligne que sur un plus long terme, ce risque évoluerait du fait d'une augmentation probable de la prévalence de l'infection au MaHV1 dans la population de singes, liée

- d'une part à une augmentation des épisodes de réactivation-réexcrétion au cours du temps, chez les singes en conditions de détention surpeuplées ;
- d'autre part, en l'absence de reproduction contrôlée, à une augmentation de la contamination des jeunes individus après la puberté.

L'évaluation du risque a été réalisée en estimant à la fois la probabilité de contamination humaine (3.2.2) et les conséquences de cette contamination (3.2.3).

Chaque probabilité a été estimée en réunion de manière individuelle, puis discutée collectivement, pour aboutir aisément à un consensus.

3.2.1. Préambule : conditions actuelles d'hébergement des macaques et de biosécurité

Ces conditions ont été rapportées au GECU par la DDCSPP des Landes par écrit et lors de son audition le 5 avril 2017.

3.2.1.1. Condition de détention des macaques

Selon le rapport de la DDCSPP des Landes, au 23 mars 2017, les singes sont détenus, depuis la fermeture au public il y a 1,5 an, dans des installations d'hivernage vétustes et non conformes du point de vue de la protection animale, *i.e.* des bâtiments (anciennes caisses de camion frigorifique) donnant accès à une volière extérieure de petite taille, compartimentée en 4 enclos qui communiquent par des systèmes de trappes actionnables à distance.

⁸ Rapport Afssa. Une méthode qualitative d'estimation du risque en santé animale (novembre 2008)

Deux groupes de singes sont distincts et séparés au sein de ces installations :

- un groupe de 51 macaques, dont 38 positifs, 5 négatifs, 7 douteux et un non testé ;
- un groupe de 112 macaques, dont 76 positifs, 13 négatifs, 17 douteux et 6 non testés.

Ces groupes sont antagonistes d'un point de vue social.

Deux macaques sont en divagation dans la pinède de 5 ha car ils n'auraient pas pu être capturés lors de la mise en hivernage en 2015. Ils resteraient cependant près des volières, à proximité de leurs congénères et de la nourriture.

3.2.1.2. Précautions prises par les personnes intervenant dans le parc

Selon la DDCSPP, les trois salariés disposent, pour les travaux d'entretien des animaux et des structures, des équipements de protection individuelle (EPI) suivants : combinaison de travail jetable, gants en latex, lunettes, masque, chaussures de sécurité qui restent à demeure dans l'établissement. Il est indiqué que le Dr Vétérinaire chargé du suivi des macaques portera un équipement identique lors de ses prochaines interventions.

Les soigneurs n'auraient aucun contact direct avec les animaux. L'alimentation est donnée aux singes à travers le grillage. Le système de trappes installé par le gérant en 2016 permet d'isoler les singes et de nettoyer les enclos et les bâtiments sans être en contact direct avec eux.

La litière est mise en sacs poubelles et actuellement épandue sur une parcelle appartenant au propriétaire du terrain (personne différente du repreneur du parc).

Un pédiluve a été installé à la sortie de l'établissement.

3.2.2. Probabilité de contamination humaine

La probabilité de contamination humaine à partir des macaques résulte de :

- la probabilité d'émission du MaHV1 à partir de macaques infectés, ou capacité d'excrétion virale du groupe de macaques ;
- la probabilité d'exposition, directe ou indirecte, des personnes en charge des soins quotidiens et/ou ponctuels.

3.2.2.1. Probabilité d'émission, i.e. d'excrétion de MaHV1 à partir de macaques infectés

La probabilité d'émission a été déterminée à l'échelle du groupe de macaques compte tenu de leur densité et du confinement ne permettant pas d'identifier un individu à l'origine de l'émission virale. Les deux groupes de macaques étant homogènes en termes de taux de séropositivité, de sexe et d'âge, ils ont été considérés de la même manière.

Pour rappel, les sources possibles d'excrétion virale sont : la salive, les larmes, les sécrétions vaginales et, possiblement, les fèces et l'urine.

