

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Democratic and Popular Republic of Algeria

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ministry of Higher Education and Scientific Research

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

École Nationale Supérieure Vétérinaire. Rabie Bouchama

Higher National Veterinary School. Rabie Bouchama

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة



N° d'ordre : 021

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du **diplôme de Docteur Vétérinaire**

THÈME

L'influenza aviaire :
Étude bibliographique sur la situation mondiale actuelle

Présenté par :

Mlle ALLACHE Nivine

Soutenu publiquement, le 06 Juillet 2024 devant le jury :

Mme BOUAYAD Lila

Pr (ENSV)

Présidente

M. GOUCEM Rachid

MAA (ENSV)

Promoteur

Mme. BAAZIZI Ratiba

MCA (ENSV)

Co-Promotrice

M. DJEZZAR Redha

MCA (ENSV)

Examineur

Année universitaire 2023-2024

Déclaration sur l'honneur

Je soussignée ALLACHE Nivine, déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

À mon très cher père. Aucune dédicace ne pourrait exprimer avec fidélité la profonde affection, l'estime et le respect que je te porte. Tes encouragements, tes prières et tes innombrables sacrifices ont été pour moi d'une grande aide. Aujourd'hui, je dépose entre tes mains le fruit de ton dévouement ainsi que l'expression de mon amour et mon respect envers toi.

À ma très chère mère, à qui je dois tout. Tu m'as toujours aidée et su comment m'encourager tout au long de mes études. Ton amour, ta bonté, ta générosité extrême ainsi que ton soutien sont sans limites. Tu es et seras toujours pour moi le symbole de l'honnêteté, de la gentillesse, de la serviabilité et de la simplicité. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

À mes frères qui ont su m'écouter et me guider dans les moments d'incertitudes et à ma chère sœur, ma confidente pour la vie

Que Dieu tout puissant vous protège et vous assure une bonne santé et longue vie pleine de bonheur et de sérénité.

À tous mes chers amis, qui ont eu la malchance de me voir dans les moments les plus sombres de mon parcours et qui ont su m'épauler et me reconforter.

À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

PS: on ne le dit pas souvent mais vive GROUPE 01!!!

Remerciements

J'adresse en premier lieu ma reconnaissance à DIEU tout puissant pour la miséricorde, la volonté, le courage et la patience qu'il nous a donnés, car sans lui rien n'est possible.

Pour commencer j'adresse ma reconnaissance et ma gratitude à mon promoteur, Dr. GOUCEM, ainsi que ma co-promotrice, Mme BAAZIZI, de m'avoir fait bénéficier de leurs compétences, qualités humaines et de leur disponibilité, non seulement pour la réalisation de ce mémoire mais aussi durant tout mon parcours de formation et surtout pour la qualité de leur suivi durant cette année.

Je remercie Mme BOUAYAD de nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de mémoire. Je remercie également Dr DJEZZAR pour avoir accepté d'examiner notre travail et de faire partie de mon jury de Mémoire.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à la Directrice de l'École Nationale Supérieure Vétérinaire, Mme BESSALEM qui nous a permis de poursuivre nos études dans de bonnes conditions.

Mes vifs remerciements vont à tout le corps des enseignants et de l'équipe administrative de l'ENSV pour tout le temps qu'ils nous ont consacré, leurs directives précieuses ; sans votre encadrement et sans le savoir que vous nous avez inculqué durant ces cinq ans je n'aurais pu réaliser tout ceci.

Sans oublier tout le personnel de l'école qui a, sans aucun doute, été d'une aide considérable durant tout ce parcours universitaire.

Je remercie enfin toutes les personnes et tous les professionnels qui m'ont facilité la tâche par leur gentillesse, leur disponibilité et l'aide qu'ils m'ont apportée afin d'élaborer ce modeste travail.

Résumé

L'influenza aviaire (IA) est une maladie grave causée par les virus Influenza de type A, qui sont des agents pathogènes majeurs chez les oiseaux sauvages et domestiques, ainsi que chez l'homme, avec des conséquences significatives sur la santé publique et animale. Cette étude examine l'histoire de l'IA, en mettant l'accent sur les pandémies majeures telles que la grippe espagnole de 1918 et la grippe asiatique de 1957. Elle explore également les modes de transmission, les signes cliniques et les lésions causées par le virus, ainsi que l'impact économique des épizooties d'IA sur l'industrie avicole et les échanges commerciaux. L'IA est une menace sanitaire mondiale, capable de se propager rapidement à travers les populations aviaires et humaines. Les souches hautement pathogènes du virus peuvent entraîner une mortalité élevée chez les oiseaux, ainsi que des pertes économiques significatives pour l'industrie avicole et les pays exportateurs de produits avicoles. Cette étude souligne l'importance de la surveillance épidémiologique et virologique pour détecter l'apparition de variants potentiellement pandémiques, ainsi que la mise en place de mesures de prévention et de contrôle efficaces pour protéger la santé publique et animale. Enfin, elle met en lumière les conséquences économiques à long terme des épizooties d'IAHP sur les échanges commerciaux et l'industrie avicole.

