



Directive en matière de biosécurité portant sur les virus de la grippe (influenza) A nouveaux et émergents

17 août 2018



Table des matières

Abréviations et sigles.....	3
1.0 Contexte	4
2.0 Description de l'agent pathogène et du groupe de risque.....	4
2.1 Description des virus influenza A.....	5
2.2 Groupe de risque des virus influenza A.....	7
2.3 Éléments à considérer lors de l'évaluation locale des risques.....	8
3.0 Aperçu du niveau de confinement	9
3.1 Évaluation du niveau de confinement pour les virus influenza de type A nouveaux et émergents.....	10
3.2 Types d'échantillons	10
3.3 Types d'activités.....	11
3.4 Souches génétiquement créées ou modifiées.....	12
4.0 Exigences en matière de biosécurité pour les virus influenza A nouveaux et émergents	13
4.1 Exigences pour tous les types d'échantillons et d'activités.....	13
4.2 Exigences de confinement pour les virus influenza A nouveaux et émergents.....	13
4.3 Exigences opérationnelles supplémentaires	15
5.0 Coordonnées et renseignements supplémentaires.....	16
6.0 Glossaire.....	17
Références et ressources.....	21
Annexe A: Exigences internationales relatives au niveau de confinement.....	25



Abréviations et sigles

ABCSE	Agent biologique à cote de sécurité élevée
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
ELR	Évaluation locale des risques
ESB	Enceinte de sécurité biologique
GCB	Guide canadien sur la biosécurité
GR	Groupe de risque (c.-à-d. GR1, GR2, GR3, GR4)
IAFP	Influenza aviaire faiblement pathogène
IAHP	Influenza aviaire hautement pathogène
LAPHT	Loi sur les agents pathogènes humains et les toxines
LSA	Loi sur la santé des animaux
NC	Niveau de confinement (c.-à-d. NC1, NC2, NC3, NC4)
NC2-Ag	Zone de confinement de gros animaux de niveau de confinement 2
NCB	Norme canadienne sur la biosécurité
OMS	Organisation mondiale de la Santé
RAPHT	Règlement sur les agents pathogènes humains et les toxines
RSA	Règlement sur la santé des animaux



1.0 Contexte

Les mots en **gras** sont définis dans le glossaire à la section 6.

Au Canada, les installations où sont manipulés ou entreposés des **agents pathogènes humains** ou des toxines du **groupe de risque 2 (GR2)**, GR3 et GR4 sont réglementés par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) en vertu de la Loi sur les agents pathogènes humains et les toxines (LAPHT) et du Règlement sur les agents pathogènes humains et les toxines (RAPHT). L'importation d'agents zoonotiques, d'animaux infectés, des produits ou sous-produits animaux (p. ex. tissus, sérum) ou d'autres substances pouvant contenir un agent pathogène ou une partie de celui-ci (p. ex. toxine) est réglementée par l'ASPC ou l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) en vertu de la Loi sur la santé des animaux (LSA) et du Règlement sur la santé des animaux (RSA).

Un virus influenza A qui est un **agent pathogène nouveau ou émergent** est souvent considéré comme étant un agent pathogène humain du GR3 par l'ASPC et un agent zoonotique du GR3 par l'ACIA. Cette Directive en matière de biosécurité a été élaborée par l'ASPC et l'ACIA pour aider les établissements à déterminer le **niveau de confinement** approprié et les exigences additionnelles en matière de **biosécurité** pour la manipulation sécuritaire des échantillons soupçonnés ou confirmés de contenir une souche de virus de la grippe A (ou virus influenza A) nouvelle ou émergente. Les installations tels que les laboratoires de diagnostic et de recherche peuvent utiliser la présente directive pour mettre en œuvre des exigences physiques et des pratiques opérationnelles appropriées lors de la manipulation d'échantillons contenant des souches ou des sous-types de virus influenza A nouveaux ou émergents. Des informations générales sur le virus influenza A, y compris les **souches en circulation du virus influenza A** (c.-à-d. qui ne sont pas nouvelles ou émergentes), sont également incluses. La Directive en matière de biosécurité portant sur les virus de la grippe (influenza) A nouveaux et émergents doit être consultée en parallèle avec la Norme canadienne sur la biosécurité (NCB)¹.

2.0 Description de l'agent pathogène et du groupe de risque

Les virus influenza sont membres de la famille des *Orthomyxoviridae* et ont un génome constitué d'ARN monocaténaire segmenté, à polarité négative². Les quatre types de virus influenza sont A, B, C et D. Le type C est endémique dans le monde entier et est généralement associé à de légères infections^{3,4,5}. Le type D a été récemment trouvé dans des populations animales, mais il n'y a aucun cas connu de transmission à l'humain⁶. Des variantes de virus influenza de types A et B circulent parmi la population canadienne et causent la grippe saisonnière, qui est l'une des principales causes d'infections aiguës des voies respiratoires chez les humains⁷. On estime qu'il y a, annuellement, 12 200 cas d'hospitalisation et 3 500 morts liés à la grippe au Canada^{8,9,10}. Bien que le virus influenza de type B a causé des épidémies, il n'a jamais causé de pandémie¹¹. Le type A est considéré comme étant le type de virus influenza ayant le plus d'impact sur la santé publique, puisqu'il a causé plus d'une douzaine de pandémies documentées depuis les années 1700 et, le plus récemment, en 2009⁵.



2.1 Description des virus influenza A

Les virus influenza A sont classés en sous-types en fonction des glycoprotéines de surface, l'hémagglutinine (H1 à H16) et la neuraminidase (N1 à N9)¹². La protéine hémagglutinine se lie aux récepteurs qui se trouvent à la surface des cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures et à la surface des érythrocytes et, est un des facteurs qui détermine si un hôte est susceptible ou non à une infection. La neuraminidase est une enzyme qui clive le virus lié à des cellules hôtes pour permettre une distribution supplémentaire.

Les virus influenza A sont endémiques dans le monde entier et peuvent infecter et causer des maladies bénignes ou graves chez les humains et une large gamme d'animaux, y compris les porcs et les oiseaux^{2,13}. Les virus influenza A porcins causent régulièrement des flambées de maladies respiratoires chez les porcs et, bien qu'une maladie grave puisse survenir, le taux de mortalité n'est guère élevé¹⁴. Les virus influenza A aviaire existent généralement comme des résidents inoffensifs (c.-à-d. non pathogènes) de l'intestin de leurs hôtes naturels, soit les sauvagines et les oiseaux de rivage, mais ils peuvent infecter les volailles et d'autres espèces d'oiseaux².

Une infection du virus influenza A aviaire chez la volaille peut causer une maladie bénigne à grave, tout dépendant du profil génétique du virus. Ainsi, en plus d'être classés en fonction de leur hémagglutinine et leur neuraminidase, les virus influenza A aviaire sont classés en fonction de leur **pathogénicité** chez la volaille. La transmission du virus influenza A aviaire chez la volaille entraîne généralement une maladie bénigne, et cette souche est classée comme une forme d'influenza aviaire faiblement pathogène (IAFP). L'IAFP peut évoluer ou muter en une forme d'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) qui cause généralement des maladies graves avec des taux de mortalité élevés chez les volailles¹⁵. Un exemple de ceci est H5N1 qui existe sous forme d'IAFP et d'IAHP. À ce jour, des formes d'IAHP n'ont été identifiées que parmi les sous-types H5 et H7, qui ont fait l'objet de surveillance du virus influenza A chez les volailles à l'échelle mondiale (p. ex. H5N1, H5N2, H5N8 et H7N9)^{16,17,18,19,20}.