L'excrétion virale est favorisée par les facteurs de stress. Or les conditions actuelles de détention des macaques (confinement et densité de population anormalement élevée) induisent un état de stress dans la colonie.

Par ailleurs, ces conditions favorisent les morsures et griffures entre congénères, donc une diffusion virale intraspécifique. Il convient de noter qu'une persistance de cette situation est favorable à la poursuite de la propagation du MaHV1 au sein de chaque groupe de macaques.

Compte tenu :

- du taux de séropositivité des macaques dans les deux groupes traduisant une prévalence élevée de l'infection,
- du nombre de macaques présents dans chaque groupe favorisant la transmission de l'infection,

- des conditions de stress auxquelles les singes sont soumis du fait de leurs conditions de détention, favorables à une excrétion virale,
- des données bibliographiques disponibles sur l'excrétion virale (cf. 3.1.2.2.),

le GECU a estimé **la probabilité d'émission du MaHV1 par chaque groupe de macaques de 8 (élevée) à 9 (très élevée)** sur une échelle de 0 à 9 (cf. tableau 5, annexe 2). La fourchette indiquée prend en compte la variabilité de l'excrétion dans le temps, qui caractérise ce type d'infection, comportant des épisodes de réactivation de l'état de latence avec réexcrétion de virus infectieux. Ces épisodes surviennent de manière sporadique, non prévisible, et sans identification car les animaux sont asymptomatiques.

3.2.2.2. Probabilité d'exposition des personnes

Actuellement, le parc est fermé au public. Les personnes possiblement exposées sont : le gérant du parc, les trois soigneurs, le vétérinaire chargé du suivi des macaques et, possiblement une capacitaire du zoo voisin.

Dans les conditions actuelles, **l'exposition peut avoir lieu** :

- Par contact direct :
 - *par morsure et/ou griffure* lors de :
 - distribution de nourriture à travers les grillages,
 - passage de personnes à côté des volières, le maillage des grillages permettant aux macaques de passer leur bras à certains endroits,
 - contention physique lors de soins prodigués aux macaques en cas de maladie/blessure,
 - soins réalisés sur les animaux en contention chimique (saignements, piqûre, exposition à l'air, intubation, ...)
 - accident de procédure de travail : exemples = nettoyage d'un compartiment, si un macaque a pu rester dans le compartiment, échappant à la vigilance des opérateurs, ou être caché dans un tunnel en PVC (opaque) séparant les compartiments,
 - incident éventuel avec les 2 singes restés en liberté
 - *par des crachats et/ou projections de déjections et autres fluides corporels contaminés, atteignant les muqueuses.*
- Par contact indirect :
 - *lors du nettoyage*, par aérosolisation des sécrétions infectées ;
 - en cas de *blessure* du personnel dans les volières et les abris, *avec du matériel contaminé.*

Le GECU souligne le manque d'informations disponibles, notamment sur l'existence et le contenu des procédures de travail auprès d'animaux dangereux (article 24 de l'arrêté du 25 mars 2004)⁹, le suivi effectif de ces procédures par les personnels (soins apportés aux singes malades/blessés et modalités, prise en charge de mortalité éventuelle de macaques, nettoyage...) et sur la survenue d'éventuels accidents d'exposition en l'absence de registre d'accident dans cet établissement. Il est par exemple constaté qu'aucune mortalité de singe n'a été enregistrée ces 18 derniers mois, ce qui paraît étonnant sur un groupe reproducteur de plus de 150 individus.