Mots-clés : Influenza aviaire (IA), Virus grippaux, Pandémies, Épidémiologie.

Summary

Avian Influenza (AI) is a serious disease caused by type A Influenza viruses, which are major pathogens in wild and domestic birds, as well as in humans, with significant consequences for public and animal health. This study examines the history of AI, focusing on major pandemics such as the Spanish flu of 1918 and the Asian flu of 1957. It also explores the modes of transmission, clinical signs and lesions caused by the virus, as well as the economic impact of AI epizootics on the poultry industry and trade. AI is a global health threat, capable of spreading rapidly through avian and human populations. Highly pathogenic strains of the virus can cause high mortality in birds, as well as significant economic losses for the poultry industry and countries exporting poultry products. This study underlines the importance of epidemiological and virological surveillance to detect the emergence of potentially pandemic variants, as well as the implementation of effective prevention and control measures to protect public and animal health. Finally, it highlights the long-term economic consequences of HPAI epizootics on trade and the poultry industry.

Keywords : Avian influenza (AI), Influenza viruses, Pandemics, Epidemiology.

ملخص

أنفلونزا الطيور مرض خطير تسببه فيروسات الإنفلونزا من النوع أ وهي من مسببات الأمراض الرئيسية في الطيور البرية والطيور الداجنة، وكذلك في البشر، ولها عواقب وخيمة على الصحة العامة والحيوانية. تبحث هذه الدراسة في تاريخ الأنفلونزا الطيور مع التركيز على الأوبئة الرئيسية مثل الإنفلونزا الأسبانية 1918 والأنفلونزا الآسيوية 1957. كما تستكشف الدراسة طرق انتقال العدوى والعلامات السريرية والافات التي يسببها الفيروس، بالإضافة إلى التأثير الاقتصادي لأنفلونزا الطيور على تربية الدواجن والتجارة. تمثل أنفلونزا الطيور تهديدا عالميا قادرا على الانتشار السريع بين الدواجن والبشر. ويمكن لسلاسل الفيروس شديدة الأمراض أن تتسبب في ارتفاع معدل نفوق الطيور، فضلا عن خسائر اقتصادية كبيرة لتربية الدواجن والبلدان المصدرة لمنتجات الدواجن. تسلط هذه الدراسة الضوء على أهمية الترصد الوبائي والفيروسي للكشف عن ظهور السلالات التي يحتمل أن تكون جائحة، فضلا عن تنفيذ تدابير وقاية ومكافحة فعالة لحماية الصحة العامة والحيوانية، وكذلك تسليط الضوء على العواقب الاقتصادية طويلة الأجل لأنفلونزا الطيور شديدة الأمراض على التجارة وصناعة الدواجن.

الكلمات الرئيسية : أنفلونزا الطيور، فيروسات الأنفلونزا، الأوبئة و علم الأوبئة.

Table des matières

1. Historique.....	3
1.1. Origines et premières manifestations de l'influenza.....	3
1.2. Évolution de la compréhension de la maladie au fil du temps	4
1.3. Pandémies du 20ème et 21ème siècle (figure 2).....	4
2. Agent pathogène.....	5
2.1. Définition.....	5
2.2. Structure et caractéristiques du virus.....	6
2.3. Types du virus	12
2.4. Différents sous-types de virus <i>Influenza</i> de type A	12
2.5. Cycle de réplication	13
2.6. Mutations et variations génétiques	16
3. Épidémiologie	20
3.1. Répartition géographique de la maladie	20
3.2. Principaux épisodes épidémiques.....	29
3.3. Hôtes naturels et réservoirs du virus.....	32
3.4. Modes de transmission	33
3.5. Rôle des oiseaux sauvages.....	38
3.6. Risques de transmission inter-espèces.....	43
4. Manifestations cliniques chez les animaux	46
4.1. Signes cliniques chez les volailles.....	46
4.2. Signes cliniques chez l'avifaune sauvage.....	50
4.3. Lésions.....	50
5. Impacts de l'influenza aviaire	54
5.1. Impacts potentiels sur la santé humaine	54
5.2. Impacts économiques et sociaux	57
6. Diagnostic	60
6.1. Choix des échantillons.....	60
6.2. Isolement du virus	61
6.3. Méthodes moléculaires.....	62
6.4. Tests sérologiques.....	62

7. Gestion et contrôle	63
7.1. Stratégies de surveillance	63
7.2. Mesures de contrôle	64
7.3. Conséquences économiques de la surveillance et du contrôle de l'influenza aviaire.....	85
Conclusion.....	87

Liste des abréviations, sigles et acronymes

ARN : Acide ribonucléique

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

APHA : Animal and plant health agency (Agence de la santé animale et végétale) AS :

Acide sialique

Cirad : Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement

Covid : Coronavirus disease (maladie au coronavirus)

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (essai d'immuno-absorption enzymatique)