La transmission des virus influenza A se fait principalement par l'inhalation de particules en suspension dans l'air dans les voies respiratoires, tandis que la transmission par contact avec les membranes muqueuses peut également entraîner une infection²¹. La transmission interhumaine des souches du virus influenza A humaines peut se faire par aérosols ou par gouttelettes, ainsi que par contact direct ou indirect des surfaces contaminées². La transmission zoonotique du virus influenza A est rare, mais peut survenir s'il y a contact de la membrane muqueuse avec des sécrétions, des excréments ou des tissus infectés lors de la manipulation des animaux infectés ou en consommant de la volaille infectée qui n'est pas suffisamment cuite²². Il existe peu de preuves démontrant la possible transmission interhumaine d'un virus influenza A après sa transmission directement d'un animal à l'humain.



2.1.1 Virus influenza A nouveaux et émergents

Une souche du virus influenza A est considérée comme nouvelle ou émergente si elle répond à l'un des critères suivants^{23,24} :

- Il s'agit d'un nouvel agent pathogène pour les hôtes humains ou animaux, d'origine naturelle ou issue du génie génétique.
- Il s'agit d'un agent pathogène existant qui a été introduit (ou réintroduit) dans une nouvelle population hôte sans immunité ou à faible immunité.
- Il s'agit d'un agent pathogène existant dont l'incidence augmente dans la population hôte à la suite de changements non caractérisés de l'agent pathogène.

Au Canada et partout dans le monde, on retrouve souvent des virus influenza A nouveaux et émergents pouvant infecter à la fois les humains et les animaux. L'adaptation et l'émergence de nouvelles souches de virus influenza A est causée par des glissements et des cassures antigéniques, qui affectent fréquemment les antigènes de surface hémagglutinine et neuraminidase. Le glissement antigénique résulte de petits changements dans le génome d'acide ribonucléique (ARN) du virus se produisant au fil du temps, qui éventuellement génèrent de nouvelles souches qui sont antigéniquement différentes des souches existantes^{2,26}. Ceci se produit fréquemment dans les souches du virus circulantes qui peuvent subir quelques variations du gène sans modifier leur pathogénicité chez les humains de manière significative. La cassure antigénique est un type de changement plus rare qui peut produire une souche complètement nouvelle à la suite d'un réassortiment génétique ou d'une nouvelle transmission zoonotique d'une source animale à un humain²⁶. Une nouvelle souche, en particulier une souche qui résulte d'une cassure antigénique, a le potentiel d'introduire une combinaison de glycoprotéines qui n'a jamais été observée auparavant dans les souches existantes. Ceci peut mener à des changements de pathogénicité soudains et à des épidémies inattendues dans la communauté. La manipulation génétique en laboratoire peut aussi modifier la gamme d'hôtes, la pathogénicité et le profil antigénique du virus. Des souches peuvent être créées artificiellement par génétique inverse, une méthode par laquelle des plasmides contenant tous les gènes influenza (de souches circulantes, pandémiques ou vaccinales) requis sont utilisés pour transfecter une cellule permissive et créer un virus influenza actif biologiquement, dont les virus réassortis²⁵. Les virus influenza A créés par génétique inverse sont des outils importants pour comprendre la biologie du virus et les facteurs qui déterminent sa gamme d'hôtes, sa transmission inter-espèce et ses mécanismes d'infection²⁶. Cette méthode est particulièrement courante pour le développement de vaccins vivants atténués. Bien que les méthodes de génétique inverse réduisent généralement la **virulence** en créant des mutations dans les gènes viraux, ces activités doivent être exécutées avec prudence, car les mutations survenant dans ces souches réassorties peuvent potentiellement inverser ou augmenter la virulence²⁶.

Les virus influenza A nouveaux et émergents ont un potentiel accru de provoquer des pandémies, car il y a souvent peu ou pas d'immunité au sein de la population contre la nouvelle structure virale. L'épidémie de la grippe H1N1 en 2009 (grippe A[H1N1] pdm2009), un virus d'origine porcine qui était transmissible à la population humaine, en est un exemple^{2,25}.

En raison de l'émergence imprévisible de nouvelles souches, il y a généralement un délai entre la détection d'un virus influenza A nouveau ou émergent et la communication de directives appropriées en matière de biosécurité. Souvent, des directives sont requises pour les



installations où ces agents pathogènes sont manipulés, et ce avant qu'ils aient été bien caractérisés et que leurs risques spécifiques aient été identifiés.

2.2 Groupe de risque des virus influenza A

Une **évaluation des risques liés à l'agent pathogène** évalue les caractéristiques inhérentes d'un agent pathogène afin de lui attribuer un groupe de risque. Les catégories vont du GR1 (faible risque pour les individus et pour la collectivité) au GR4 (risque élevé pour les individus et pour la collectivité). Les facteurs de risque évalués incluent :

- la pathogénicité;
- la communicabilité;
- la disponibilité des mesures efficaces avant ou après l'exposition (p. ex. vaccins, antiviraux), y compris des estimations de l'immunité dans la population actuelle (en fonction du temps écoulé depuis la dernière fois qu'une souche similaire au niveau antigénique a circulé dans la communauté); et
- l'impact sur la population animale, y compris la gamme d'hôtes et l'endémicité.

Les souches en circulation du virus influenza A (excluant la souche H1N1 de 1918, le sous-type H2N2 et les sous-types d'IAHP) ont été classées par l'ASPC comme des agents pathogènes humains du GR2.

Le groupe de risque attribué à plus de 40 souches du virus influenza A peut être trouvé dans ePathogène, la base de données sur les groupes de risque de l'ASPC.²⁷

Les souches nouvelles ou émergentes peuvent avoir une pathogénicité et une virulence accrues chez les humains et les animaux. Elles peuvent également échapper à l'immunité de la population et aux vaccins ou traitements actuels. Ceci a été observé avec des souches impliquées dans des épidémies et des pandémies récentes de grippe humaine et aviaire, comme les sous-types d'IAHP H7N9, H5N1, H5N2 et H5N8^{17,18,19,28}. **Ces souches nouvelles ou émergentes sont souvent classées comme agents pathogènes humains du GR3 ou agents zoopathogènes du GR3, ou les deux.**

Les souches d'IAHP (notamment celles des sous-types H5 et H7) qui n'ont pas fait l'objet d'évaluations de virulence ou d'atténuation sont considérées par l'ASPC **comme des agents biologiques à cote de sécurité élevée (ABCSE)**, car ces souches présentent un plus grand risque pour la biosûreté en raison de leur potentiel d'utilisation comme armes biologiques. À ce titre, ils sont assujettis à des exigences accrues en matière de biosûreté, tels que stipulé dans la NCB et le RAPHT. Communiquez directement avec l'ASPC pour connaître les exigences et obtenir des conseils avant de mener des activités impliquant des ABCSE.

Les sous-types H5 et H7 d'IAFP et tous les sous-types d'IAHP sont considérés comme des **agents zoopathogènes non indigènes**. En vertu de la LSA et du Règlement sur les maladies déclarables, les agents zoopathogènes non indigènes doivent être déclarés à l'ACIA. Communiquez directement avec l'ACIA pour connaître les exigences et obtenir des conseils avant de mener des activités impliquant des agents zoopathogènes non indigènes.