L'utilisation **d'équipements de protection individuelle (EPI)**, *i.e.* le port d'une combinaison à usage unique, d'un masque (*a minima* de type FFP2 ou FFP3), de lunettes, de gants, de bottes, l'emploi d'un pédiluve, permettront de réduire le risque d'exposition. Il existe cependant une

⁹ Arrêté du 25 mars 2004 fixant les règles générales de fonctionnement et les caractéristiques générales des installations des établissements zoologiques à caractère fixe et permanent, présentant au public des spécimens vivants de la faune locale ou étrangère.

incertitude élevée sur l'appréciation du strict respect de l'utilisation des EPI dans la durée et l'avancée dans la saison. Ainsi, le port d'un masque adapté et de lunettes risque d'être difficilement supportable en cas de température élevée (mois d'été). Les gants en latex doivent être changés très régulièrement, et ne protègent de toute façon pas contre les blessures sur du matériel ou les cages. En cas de morsure, le risque d'exposition demeure, y compris avec des gants anti- morsure.

Compte tenu de ces éléments, le GECU a estimé la probabilité d'exposition au MaHV1 dans sa globalité (par contact direct ou indirect) en distinguant **3 situations possibles** :

- l'absence partielle de confinement, du fait des deux singes divaguant dans le parc, dont le statut au regard du MaHV1 n'est pas connu et qui doivent, par défaut, être considérés comme infectés (voire dans l'hypothèse où le confinement ne serait pas totalement respecté en permanence). Le risque principal lié à ces deux macaques est la morsure et/ou la griffure pour lequel le bon usage des EPI ne suffit pas à réduire la probabilité d'exposition ;
- le confinement effectif et permanent de tous les macaques, et le strict respect des mesures de biosécurité avec utilisation des EPI (scénario décrit « biosécurité optimale ») ;
- le confinement effectif et permanent de tous les macaques, avec une application des mesures de biosécurité et une utilisation des EPI non optimale (scénario décrit « biosécurité non optimale »). Les experts soulignent en effet qu'il existe une forte incertitude sur le respect des procédures de biosécurité avec le temps, d'une part du fait qu'il est difficile de maintenir la compliance au port des EPI au quotidien (effet notable sur le confort de travail en période estivale), d'autre part du fait de l'existence de risque d'exposition par inattention, fatigue, négligence, qui se trouve majoré chez des personnes portant des EPI sans en avoir l'habitude ou sans formation.

Le tableau 2 présente les probabilités estimées par le GECU dans ces différentes conditions.

Tableau 2 : probabilités d'exposition de l'homme au MaHV1 en fonction des conditions de confinement et d'utilisation des EPI

	Confinement partiel (quelle que soit la biosécurité)	Confinement effectif et permanent	
		Biosécurité non optimale	Biosécurité optimale
Probabilité d'exposition	6 (peu élevée) à 8 (élevée)	4 (très faible) à 6 (peu élevée)	2 (minime) à 4 (très faible)

3.2.2.3. Probabilité de contamination humaine

La probabilité de contamination humaine est une probabilité conditionnelle résultant du croisement entre probabilité d'émission et probabilité d'exposition. Ce croisement des probabilités est obtenu au moyen du tableau 6 de l'annexe 2.

Le tableau 3 présente cette probabilité dans les 3 conditions d'exposition.

Tableau 3 : Probabilité de contamination humaine par le MaHV1

	Confinement partiel (quelle que soit la biosécurité)	Confinement effectif et permanent	
		Biosécurité non optimale	Biosécurité optimale
Probabilité d'exposition Probabilité d'émission	6 à 8	4 à 6	2 à 4
8 à 9	6 (peu élevée) à 8 (élevée)	4 (très faible) à 6 (peu élevée)	2 (minime) à 4 (très faible)

3.2.3. Conséquence de la contamination humaine

3.2.3.1. Définition de la conséquence et probabilité de sa survenue

Le GECU souligne l'insuffisance des éléments disponibles pour définir la conséquence (événement néfaste) et estimer la probabilité de sa survenue, les quelques données scientifiques laissant une grande incertitude sur le niveau de sensibilité de l'Homme au MaHV1 :

- les publications d'infections humaines avec symptômes ne portent que sur des cas graves, uniquement en laboratoire. Il faut néanmoins noter que ces cas remontent pour une large part aux années 50, lors de l'élaboration de vaccins contre la poliomyélite. Des milliers de macaques ont alors été manipulés avec des précautions moindres qu'à l'heure actuelle (ex : autopsies sans gants). Le nombre de cas humains rapportés dans la littérature reste très faible au regard du nombre de manipulations et d'expositions potentielles ;
- si des cas d'infection asymptomatique existent, ils ne sont pas documentés ;
- des questions se posent quant à un éventuel sous-diagnostic de formes bénignes ou inapparentes, ou à une résistance naturelle de certaines personnes ;
- en Asie du Sud-Est, les humains sont largement exposés à des populations de macaques infectées *in natura*, alors qu'aucun cas humain n'a été rapporté ;
- il convient toutefois de noter que près de 50 % des cas d'encéphalite diagnostiqués présumée infectieuse sont d'étiologie inconnue ;
- l'efficacité du franchissement de la barrière d'espèce par le MaHV1 et la dose infectante pour l'homme ne sont pas connues.

Dans ce contexte, **le GECU a défini la conséquence comme étant l'expression clinique de l'infection (i.e. la maladie)** de la personne sachant qu'elle a été contaminée (et non, plus généralement, l'infection de cette personne, ce qui supposerait de disposer de données sur les éventuelles formes bénignes ou inapparentes chez l'homme).

En outre, compte tenu de l'insuffisance des données, la probabilité de survenue de cette conséquence a été estimée avec un niveau d'incertitude élevé qui se traduit par une fourchette de valeurs large.

Par ailleurs, les experts ont tenu compte de la situation actuelle dans ce parc, où les personnes concernées sont sensibilisées au risque de contamination, les conduisant à mettre en œuvre une prise en charge immédiate de tout accident d'exposition directe ou indirecte aux singes, ce qui pourrait induire une légère diminution de la probabilité de survenue de la conséquence.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, le GECU a estimé **la probabilité de survenue de la conséquence de la contamination humaine par le MaHV1, à savoir la maladie, de 3 (extrêmement faible) à 6 (peu élevée)** sur une échelle de 0 à 9.

Le croisement de cette probabilité de survenue de la conséquence avec la probabilité de contamination humaine permet, *in fine*, de définir la **probabilité de survenue de l'évènement néfaste (la maladie), sachant que la personne a été contaminée** (cf tableau 4).

Tableau 4 : Probabilité de survenue de l'évènement néfaste (la maladie) sachant que la personne a été contaminée

	Confinement partiel (quelle que soit la biosécurité)	Confinement effectif et permanent	
		Biosécurité non optimale	Biosécurité optimale
Probabilité de contamination / Probabilité de survenue de la conséquence	6 à 8	4 à 6	2 à 4
3 à 6	2 (minime) à 6 (peu élevée)	2 (minime) à 5 (faible)	1 (quasi-nulle) à 3 (extrêmement faible)

3.2.3.2. Gravité de cette conséquence

Les cas de maladie humaine rapportés font état d'une encéphalite avec une létalité de 70 – 80 % en l'absence de mise en place d'un traitement très précoce. La létalité reste de 20 % avec traitement. Les séquelles neurologiques et cognitives sont souvent très importantes, invalidantes, avec des conséquences sur le travail, sur l'autonomie et sur les activités courantes du quotidien. Au regard de ces éléments, la gravité chez l'Homme de l'encéphalite due à l'herpès B est tout à fait comparable à celle de l'encéphalite herpétique à HSV1.

Les experts considèrent donc la gravité de la conséquence comme maximale.

3.3. Réponse à la question 1

3.3.1. Evaluation du risque de contamination humaine

L'évaluation du risque de contamination humaine avec développement de signes cliniques, chez une des personnes en charge des soins quotidiens et/ou ponctuels de la colonie de singes du parc considéré, au cours des 3 mois à venir et dans les conditions actuelles de détention des macaques et de biosécurité du personnel (EPI), nécessite de tenir compte à la fois de la probabilité de survenue de l'évènement néfaste (maladie sachant que la personne a été contaminée), estimée dans le tableau 4, et de la gravité de la conséquence.