2.2.1 La biotechnologie et le développement de vaccins

La manipulation génétique d'un agent pathogène en laboratoire peut modifier sa gamme d'hôtes, sa pathogénicité et son profil antigénique²⁹. L'évaluation des risques associés à l'agent pathogène prend en considération si le virus a été modifié génétiquement (p. ex. insertions, délétions et mutations ponctuelles), et, si l'objectif est de créer un virus réassorti, les souches donneuses desquelles proviennent les éléments. L'Annexe 5 du numéro 941 de la série de rapports techniques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines » (Évaluation des risques de biosécurité et lignes directrices de l'OMS pour la production et le contrôle de la qualité des vaccins humains contre la grippe pandémique), décrit les dangers potentiels de travailler avec des virus réassortis, ainsi qu'une approche d'évaluation des risques pour les activités de modification génétique ou de création de virus influenza et de production de vaccins³⁰. Ces lignes directrices précisent également un certain nombre de tests nécessaires pour évaluer l'innocuité des virus influenza qui sont des candidats potentiels pour les vaccins avant leur mise en circulation pour la production de vaccins, notamment³¹ :

- le séquençage pour confirmer l'identité et vérifier la présence de marqueurs atténuants et autres marqueurs phénotypiques;
- la pathogénicité chez les poulets;
- les tests d'atténuation chez les furets;
- les tests de stabilité génétique.

2.3 Éléments à considérer lors de l'évaluation locale des risques

En fonction de l'activité spécifique menée, il existe des risques potentiels lors de manipulations impliquant des virus influenza A. Pendant l'**évaluation locale des risques** (ELR), les facteurs ayant une influence sur les risques associés à la manipulation et à l'entreposage des agents pathogènes peuvent être pris en considération, notamment :

- Le potentiel pour la production d'aérosols :

Certaines souches de virus influenza A restent viables dans les aérosols jusqu'à 24 heures, ce qui présente un risque d'infection à la suite d'activités qui génèrent des aérosols³². De même, certains virus influenza peuvent survivre sur des surfaces pendant plusieurs heures^{32,33,34}. Une infection pourrait résulter d'un contact avec une surface contaminée lorsque des particules en suspension dans l'air, générées pendant les activités de travail, se déposent sur une surface qui est par après inadéquatement décontaminée.

- La concentration et la quantité de l'agent pathogène manipulé :

Le risque d'infection peut être plus élevé si le travail implique la multiplication *in vitro* ou *in vivo* du virus, puisque la concentration ou la quantité d'agents pathogènes est augmentée.



- Le travail *in vivo* :

Travailler avec des animaux peut aussi augmenter le risque d'une infection contractée en laboratoire (ICL) par à une exposition des muqueuses à du matériel contaminé pendant la manipulation de tissus ou de sécrétions d'animaux infectés.

- Les espèces animales choisies pour le travail *in vivo* :

Certaines espèces animales sont plus susceptibles au réassortiment génétique, ce qui augmente la possibilité de créer une nouvelle souche avec un potentiel pandémique. Les récepteurs préférés des virus influenza A humains et aviaires se trouvent parmi les récepteurs exprimés sur les cellules épithéliales du système respiratoire des porcs³⁵. Ainsi, les porcs sont sensibles non seulement aux virus influenza A endémiques chez les porcs, mais aussi à ceux qui sont d'origine humaine et aviaire, et donc peuvent agir comme un hôte facilitant le mélange avec un potentiel élevé de réassortiment génétique. En effet, des virus influenza A porcins réassortis portant des gènes de virus influenza d'origine porcine, humaine et aviaire ont été identifiés³⁶. De même, la susceptibilité des animaux transgéniques aux virus influenza A qui proviennent de différentes espèces peut être modifiée, ce qui augmente le risque de réassortiment génétique de la souche.

- Les autres souches de virus influenza A manipulées ou entreposées dans l'installation :

La présence de plusieurs souches et sources de virus influenza A augmente le risque de réassortiment génétique accidentel si elles sont manipulées en proximité (temporelle ou physique) l'une de l'autre.

- L'état immunitaire du personnel de laboratoire :

Le personnel peut être partiellement ou complètement protégé contre l'infection s'ils ont été infectés par la grippe saisonnière ou vaccinés contre celle-ci. Le taux d'anticorps peut donner une indication de leur état immunitaire; cependant, la protection offerte par l'immunité contre le virus influenza A saisonnier peut être moins efficace contre une souche nouvelle ou émergente³⁷.

- La manipulation de virus influenza réassortis créés artificiellement³¹:

La vérification de la pureté clonale et de la stabilité phénotypique permet de confirmer que seule la souche d'intérêt est présente et qu'il est improbable qu'elle se recombine ou redevienne une souche plus pathogène pendant les manipulations expérimentales.

3.0 Aperçu du niveau de confinement

La NCB stipule les **exigences physiques en matière de confinement**, les **exigences opérationnelles** et les **exigences relatives aux essais de vérification et de performance** minimales pour la manipulation et l'entreposage des agents pathogènes humains, des agents pathogènes d'animaux terrestres et des toxines. La NCB est utilisée par l'ASPC et l'ACIA pour vérifier la conformité continue des installations réglementées en vertu de la LAPHT, du RAPHT, de la LSA et du RSA. Les niveaux de confinement vont du laboratoire de base (niveau de confinement 1



[NC1]) au niveau de **confinement** le plus élevé (NC4). Des descriptions complètes des niveaux de confinement se trouvent au chapitre 2 de la NCB.

3.1 Évaluation du niveau de confinement pour les virus influenza de type A nouveaux et émergents

Les souches en circulation des virus influenza A (excluant la souche H1N1 de 1918, du sous-type H2N2 et des sous-types d'IAHP) ont été classées par l'ASPC comme agents pathogènes humains et d'animaux du GR2 et peuvent être manipulées au NC2. Les activités de diagnostic pour la grippe seront généralement effectuées au NC2, à moins qu'il n'y ait des raisons de croire qu'une souche nouvelle ou émergente puisse être présente (p. ex. rapports, diagnostic antérieur). **Lorsque des preuves appuient la présence d'une souche nouvelle ou émergente (p. ex. un tel virus a été identifié dans l'installation ou ailleurs), la présente directive doit être suivie.**

Les souches nouvelles ou émergentes de virus influenza A qui ne sont pas caractérisées de manière adéquate, y compris tous les sous-types d'IAHP, sont souvent classées initialement comme des agents pathogènes humains du GR3 ou des agents zoonotiques du GR3. En raison du risque potentiel accru de ces souches, elles doivent être manipulées au NC3 pour la plupart des activités jusqu'à ce que l'information disponible indique qu'il est sécuritaire de les manipuler à un niveau de confinement inférieur. La section 4.0 de la présente directive décrit les circonstances, en particulier pour les activités de diagnostic, où un NC2 peut être acceptable. Les recommandations pour les niveaux de confinement déterminées par l'ASPC sont alignées à celles de divers organismes nationaux et internationaux (annexe A)^{38,39,40,41,42,43}.

3.2 Types d'échantillons

Les différents types d'échantillons et de cultures dans les installations où des virus influenza de type A nouveaux et émergents sont manipulés et entreposés peuvent entraîner des risques différents et sont donc pris en considération lors de l'évaluation du confinement. Aux fins de la présente directive, les échantillons ont été classés dans les trois grandes catégories décrites ci-dessous :

3.2.1 Matière biologique inactivée :

Toute matière qui a été inactivée en utilisant une méthode validée et régulièrement vérifiée, y compris les cultures et les produits concentrés à partir d'échantillons primaires (p. ex. culots, virus concentré) inactivées. L'inactivation doit être effectuée au niveau de confinement requis pour l'agent pathogène ou le type d'échantillon (par exemple, si une culture doit être manipulée au NC3, l'inactivation doit avoir lieu au NC3). Les méthodes d'inactivation peuvent inclure l'utilisation de la chaleur, des produits chimiques et l'irradiation. La capacité d'une méthode d'extraction d'acide nucléique à inactiver un agent pathogène doit également être validée et vérifiée à l'interne.