Dans le délai extrêmement contraint de cette expertise, le GECU n'a pas connaissance d'une méthode permettant de combiner ces deux éléments, dans l'appréciation de ce risque particulier. En effet, la méthode qualitative d'estimation du risque Afssa 2008, a pour objectif d'estimer un risque pour une population entière et non pour des personnes en particulier. Pour ces raisons, l'estimation de la gravité de la conséquence est différente et ne permet pas d'envisager les règles de combinaison à cette étape de l'évaluation, proposée par cette méthode.

Cependant, l'intégration des conséquences dans l'approche qualitative du risque est une étape importante. Sans cette étape il est impossible de qualifier le risque global.

Selon les principes de la méthode Afssa 2008, si les conséquences sont très peu importantes, le risque doit être minoré par rapport à une probabilité de survenue même importante. En revanche si

les conséquences sont grandes, c'est le contraire qui se produit, le risque doit être majoré, même pour une probabilité de survenue très basse.

Ainsi, s'il n'est pas possible ici de qualifier le risque final, les experts soulignent que la gravité maximale des conséquences majore le risque.

En outre, les experts soulignent les éléments d'attention suivants :

- L'absence d'accidents antérieurs (pas de maladie identifiée chez les personnes en contact avec la population de singes jusqu'à présent) ne doit pas être extrapolée à la situation actuelle, car par le passé, les animaux se trouvaient en semi-liberté dans un vaste espace et non dans des volières et caissons insuffisamment adaptés à cette population de singes, comme c'est le cas aujourd'hui. Les conditions actuelles sont considérées comme plus favorables à la réactivation-réexcrétion de MaHV1 et les personnes concernées par la présente évaluation de risque, davantage exposées.
- Le risque d'une rupture dans la biosécurité est considéré comme très élevé par le GECU au cours du temps : le maintien de la compliance au port des EPI au quotidien, avec l'augmentation de la température, sera très difficile et le risque d'exposition par inattention, fatigue, négligence se trouve majoré chez des personnes portant des EPI sans en avoir l'habitude. Ceci rend le scénario « biosécurité non optimale » plus vraisemblable que le scénario « biosécurité optimale ».

Compte tenu de la gravité de la maladie chez l'homme, de l'absence de prévention et de traitement efficace et des incertitudes sur la capacité à maintenir de façon optimale les mesures de biosécurité, les experts estiment que le risque final dans le cas présent est majoré de manière importante, par rapport à la probabilité de survenue de l'évènement néfaste (maladie).

3.3.2. Risque lié aux matières issues du site de détention (litière, refus alimentaire...)

Compte tenu de l'excrétion du MaHV1 par la salive et d'éléments bibliographiques faisant état d'excrétion possible du virus dans les urines (Estep et al, 2010), les experts considèrent que la litière et les refus alimentaires souillés par les animaux représentent un risque spécifique, qu'il n'est cependant pas possible de qualifier, en l'absence de données scientifiques sur la résistance du virus en milieu humide et dans des matrices organiques.

Les experts estiment que ces matières ne devraient pas faire l'objet d'un épandage tel que décrit au GECU et qu'elles devraient subir un traitement spécifique de nature à inactiver le MaHV1.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU GECU

Compte tenu des connaissances scientifiques disponibles, de l'incertitude portant sur certains éléments de l'appréciation du risque, notamment la probabilité que l'Homme contaminé par le MaHV1, développe la maladie, les experts estiment qualitativement la probabilité de survenue de la maladie, sachant que la personne a été contaminée, selon 3 scénarios :

- absence partielle de confinement, du fait des deux singes divaguant dans le parc, dont le statut au regard du MaHV1 n'est pas connu et qui doivent, par défaut, être considérés comme infectés (voire dans l'hypothèse où le confinement ne serait pas totalement respecté en permanence). Scénario décrit « confinement partiel ». La probabilité de survenue de la maladie chez une personne, sachant qu'elle a été contaminée est alors estimée de 2 à 6 (sur une échelle de 0 à 9)

- confinement effectif et permanent de tous les macaques, et le strict respect des mesures de biosécurité avec utilisation des EPI (scénario décrit « Biosécurité optimale »). La probabilité de survenue de la maladie chez une personne, sachant qu'elle a été contaminée est alors estimée de 1 à 3 (sur une échelle de 0 à 9) ;
- confinement effectif et permanent de tous les macaques, avec une application des mesures de biosécurité et une utilisation des EPI non optimale (scénario décrit « Biosécurité non optimale »). La probabilité de survenue de la maladie chez une personne, sachant qu'elle a été contaminée est alors estimée de 2 à 5 (sur une échelle de 0 à 9) ;

Cependant, compte tenu de la gravité de la maladie, considérée comme maximale par les experts, le risque est majoré de manière importante, par rapport à la probabilité de survenue de la maladie.

En effet, cette affection virale provoque une encéphalite avec une létalité de 70 – 80 % en l'absence de mise en place d'un traitement très précoce. La létalité reste de 20 % avec traitement. Les séquelles neurologiques et cognitives sont souvent très importantes, invalidantes, avec des conséquences sur le travail, sur l'autonomie et sur les activités courantes du quotidien.

Les experts soulignent que la gravité potentielle pour l'Homme d'une infection par le MaHV1 doit conduire, en cas de possible infection, à la prise en charge immédiate de la personne et la mise en œuvre d'un traitement préemptif adapté.

Le GECU attire l'attention sur plusieurs points :

- l'incertitude liée à cette appréciation du risque, ayant plusieurs composantes :
 - le manque de connaissances sur la transmission à l'homme du MaHV1 et les conséquences de cette transmission ;
 - le statut séronégatif des animaux dont certains peuvent néanmoins être infectés de manière latente par le MaHV1 ;
 - le manque de connaissance sur le suivi des procédures à appliquer dans la pinède (relation avec les macaques, procédures d'entretien, d'alimentation...) ;
- le risque que le niveau de respect des normes de biosécurité s'érousse avec le temps, notamment la compliance au port des EPI au quotidien, rendant progressivement le scénario « biosécurité non optimale » plus vraisemblable que le scénario « biosécurité optimale »
- malgré les mesures de confinement, le personnel reste exposé à un contact direct avec les macaques (cf. paragraphe 3.2.2.2) ;
- la question d'une éventuelle délocalisation des macaques n'est pas prise en compte dans la présente évaluation. Le risque associé serait différent (risque lié à la capture et à la mise en caisse) ;
- l'euthanasie de macaques infectés par le MaHV1 représente un risque particulier d'exposition des personnes chargées de la réaliser. Si une décision d'euthanasie (quel que soit le nombre de singes concernés) était prise par les gestionnaires, les experts soulignent que tous les acteurs associés à une telle procédure devraient être formés à ce type d'opération et être informés du risque et prendre les mesures de précaution adaptées. Au-delà des risques sanitaires, le GECU souligne le risque psycho-social pour le personnel du parc, en cas d'implication de ce dernier dans une telle opération ;
- la litière et les refus alimentaires souillés par les animaux représentent un risque spécifique vis-à-vis du MaHV1 sans qu'il soit possible de le qualifier, en l'absence de données scientifiques sur la résistance du virus en milieu humide et dans des matrices organiques. Ces matières ne devraient pas faire l'objet d'un épandage. Elles devraient subir un traitement spécifique de nature à inactiver le MaHV1 ;

- deux macaques ont été transférés dans un autre zoo dans les années 1990-1995, fermé depuis. Il conviendrait de rechercher et d'informer les détenteurs actuels de ces singes sur le risque d'infection par le MaHV1.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du GECU « Herpès B » sur l'évaluation du risque lié à l'infection d'un groupe de macaques (*Macaca fascicularis*) par le Macacine Herpesvirus 1, dans sa réponse à la question 1.