Les échantillons et les cultures qui ont été inactivés en utilisant une méthode validée et vérifiée régulièrement (p. ex. déchets autoclavés, cultures lysées, protéines traitées à la chaleur) ne sont pas réglementés par l'ASPC ou l'ACIA.

3.2.2 Échantillons primaires

Ce sont des échantillons prélevés directement chez des individus ou des animaux, généralement à des fins de diagnostic, de surveillance ou de recherche (p. ex. écouvillon nasopharyngé, écouvillon nasal, liquides de lavage et d'aspiration nasale, liquide d'aspiration endotrachéale, liquide de lavage bronchoalvéolaire). Les échantillons qui imitent les échantillons primaires pour l'assurance de la qualité et pour épreuves de compétence sont également inclus.

Les échantillons primaires contiennent généralement des concentrations beaucoup plus faibles d'agents pathogènes que les cultures. Les échantillons primaires contenant un agent pathogène humain (c.-à-d. un agent pathogène dans son environnement naturel) sont exclus de la LAPHT, et le travail avec ces échantillons n'exige pas de permis d'agent pathogène et de toxine délivré par l'ASPC, bien que la NCB et le Guide canadien sur la biosécurité (GCB) puissent être consultés pour déterminer les meilleures pratiques. Toutefois, l'importation d'échantillons primaires contenant un agent zoopathogène ou un agent pathogène zoonotique nécessite un permis d'importation d'agent zoopathogène délivré par l'ACIA.

3.2.3 Agents pathogènes concentrés ou en culture :

Cette catégorie comprend les échantillons qui contiennent un agent pathogène multiplié en culture, y compris les cultures mères d'isolats cliniques ou les cultures souches de référence de l'agent pathogène, ainsi que les cultures utilisées à des fins diagnostiques, qui mèneront vraisemblablement à une augmentation de la quantité d'agents pathogènes (p. ex. culture dans des œufs embryonnés). Cette catégorie comprend également les agents pathogènes concentrés par divers procédés (p. ex. par centrifugation, filtration, chromatographie). Les agents pathogènes humains du GR2, du GR3 et du GR4 multipliés en culture ou concentrés sont régis par la LAPHT, et le travail avec ces agents pathogènes nécessite un permis d'agent pathogène et de toxine délivré par l'ASPC, à moins qu'il n'en soit exempté. L'importation de cultures d'agents zoopathogènes relève de la LSA et du RSA et est réglementée par l'ASPC ou l'ACIA.

3.3 Types d'activités

En plus du type d'échantillon, des procédures de laboratoire spécifiques peuvent influencer le risque et sont également prises en compte lors de l'évaluation du confinement. Les définitions suivantes fournissent des exemples d'activités de laboratoire et peuvent aider à classer les nouvelles activités au fur et à mesure qu'elles deviennent disponibles.



3.3.1 Activités comportant la manipulation de matière biologique inactivée

Il s'agit d'activités qui utilisent une matière dans laquelle les agents pathogènes ont déjà été inactivés par une méthode validée. Des exemples de ce type d'activités incluent les tests d'antigène, les essais de transcriptase inverse et l'extraction d'acide nucléique.

3.3.2 Activités cliniques ou diagnostiques autres que la culture comportant la manipulation d'échantillons primaires

Il s'agit d'activités avec des échantillons primaires prélevés chez des patients ou dérivés de ces échantillons, et ceux imitant des spécimens primaires (p. ex., des échantillons pour l'assurance de la qualité) réalisées dans le but de diagnostiquer ou de surveiller une infection. Des exemples de ce type d'activités incluent les tests d'anticorps et d'antigène, les tests d'acide nucléique et les tests moléculaires rapides qui n'impliquent pas de culots concentrés de bactéries ou de virus vivants⁴⁴. Certaines activités peuvent ainsi inclure une centrifugation d'échantillons primaires (p. ex. pour séparer le plasma, et non pour granuler un agent pathogène) et l'extraction d'acide nucléique ou l'amplification d'acide nucléique.

Les activités de diagnostic avec des échantillons primaires qui propagent, concentrent ou purifient des agents pathogènes sont réglementées par l'ASPC en vertu de la LAPHT, car elles font en sorte que l'agent pathogène n'est plus dans son environnement naturel (c.-à-d. qu'il ne s'agit plus d'un spécimen primaire), tandis que les activités de diagnostic avec des spécimens primaires qui n'augmentent pas le nombre ou la concentration de l'agent pathogène sont exclues de la présente directive et de la LAPHT. Néanmoins, il est fortement recommandé de manipuler les échantillons de diagnostic dans une installation qui répond aux exigences pour un NC2, tel que stipulées dans la NCB, afin de prévenir l'exposition à tout agent pathogène pouvant être présent dans l'échantillon¹.

3.3.3 Activités liées à la culture *in vitro*

La multiplication d'agents pathogènes en culture augmente la concentration et le nombre d'organismes, ce qui augmente considérablement l'infectiosité de l'échantillon. Les activités liées à la culture *in vitro* d'agents pathogènes et les toxines du GR2, du GR3 et du GR4 sont réglementées par l'ASPC. Des exemples de ce type d'activité incluent la culture de virus influenza A dans des œufs de poule embryonnés ou par culture cellulaire (p. ex., culture de cellules de mammifères), la culture cellulaire rapide et le traitement des cultures positives en vue de leur emballage et de leur distribution à d'autres laboratoires.

3.4 Souches génétiquement créées ou modifiées

Les activités impliquant des souches créées artificiellement qui n'ont pas été évaluées et testées pour leur sécurité doivent être effectuées au niveau de confinement le plus élevé requis pour l'une ou l'autre des souches donneuses. Par exemple, si le virus créé artificiellement est le résultat d'une combinaison de portions de souches donneuses qui sont toutes classées dans le GR2, il peut être manipulé au NC2. Toutefois, si une portion provient d'une souche du GR3 et une autre provient d'une souche du GR2, la souche créée doit être manipulée au NC3. Les



activités avec des souches recombinantes non testées dont une souche donneuse est un virus IAHP doivent être menées au NC3.

4.0 Exigences en matière de biosécurité pour les virus influenza A nouveaux et émergents

4.1 Exigences pour tous les types d'échantillons et d'activités

Afin de prévenir la production ou la libération involontaire d'un virus influenza A nouveau ou émergent, les laboratoires doivent satisfaire aux exigences suivantes :

- Pour éviter un réassortiment génétique accidentel, les manipulations impliquant la multiplication (c.-à-d. la culture) de virus influenza A nouveaux ou émergents ne doivent pas être effectuées simultanément dans un laboratoire où se trouve de la matière pouvant contenir d'autres souches du virus influenza A (humaines ou animales). La séparation de ces travaux peut être spatiale (p. ex. **enceinte de sécurité biologique** [ESB] ou pièces différentes) ou temporelle (p. ex. planification de l'horaire).
- Si un laboratoire de diagnostic humain détecte un échantillon non négatif (c.-à-d. positif pour un virus influenza A nouveau ou émergent ou pour une souche inconnue), tout travail avec l'échantillon doit être interrompu. Cet échantillon doit être transféré à une **zone de confinement** de niveau de confinement approprié (p. ex. NC3 ou le Laboratoire national de microbiologie [LNM]) pour des tests de confirmation et toute autre manipulation. Les coordonnées de la section des Maladies virales du LNM peuvent être trouvées à l'adresse <https://cnphi.canada.ca/gts/laboratory/1013>
- Si un laboratoire de diagnostic vétérinaire détecte un échantillon non négatif, tout travail avec l'échantillon doit être interrompu et l'échantillon doit être transféré au Centre national des maladies animales exotiques (CNMAE)⁴⁵.