L'Agence et ses experts restent à la disposition du demandeur en vue de poursuivre le cas échéant l'instruction de cette saisine et notamment de ses questions 2 et 3, compte tenu des éléments de réponse apportés à la question 1.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Macaque, Macacine Herpesvirus 1, Herpesvirus B, zoonose, évaluation de risque
Macaque, Macacine Herpesvirus 1, Herpesvirus B, zoonosis, risk assessment

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa. 2008. Une méthode qualitative d'estimation du risque en santé animale.
- Anses 2016. Avis 2015-SA-0178 du 7 novembre 2016 relatif à l'évaluation de l'efficacité des produits biocides destinés à être utilisés pour la désinfection lors de dangers sanitaires
- CDC. 1998. "Fatal Cercopithecine herpesvirus 1 (B virus) infection resulting from ocular exposure." *Morbidity and Mortality Weekly report (MMWR)* 47 (49):1073-1076.
- CDC. 2016. "B Virus (herpes B, monkey B virus, herpesvirus simiae, and herpesvirus B) <https://www.cdc.gov/herpesvirus/index.html>."
- Cohen, J. I., D. S. Davenport, J. A. Stewart, S. Deitchman, J. K. Hilliard et L. E. Chapman. 2002. "Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus (cercopithecine herpesvirus 1)." *Clinical Infectious Diseases* 35 (10):1191-203.
- Elmore, David et Richard Eberle. 2008. "Monkey B Virus (Cercopithecine herpesvirus 1)." *Comp Med* 58 (1):11-21.
- Estep, Ryan D., Ilhem Messaoudi et Scott W. Wong. 2010. "Simian herpesviruses and their risk to humans." *Vaccine* 28S2:B78-B84. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.11.026.
- Granerod J, Tam CC, Crowcroft NS, Davies NW, Borchert M, Thomas SL. 2010 Challenge of the unknown. A systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology*. Sep 7;75(10):924-32.
- Hilliard, J. K. et Ward J. A. 1999. "B-virus specific-pathogen-free breeding colonies of macaques (*Macaca mulatta*): retrospective study of seven years of testing." *Laboratory Animal Science* 49 (2):144-8.
- Jones-Engel, Lisa, Gregory A. Engel, John Heidrich, Mukesh Chalise, Narayan Poudel, Raphael Viscidi, Peter A. Barry, Jonathan S. Allan, Richard Grant et Randy Kyes. 2006. "Temple Monkeys and Health Implications of Commensalism, Kathmandu, Nepal." *Emerging Infectious Diseases* 12 (6):900-906.
- Lee, M. H., M. K. Rostal, T. Hughes, F. Sitam, C. Y. Lee, J. Japning, M. E. Harden, A. Griffiths, M. Basir, N. D. Wolfe, J. H. Epstein et P. Daszak. 2015. "Macacine Herpesvirus 1 in Long-Tailed Macaques, Malaysia, 2009-2011." *Emerging Infectious Diseases* 21 (7):1107-13.
- Meurens, F., P. Gallego, I. Bourgot et E. Thiry. 2002. "L'herpesvirus B du singe, un agent d'anthropozoonose méconnu." *Ann. Méd. Vét.* 146 (1):1 - 8.
- Rohrman, M. 2016. "Macacine Herpes Virus (B Virus)." *Workplace Health Saf* 64 (1):9-12.
- Tischer, B. Karsten et Nikolaus Osterrieder. 2010. "Herpesviruses - a zoonotic threat?" *Veterinary Microbiology* 140 (3-4):266.

Whitley R.J. et Hilliard J.K. 2001 Cercopithecine herpesvirus (B virus). In : Knipe D.M., Howley P.M. (Eds.), *Fields Virology*. 4th edition. Lippincott Williams and Wilkins : Philadelphia, 2001, 2835-2848.

Yee, J. L., T. H. Vanderford, E. S. Didier, S. Gray, A. Lewis, J. Roberts, K. Taylor et R. P. Bohm. 2016. "Specific pathogen free macaque colonies: a review of principles and recent advances for viral testing and colony management." *Journal of Medical Primatology* 45 (2):55-78.

ANNEXE 1 : PRESENTATION DES INTERVENANTS

PRÉAMBULE : 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.

GECU « HERPES B »

Président

M. Gilles MEYER – Professeur, ENV Toulouse (virologie, herpesvirus)

Membres

M. Olivier BOURRY – Chef de projet, Anses (primatologie, infectiologie)

M. Jean-François GEHANNO – Médecin, CHU Rouen (médecine du travail)

M. Guillaume FOURNIÉ – Enseignant chercheur, Royal Veterinary College (évaluation des risques quantitative et qualitative, modélisation, épidémiologie)

M. Alexis LECU – Directeur scientifique, Parc zoologique de Paris, MNHN (primatologie, infectiologie des primates)

Mme Alexandra MAILLES – Epidémiologiste, Santé Publique France (épidémiologie, zoonoses)

M. François MOUTOU – retraité Anses (épidémiologie, primates)

M. Etienne THIRY – Professeur, Université Vétérinaire de Liège (virologie, herpesvirus)

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Catherine COLLIGNON – Chef de projet scientifique, Unité Evaluation des risques liés à la Santé, à l'Alimentation et au Bien-être des animaux – Anses Direction de l'Evaluation des Risques

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

Secrétariat administratif

M. Régis MOLINET – Anses

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES

DDCSPP des Landes

M. Philippe NOLLEN, Directeur départemental adjoint, DDCSPP

Mme Elisabeth VIATEAU, Inspecteur de l'environnement, DDCSPP

Médecine du travail – MSA Sud Aquitaine

Mme Marie-Laure SAUGNAC, médecin du travail, chargée du suivi du personnel du parc

Plateforme Silabe ADUEIS – Centre de Primatologie de Strasbourg

Mme Fanélie WANERT, directrice de la Plateforme Silabe

ANNEXE 2

Méthode qualitative d'estimation du risque (Afssa 2008)

Chaque expert a estimé les différentes probabilités sur la base de la grille du tableau 5. Le tableau 6 présente le principe du croisement des probabilités qui permettra, d'estimer le risque de contamination.

Tableau 5 : grille de qualificatifs utilisés pour l'estimation des probabilités d'émission, d'exposition et de survenue de l'évènement

Echelle ordinale	Qualificatif	Ordre de grandeur	Borne inférieure	Borne supérieure
0	Nulle (N)	0	0	0
1	Quasi-nulle (QN)	1/10 ⁶	> 0	1/78 125
2	Minime (M)	1/10 ⁵	1/390 625	1/15 125
3	Extrêmement faible (EM)	1/15 000	1/78 125	1/3 125
4	Très faible (TF)	1/3 000	1/15 625	1/625
5	Faible (F)	1/500	1/3 125	1/125
6	Peu élevée (PE)	1/100	1/625	1/25
7	Assez élevée (AE)	1/25	1/125	1/5
8	Elevée (E)	1/5	1/25	1
9	Très élevée (TE)	1	1/5	1

Tableau 6 : résultats du croisement entre probabilité d'émission X probabilité d'exposition

		Probabilité d'émission											
			N	QN	M	EF	TF	F	PE	AE	E	TE	
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Probabilité d'exposition	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	QN	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	M	2	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
	EF	3	0	1	1	1	2	2	2	3	3	3	3
	TF	4	0	1	1	2	2	3	3	3	4	4	4
	F	5	0	1	2	2	3	3	4	4	5	5	5
	PE	6	0	1	2	2	3	4	5	5	6	6	6
	AE	7	0	1	2	3	3	4	5	6	7	7	7
	E	8	0	1	2	3	4	5	6	7	8	8	8
	TE	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	8	9