4.2 Exigences de confinement pour les virus influenza A nouveaux et émergents

Les virus influenza A nouveaux et émergents qui n'ont pas été entièrement caractérisés sont habituellement classés comme des agents pathogènes humains et des agents zoonotiques du GR3 au Canada. Ils doivent être manipulés dans une installation de NC3 qui répond aux exigences minimales stipulées aux chapitres 3, 4 et 5 de la NCB jusqu'à ce que des renseignements à jour confirment que la sécurité offerte à un niveau de confinement inférieur est suffisante. Cependant, en fonction du type d'échantillon et de l'activité réalisée, il est possible de manipuler les virus influenza A nouveaux et émergents à un niveau de confinement inférieur si des exigences supplémentaires en matière de biosécurité sont respectées. Comme l'indique le tableau 1, les activités de diagnostic qui entraînent la concentration ou l'isolation du virus peuvent être menées en toute sécurité dans un NC2 avec des exigences supplémentaires en matière de biosécurité; ces exigences s'accordent à celles de stratégies



internationales (annexe A)^{38,39,40,41,42,43}. Les exigences supplémentaires en matière de biosécurité à respecter pendant le travail au NC2 sont décrites à la section 4.3 de la présente directive.

Tableau 1 — Niveau de confinement minimal pour les virus influenza A nouveaux ou émergents du GR3

Type d'échantillon et activité	Niveau de confinement	
	NC2	NC3
Activités cliniques ou de diagnostic sans culture d'échantillons primaires contenant des souches d'origine naturelle Voici quelques exemples de ces activités : la préparation d'échantillons de diagnostic d'humains ou d'animaux dans le but de concentrer ou d'isoler le virus influenza A (p. ex. concentration du virus par filtration ou centrifugation de l'échantillon).	■ ^a	
Activités <i>in vitro</i> avec culture de souches d'origine naturelle Voici quelques exemples de ces activités qui pourraient se dérouler dans des installations de diagnostic ou de recherche : la multiplication intentionnelle du virus (p. ex. par culture cellulaire); la culture d'échantillons susceptibles de contenir le virus (p. ex. culture dans des œufs, culture de cellules ou de tissus); les travaux préparatoires pour les activités <i>in vivo</i> ; et le traitement des cultures positives en vue de leur emballage et de leur distribution à d'autres laboratoires ou installations.		■ ABCSE
Activités de travail <i>in vivo</i> avec des souches d'origine naturelle Voici quelques exemples de ces activités : la préparation d'inoculum; l'inoculation d'animaux; et le prélèvement d'échantillons chez des animaux infectés expérimentalement (p. ex. écouvillon nasal ou de gorge, sang, lavage des bronches).		■ ^c , ABCSE
Souches créées artificiellement : Activités de travail <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> causant la multiplication de souches créées artificiellement qui ont été testées conformément aux lignes directrices de l'OMS pour les tests de sécurité ³¹ .	■ ^{a,b}	
Souches créées artificiellement, non testées pour la sécurité : Activités de travail <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> causant la multiplication de souches créées artificiellement qui n'ont pas été testées conformément aux lignes directrices de l'OMS pour les tests de sécurité (y compris les souches d'IAHP) ³¹ .		■ ^c , ABCSE

^a Avec les exigences opérationnelles supplémentaires décrites à la section 4.3.

^b Le travail dans les zones de confinement de petits animaux (zones PA) doit répondre aux exigences de la colonne « NC2 » des matrices de la NCB et le travail dans les zones de confinement de gros animaux (zones GA) doit répondre aux exigences de la colonne « NC2-Ag » des matrices de la NCB.

^c Les travaux dans les zones PA doivent répondre aux exigences de la colonne « NC3 » des matrices de la NCB et les travaux dans les zones GA doivent répondre aux exigences de la colonne « NC3-Ag » des matrices de la NCB.

ABCSE Toutes les souches d'IAHP sont considérées comme des ABCSE, et la manipulation ou l'entreposage de ces souches doit répondre aux exigences des ABCSE spécifiées dans la NCB, sauf s'il y a confirmation du contraire par l'ASPC.



4.3 Exigences opérationnelles supplémentaires

Certaines activités avec des virus influenza A nouveaux et émergents peuvent être exécutées en toute sécurité au NC2 avec des exigences supplémentaires en matière de biosécurité. Ces exigences doivent être respectées en plus des exigences minimales et applicables au NC2, soit les exigences physiques en matière de confinement physique, les exigences opérationnelles et les exigences relatives aux essais de vérification et de performance stipulées aux chapitres 3, 4 et 5 de la NCB, respectivement. Les exigences ci-dessous (désignées « NCB E » suivi du numéro de l'exigence) doivent être suivies pour les activités énumérées dans le tableau 1 comme nécessitant un NC2 avec des exigences opérationnelles supplémentaires (c.-à-d. les activités désignées par la lettre a). Les exigences suivantes s'appliquent à tout le personnel entrant dans la zone de confinement.

- NCB E4.6.25 Toutes les activités comportant la manipulation de récipients ouverts qui contiennent des matières infectieuses ou des toxines doivent être menées dans une ESB certifiée ou dans tout autre **dispositif de confinement primaire** approprié [Non exigé lorsqu'on inocule des animaux logés dans des box ou qu'on prélève des échantillons chez ces animaux]. Cette pratique opérationnelle est nécessaire, car les manipulations du matériel infectieux peuvent créer des aérosols infectieux. Les ESB assurent un **confinement primaire** efficace tout en protégeant simultanément le personnel et l'environnement contre les aérosols infectieux.
- NCB E4.4.9 Les employés qui risquent d'être exposés à des aérosols infectieux qui peuvent être transmis par inhalation doivent porter un appareil de protection respiratoire, selon les résultats d'une ELR. Les respirateurs protègent le personnel contre les agents pathogènes en suspension dans l'air ou les aérosols infectieux qui ne sont pas contenus dans un dispositif de confinement primaire (p. ex. une ESB certifiée ou une cage avec une filtration à haute efficacité pour les particules de l'air [HEPA]).
- NCB E4.6.29 Les matières infectieuses doivent être centrifugées dans des godets de sécurité (ou rotors) scellés, qui sont déchargés dans une ESB. Des godets de sécurité (ou rotors) pour la centrifugation qui sont scellés empêchent la libération d'aérosols infectieux. Les godets de sécurité (ou rotors) scellés sont déchargés dans une ESB pour protéger les individus contre l'exposition à toute matière aérosolisée et prévenir la propagation de la contamination.
- NCB E4.4.7 Les employés doivent enfiler une deuxième couche de vêtements de protection avant de travailler avec des matières infectieuses ou des animaux infectés par des agents pathogènes zoonotiques, conformément aux procédures relatives à l'entrée dans la zone de confinement. Une deuxième couche de vêtements de protection (p. ex. blouses à devant solide avec poignets serrés, tabliers imperméables, couvre-chef) protège le personnel contre l'exposition en fournissant une couche de protection supplémentaire si jamais la couche extérieure des vêtements de protection est compromise ou contaminée.
- NCB E4.5.12 Les employés doivent laisser les effets personnels inutiles à leur travail à l'extérieur de la zone de confinement ou dans les vestiaires situés à l'extérieur de la barrière de confinement. Cette pratique opérationnelle empêche ces articles d'être



contaminés, ce qui protège les personnes contre l'exposition et prévient la propagation de la contamination à l'extérieur de la barrière de confinement.

- La vaccination contre la grippe saisonnière, ou l'administration de vaccins commerciaux approuvés pour les souches nouvelles et émergentes (si disponible), en fonction de l'évaluation des risques et le programme de surveillance médicale, doit faire partie de la politique de l'établissement. La déclaration annuelle du comité consultatif national de l'immunisation sur les vaccins contre la grippe saisonnière recommande la vaccination à moins de contre-indications médicales³⁷.

5.0 Coordonnées et renseignements supplémentaires

Veuillez noter que la présente directive est fondée sur les données scientifiques actuelles et qu'elle est appelée à être revue et modifiée lorsque de nouvelles données sont disponibles. Si la présente directive est modifiée, l'ASPC transmettra l'information mise à jour aux parties réglementées qui sont concernées et diffusera la directive modifiée sur le site Web du gouvernement du Canada. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la présente directive et sur la biosécurité, vous pouvez joindre ou consulter :

Agence de la santé publique du Canada

Centre de la biosûreté

Courriel : PHAC.pathogens-pathogenes.ASPC@canada.ca

Site Web : <https://www.canada.ca/fr/services/sante/biosecurite-et-biosurete.html>

Agence canadienne d'inspection des aliments

Bureau du confinement des biorisques et de la sécurité

Courriel : cfia.biocontaiment-bioconfinement.acia@canada.ca

Site Web : <http://www.inspection.gc.ca/animaux/confinement-des-biorisques-et-securite/fra/1300121579431/1315776600051>



6.0 Glossaire

La plupart des éléments de la liste suivante proviennent de la NCB et du Guide canadien sur la biosécurité (GCB). Il est important de souligner que, même si certaines définitions fournies dans le glossaire sont universellement reconnues, beaucoup d'entre elles ont été établies expressément pour la NCB et le GCB. Par conséquent, certaines définitions pourraient ne pas s'appliquer aux installations qui ne sont pas visées par la NCB et le GCB. On retrouve une liste complète des termes et de leurs définitions au glossaire du chapitre 24 de la NCB.

Agent(s) pathogène(s)	Micro-organisme, acide nucléique ou protéine ayant la capacité de causer une maladie ou une infection chez l'humain ou l'animal. Des exemples d'agents pathogènes humains figurent aux annexes 2 à 4 et à la partie 2 de l'annexe 5 de la Loi sur les agents pathogènes humains et les toxines, mais ils ne constituent pas une liste exhaustive.
Agent pathogène nouveau ou émergent	Un agent pathogène qui est soit : un nouvel agent pathogène pour les hôtes humains ou animaux ; un agent pathogène existant qui est introduit (ou réintroduit) dans une nouvelle population hôte sans immunité ou avec une immunité faible ; ou un agent pathogène existant dont l'incidence dans la population hôte augmente en raison des changements apportés à l'agent pathogène.
Biosécurité	Ensemble des principes, des technologies et des pratiques liés au confinement mis en œuvre pour prévenir l'exposition involontaire à des matières infectieuses et à des toxines, ou leur libération accidentelle.
Box	Salle ou espace conçus pour héberger un ou plusieurs animaux et assurant le confinement primaire. Ces espaces servent à héberger des gros animaux (p. ex. bétail, cerfs) ou des petits animaux qui sont hébergés dans des cages ouvertes et non des cages de confinement primaire).
Cage de confinement primaire	Cage pour animaux qui sert de dispositif de confinement primaire et qui empêche la libération de matières infectieuses et de toxines. Ce type de cages comprend les cages ventilées à couvercle filtrant et les étagères à cages de micro-isolation ventilées, avec ou sans filtre à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA).
Confinement	Ensemble de paramètres de conception physique et de pratiques opérationnelles visant à protéger le personnel, le milieu de travail immédiat et la communauté contre toute exposition à des matières biologiques. Dans le même contexte, on utilise aussi le terme « bioconfinement ».



Confinement primaire	Premier niveau de barrière physique conçu de façon à contenir des agents pathogènes et des toxines, et à prévenir leur libération. On obtient le confinement primaire en se servant d'un équipement, d'un dispositif, ou de toute autre structure physique pour créer une barrière physique entre les matières infectieuses ou les toxines et l'employé, le milieu de travail ou d'autres aires à l'intérieur de la zone de confinement. Ce type de confinement prévoit notamment l'utilisation d'enceintes de sécurité biologique, de boîtes à gants et de micro-isolateurs pour animaux. Dans les box, la salle assure elle-même le confinement primaire; l'équipement de protection individuel sert donc de protection primaire contre l'exposition aux agents pathogènes.
Dispositif de confinement primaire	Appareil ou équipement conçus pour empêcher la libération de matières infectieuses et de toxines et assurer le confinement primaire (c.-à-d. former une barrière physique qui sépare la personne ou le milieu de travail des matières biologiques). Les enceintes de sécurité biologique, les isolateurs, les centrifugeuses munies de godets étanches, l'équipement de procédé, les fermenteurs, les micro-isolateurs et les étagères à cages ventilées font partie des dispositifs de confinement primaire.
Enceinte de sécurité biologique (ESB)	Dispositif de confinement primaire qui assure la protection du personnel, de l'environnement et des produits (selon la catégorie d'ESB) lors de travaux avec des matières biologiques.
Évaluation des risques associés à l'agent pathogène	Détermination du groupe de risque et des exigences liées au confinement physique et aux pratiques opérationnelles nécessaires pour manipuler de façon sécuritaire les matières infectieuses ou les toxines concernées.
Évaluation locale des risques (ELR)	Évaluation propre à un endroit en particulier réalisée pour repérer les dangers associés aux activités menées ainsi qu'aux matières infectieuses ou aux toxines utilisées. Cette évaluation permet d'élaborer des stratégies d'atténuation des risques et des stratégies de gestion des risques sur lesquelles on se fondera pour apporter des modifications relativement au confinement physique et aux pratiques opérationnelles dans l'installation concernée.
Exigences opérationnelles	Mesure ou procédure administrative appliquées dans une zone de confinement pour protéger le personnel, l'environnement et, ultimement, la communauté contre les matières infectieuses et les toxines, comme stipulé au chapitre 4 de la NCB.
Exigences physiques en matière de confinement	Mesures d'ingénierie et exigences relatives à la conception de l'installation visant à créer une barrière physique pour protéger le personnel, l'environnement et, ultimement, la communauté contre les agents pathogènes et les toxines, comme stipulé au chapitre 3 de la NCB.



Groupe de risque (GR)	Groupe dans lequel les matières biologiques sont classées en fonction de leurs caractéristiques inhérentes, comme la pathogénicité, la virulence, le risque de propagation et l'existence d'un traitement prophylactique ou thérapeutique efficace. Le groupe de risque énonce le risque pour la santé du personnel et du public ainsi que la santé des animaux et des populations animales.
<i>In vitro</i>	Du latin « dans le verre »; se rapporte à une expérience menée en milieu artificiel avec des composantes d'un organisme vivant (p. ex. manipulation de cellules dans une boîte de Pétri), y compris les activités comportant des lignées cellulaires ou des œufs.
<i>In vivo</i>	Du latin « dans le vivant »; se rapporte à une expérience menée dans un organisme vivant (p. ex. étude des effets d'un traitement antibiotique sur des modèles animaux).
Manipuler ou entreposer	Englobent la possession, la manipulation, l'utilisation, la production, l'entreposage, le transfert, l'importation, l'exportation, la libération, l'élimination ou l'abandon de matières infectieuses ou de toxines, ainsi que le fait de permettre l'accès à de telles substances. La manipulation et l'entreposage englobent donc toutes les activités réglementées comportant des agents pathogènes humains ou des toxines stipulées au paragraphe 7(1) de la LAPHT.
Multiplication (ou culture)	L'acte de multiplier des agents pathogènes dans des conditions de laboratoire contrôlées.
Niveau de confinement (NC)	Exigences minimales liées au confinement physique et aux pratiques opérationnelles visant la manipulation sécuritaire de matières infectieuses et de toxines dans les laboratoires, les zones de production à grande échelle et les environnements de travail avec des animaux. Il existe quatre niveaux de confinement, allant du niveau de base (niveau de confinement 1 [NC1]) au niveau le plus élevé (niveau de confinement 4 [NC4]).
Pathogénicité	Capacité d'un agent pathogène de causer une maladie chez un hôte humain ou animal.
Souches en circulation du virus influenza A	Ces virus influenza sont adaptés à l'humain et causent des épidémies saisonnières. Ces souches sont définies ainsi en fonction des conclusions du programme de surveillance internationale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui consulte les directeurs des centres collaborateurs de l'OMS pour déterminer la composition optimale des vaccins.
Virulence	Gravité ou sévérité d'une maladie causée par un agent pathogène.



Zone de confinement	Espace physique qui répond aux exigences liées à un niveau de confinement donné. Il peut s'agir d'une salle unique (p. ex. laboratoire de niveau de confinement 2 [NC2]), d'une série de salles situées dans un même endroit (p. ex. plusieurs espaces de travail en laboratoire de NC2 non adjacents, mais verrouillables) ou d'une série de salles adjacentes (p. ex. salles de niveau de confinement 3 [NC3] comprenant des aires réservées au travail en laboratoire et des salles animalières ou des box séparés). La zone de confinement peut comprendre des zones réservées au soutien, notamment des sas équipés de douches, de vestiaires « propres » et de vestiaires « sales », le cas échéant.
Zone de confinement de gros animaux (zone GA)	Zone de confinement d'animaux constituée de deux salles voisines ou adjacentes de niveau de confinement identique ou supérieur, où des animaux sont hébergés dans des box (c.-à-d. que la salle assure elle-même le confinement primaire). Une zone GA peut comprendre un box qui héberge un gros animal, comme le bétail ou les cervidés, ou des box où l'on garde, par exemple, des souris ou des ratons laveurs dans des cages ouvertes et non des cages de confinement primaire. Les salles de nécropsie, lorsqu'elles sont présentes, sont considérées comme faisant partie d'une zone GA.
Zone de confinement de petits animaux (zone PA)	Zone de confinement d'animaux constituée d'une ou de plusieurs salles voisines ou adjacentes de niveau de confinement identique, où des animaux sont hébergés dans des cages de confinement primaire (p. ex. micro-isolateurs) situées dans des salles animalières. Une zone PA peut contenir des souris, des rats, des lapins, des furets ou des primates non humains, pourvu qu'ils soient hébergés dans des cages de confinement primaire.



Références et ressources

- ¹ Gouvernement du Canada. (2015). *Norme canadienne sur la biosécurité*, 2e éd. Ottawa, ON, Canada : Gouvernement du Canada. Disponible à l'adresse <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/normes-lignes-directrices-canadiennes-biosecurite.html>
- ² Hampson, A.W., et Machenzie, J.S. (2006). The influenza viruses. *Medical Journal of Australia*, 185(S10):S39-S43
- ³ Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis. (2014). *Types of Influenza Viruses*. Consulté le 24 juillet 2017 à l'adresse <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
- ⁴ Matsuzaki, Y., Katsushima, N., Nagai, Y., Shoji, M., Itagaki, T., *et al.*(2006). Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis*, 193(3):1229-1235
- ⁵ Taubenberger, J.K., et Morens, D.M. (2008). The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annu Rev Pathol*, 3:499-522
- ⁶ Quast, M., Sreenivasan, C., Sexton, G., Nedland, H., Singrey, A., *et al.* (2015). Serological evidence for the presence of influenza D virus in small ruminants. *Vet Microbiol*, 180(0):281-285
- ⁷ Agence de la santé publique du Canada. (2016). *Rapport hebdomadaires sur l'influenza Hospitalisations et décès associés à la grippe au Canada: 2011-12 à 2015-16*. Consulté le 24 juillet 2017 à l'adresse <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/grippe-influenza/surveillance-influenza/rapports-hebdomadaires-influenza.html>
- ⁸ Schanzer, D.L., McGeer, A., et Morris, K. (2012). Statistical estimates of respiratory admission attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. *Influenza Other Respi Viruses*, 7(5):799-808
- ⁹ Schanzer, D.L., Sevenhuysen, C., Winchester, B., et Mersereau, T. (2013). Estimating Influenza Deaths in Canada, 1992-2009. *PLOS ONE*, 8(11):e80481
- ¹⁰ Statistique Canada. (2015). Taux de vaccination contre la grippe au Canada. Statistique Canada no. de catalogue 82-624— X. Consulté le 24 juillet 2017 à l'adresse <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-624-x/2015001/article/14218-fra.htm>
- ¹¹ Glezen, W.P., Schmier, J.K., Kuehn, C.M., Ryan, K.J., et Oxford, J. (2013) The Burden of Influenza B: A Structured Literature Review. *Am J Public Health*, 103(3):e43-e51
- ¹² Organisation mondiale de la santé. (2014). Standardization of terminology for the influenza virus variants infecting humans: update. Consulté le 14 mai 2018 à l'adresse www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_variant/en/
- ¹³ Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis. (2014). How the Flu Virus Can Change: "Drift" and Shift". Consulté le 24 juillet 2017 à l'adresse <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>



-
- ¹⁴ Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis. Key facts about swine influenza (Swine Flu) in Pigs. Consulté le 15 mai 2018 à l'adresse https://www.cdc.gov/flu/swineflu/keyfacts_pigs.htm
- ¹⁵ United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Agricultural Select Agent Program. (2011). *Guidelines for avian influenza viruses. Washington, DC, États-Unis : US Department of Agriculture.* Consulté le 27 juillet 2017 à l'adresse <https://www.selectagents.gov/guidance-avian.html>
- ¹⁶ Organisation mondiale de la santé. Cas d'infection humaine par le virus grippal A(H7N9) en Chine – mise à jour. Consulté le 9 avril 2013 à l'adresse http://www.who.int/csr/don/2013_04_09/fr/
- ¹⁷ ProMED-mail. (2015). Avian Influenza (37) : Canada (BC) backyard poultry, HPAI H5N1, OIE.
- ¹⁸ Pasick, J., Berhane, Y., Joseph, T., Bowes, V., Hisanaga, T., *et al.* (2015). Reassortant highly pathogenic influenza A H5N2 virus containing gene segments related to Eurasian H5N8 in British Columbia, Canada, 2014. *Sci Rep*, 5:9484
- ¹⁹ Organisation mondiale de la santé animale (2015) Point sur la situation de l'influenza aviaire chez les animaux (types H5 et H7). Disponible à l'adresse <http://www.oie.int/fr/sante-animale-dans-le-monde/mise-a-jour-sur-linfluenza-aviaire/2015/>
- ²⁰ Lee, D.H., Kwon, J.H., Park, J.K., Lee, Y.N., Yuk, S.S., *et al.* (2012). Characterization of low-pathogenicity H5 and H7 Korean avian influenza viruses in chickens. *Poult Sci*, 91:3086-3090
- ²¹ Edenborough, K.M., Lowther, S., Laurie, K., Yamada, M., Long, F., *et al.* (2016). Predicting disease severity and viral spread of H5N1 influenza virus in ferrets in the context of natural exposure routes. *J Virol*, 90(4):1888-1897
- ²² Bridges, C.B., Fry, A., Fukuda, K., et Shindo, N. (2008). Influenza. Dans D. L. Heymann, *Control of Communicable Diseases Manual* (19e Éd). Washington, DC, États-Unis : American Public Health Association; OMS.
- ²³ Woolhouse, M.E., et Dye, C. (2001). Population biology of emerging and re-emerging pathogens—preface. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356:981-982
- ²⁴ Jones, K.E., Patel, N.G., Levy, M.A., Storeygard, A., Balk, D., *et al.* (2008). Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 451:990-993
- ²⁵ Sedova, E.S., Shcherbinin, D.N., Migunov, A.I., Smirnov, Iu.A., *et al.* (2012). Recombinant Influenza Vaccines. *ACTA Naturae*, 4(15):17-27
- ²⁶ Jia, X., Huang, L., et Liu, W. (2013). [Biosafety issues and public concerns on recombinant influenza viruses generated in the laboratories]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 29(12):1736-1742
- ²⁷ Gouvernement du Canada. ePATHogen – la base de données sur les groupes de risque. Disponible à l'adresse <http://health.canada.ca/fr/epathogene>
- ²⁸ Pasick, J., Berhane, Y., Joseph, T., Bowes, V., Hisanaga, T., *et al.* (2014) Reassortant highly pathogenic influenza A H5N2 virus containing gene segments related to Eurasian H5N8 in British Columbia, Canada, *Sci Rep*, 5:9484



-
- ²⁹ Office of Biotechnology Activities, National Institutes of Health des États-Unis. (2014). Frequently Asked Questions: Biological Safety Guidance for Research with Risk Group 3 Influenza Viruses: Human H2N2, 1918 H1N1, and HPAI H5N1 (wild type and mammalian-transmissible by respiratory droplets). Retrieved on 7/24, 2017 from <https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2014/03/RG3%20Flu%20FAQs.pdf>
- ³⁰ Organisation mondiale de la santé (2007). WHO Technical Report 941: *WHO Expert Committee on Biological Standardization, 56th Report*. Geneva, Suisse: Organisation mondiale de la santé.
- ³¹ Organisation mondiale de la santé. (2013). *Update of WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza vaccine against avian influenza A(H7N9) virus*. Consulté le 24 juillet 2017 à l'adresse http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/biosafety_risk_assessment_10may2013.pdf
- ³² Otter, J.A., Donskey, C., Yezli, S., Douthwaite, S., Goldenberg, S.D., et Weber, D.J. (2016). Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect*, 92(3):235-250
- ³³ Greatorex, J.S., Digard, P., Curran, M.D, Moynihan, R., Wensley, H., *et al.* (2011). Survival of Influenza A(H1N1) on Materials found in Households: Implications for Infection Control. *PLOS One*, 6(11):e27932
- ³⁴ De Benedictis, P., Beato, M. S., et Capua I. (2007). Inactivation of Avian Influenza Viruses by Chemical Agents and Physical Conditions: A Review. *Zoonoses Public Health*, 54(2):51-68
- ³⁵ Ito T, Couceiro JNSS, Kelm S, Baum, L.G., Krauss, S., *et al.* (1998). Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol*, 72:7367-7373
- ³⁶ Ma, W., Kahn, R.E. et Richt, J.A. (2009). The pig as a mixing vessel for influenza viruses: Human and veterinary implications. *J Mol Genet Med*, 3(1):158-166
- ³⁷ Agence de la santé publique du Canada. (2015). *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2015-2016*. Consulté le 24 juillet, 2017 à l'adresse <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/assets/pdf/flu-2015-grippe-fra.pdf>
- ³⁸ Health and Safety Executive du Royaume-Uni, Advisory Committee on Dangerous Pathogens. (2010). *Advice on Experimental working with Influenza Viruses of Pandemic Potential*. Consulté le 24 juillet 2017 à l'adresse <http://www.hse.gov.uk/biosafety/diseases/acdpflu.pdf>
- ³⁹ Department of Health and Human Services des États-unis, Centers for Disease Control and Prevention des États-unis et National Institutes of Health des États-unis. (2009). *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (5e éd.). Washington, DC, États-Unis : United States Government Printing Office.
- ⁴⁰ Centers for Disease Control and Prevention des États-unis. (2013). Biosafety Recommendations for Work with Influenza Viruses Containing a Hemagglutinin from the A/goose/Guangdong/1/96 Lineage. *MMWR*, 62(RR06) :1-7
- ⁴¹ European Reference Laboratory Network for Human Influenza, European Centre for Disease Prevention and Control. (2015). *Biosafety*. Consulté le 24 juillet 2017 à l'adresse



http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/laboratory_network/Pages/biosafety.aspx

- ⁴² Organisation mondiale de la santé. (2005). *WHO Laboratory biosafety guidelines for handling specimens suspected of containing avian influenza A virus*. Consulté le 24 juillet 2017 à l'adresse http://www.who.int/influenza/resources/documents/guidelines_handling_specimens/en/
- ⁴³ Organisation mondiale de la santé. (2010). *Laboratory biorisk management for laboratories handling pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus*. Consulté le 24 juillet 2017 à l'adresse <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/Laboratorybioriskmanagement.pdf?ua=1>
- ⁴⁴ Centers for Disease Control and Prevention des États-unis. (2015). *Influenza Signs and Symptoms and the Role of Laboratory Diagnostics*. Consulté le 24 juillet 2017 à l'adresse <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labrolesprocedures.htm>
- ⁴⁵ Agence canadienne d'inspection des aliments. (2007). *Normes de confinement pour les laboratoires de diagnostic des maladies animales exotiques*. Ottawa, ON : Canadian Food Inspection Agency. Consulté le 24 juillet 2017 à l'adresse <http://www.inspection.gc.ca/animaux/confinement-des-biorisques-et-securite/certification-des-installations/normes-pour-les-laboratoires/fra/1375414463663/1375414465147>



Annexe A: Exigences internationales relatives au niveau de confinement

Tableau A1- Exigences internationales en matière de niveau de confinement pour les virus grippaux de type A^{38,39,40,41,42,43}

Souche grippale	Niveau de confinement	Agence
Souches d'influenza A saisonnières en circulation	NC2	CDC; CEPCM; HSE
IAFP	NC2	CDC; CEPCM; OMS
IAHP (p. ex. H5, H7)	NC3	CDC; CEPCM; HSE; NIH; WHO
IAFP avec transmission humaine	NC3	HSE
Potentiel de pandémie (p. ex. H1, H2, H3) Souches non circulantes de H2N2	NC3	CDC; HSE
Souches d'IAHP H5N1 de la lignée A/goose/Guangdong/1/96	CL4 CL3-Ag for large animal (LA) zone	CDC

CDC – Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis; CEPCM – Centre européen de prévention et de contrôle des maladies; HSE – Health & Safety Executive du Royaume-Uni; NIH - National Institutes of Health des États-Unis; OMS – Organisation mondiale de la santé

Table A2 – Exigences internationales en matière de niveau de confinement pour les activités comportant des virus grippaux de type A du GR3 caractérisés^{38,39,40,41,42,43}

Type d'activité	Niveau de confinement	Agence
Tests diagnostiques (c.-à-d. traitement initial et identification sérologique), à l'exclusion des tests des sécrétions respiratoires.	NC2	CDC; HSE
Travail sans multiplication	NC2 ^a	CDC
Aliquoter/diluer les échantillons Préparer des frottis à l'aide de la chaleur ou de la fixation chimique Effectuer une extraction d'acides nucléiques	NC2 ^a	OMS
Travail diagnostique avec des sécrétions respiratoires ou des souches connues pour être résistantes aux antiviraux.	NC3	HSE
Activités de multiplication <i>in vitro</i> (y compris la culture cellulaire et à base d'œufs) et <i>in vivo</i> .	NC3	CDC; HSE; OMS

CDC –Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis; CEPCM – Centre européen de prévention et de contrôle des maladies; OMS – Organisation mondiale de la santé

^a avec des considérations supplémentaires en matière de biosécurité