FAO : Food and Agricultural Organization of the United Nations (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture)

HAo : homotrimère d'hémagglutinine IA

: Influenza Aviaire

IAFP : Influenza Aviaire Faiblement Pathogène

IAHP : Influenza Aviaire Hautement Pathogène IHA

: inhibition de l'hémagglutination

IPIV : test de pathogénicité intraveineux

NLS : signal de localisation nucléaire

OIE/OMSA : Office International des Epizooties (Organisation mondiale de la santé animale)

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Réaction en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction)

RNP : ribonucléoprotéines

ssARN- : ARN simple brin à polarité négative VmARN :

ARNm viraux

vARN : viraux génomiques

Protéines des virus Influenza A :

PB1 : Sous-unité basique du complexe polymérase 1 PB2

: Sous-unité basique du complexe polymérase 2 PA : Sous-unité acide du complexe polymérase

HA : Hémagglutinine

NA : Neuraminidase

M1 : Protéine de matrice

M2 : Canal à protons

NS1 : Protéine non structurale 1

NEP (anciennement NS2) : Protéine non structurale 2 NP : Nucléoprotéine

Liste des figures

Figure 1 : Historique de l'influenza et de son émergence aux pandémies (WHO, 2014).....	3
Figure 2 : Représentation schématique de la circulation des <i>Influenza A</i> au cours du 20ème siècle (Welti, 2018).....	5
Figure 3 : Photographie en microscopie électronique à transmission (MET) de virions d'influenza A (Simon, 2010)	8
Figure 4 : Structure du virus <i>Influenza</i> de type A (Medina, 2011)	9
Figure 5 : Représentation schématique des types d' <i>Influenza</i> (Ananya, 2020)	12
Figure 6 : Sous-types HA et NA des virus <i>Influenza A</i> isolés chez l'homme, le porc, le cheval et les oiseaux (Levine, 1992).....	13
Figure 7 : Cycle réplicatif du virus <i>Influenza A</i> (Mubareka et al., 2009)	16
Figure 8 : Évolution du virus <i>Influenza</i> (Ricaniello, 2008)	19
Figure 9 : Distribution mondiale des foyers domestiques d'influenza aviaire hautement pathogène de sous-type H5N1 en 2006 (données FAO, 2020)	21
Figure 10 : Foyers domestiques (élevages), foyers d'avifaune sauvage captive (captifs) et cas dans l'avifaune sauvage (sauvages) liés à des virus IAHP H5N8 de septembre 2014 à mars 2016 (données FAO, réalisation VSI).....	22
Figure 11 : Foyers domestiques (élevages), foyers d'avifaune sauvage captive (captifs) et cas dans l'avifaune sauvage (sauvages) liés à des virus H5N8 de mai 2016 à juillet 2018 (données FAO, réalisation VSI)	24
Figure 12 : Foyers domestiques et cas dans l'avifaune sauvage liés à des virus H5N8 de septembre 2018 à août 2019 (données FAO, réalisation VSI)	25
Figure 13 : Foyers domestiques liés à des virus IAHP de novembre 2019 à juillet 2020 (données FAO, réalisation VSI)	27
Figure 14 : Cas faune sauvage liés à des virus IAHP de novembre 2019 à juillet 2020 (données FAO, réalisation VSI)	27
Figure 15 : Foyers domestiques liés à des virus IAHP d'août 2020 à décembre 2020 (données FAO, réalisation VSI)	28
Figure 16 : Cas faune sauvage liés à des virus IAHP d'août 2020 à décembre 2020 (données FAO, réalisation VSI)	28
Figure 17 : Différentsmécanismes à l'origine des différentes pandémies (Belshe, 2005).....	29
Figure 18 : Génétique des différentes pandémies (Belshe, 2005).....	32
Figure 19 : Hôtes naturels et réservoirs du virus (Welti, 2018).....	33
Figure 20 : mode de transmission du virus d' <i>Influenza</i> aviaire (Kuiken, 2004).....	34
Figure 21 : Rencontre en eaux usées de porcs, poulets et chiens à Madagascar (CIRAD, 2005).....	35
Figure 22 : Photosen Chine montrant la promiscuité entre les hommes et la volaille (Osterhaus, 2004)	36
Figure 23 : Schématisation de la transmission de virus <i>Influenza A</i> des oiseaux sauvages aquatiques aux humains, porcs, mammifères marins et volailles (Knipe and Howley, 2007).....	37
Figure 24 : Répartition des cas d'IAHP dans l'avifaune sauvage à l'échelle mondiale entre septembre 2014 et mars 2016 (données FAO, réalisation VSI)	38

Figure 25 : Schéma du cycle migratoire des anatidés migrateurs dans les zones tempérées et boréales de l'hémisphère nord (Anses, 2017)	40
Figure 26 : Schéma du nouveau virus A/H7N9 (Watanabe <i>et al.</i> , 2014).....	45
Figure 27 : Troubles chez quelques espèces d'oiseaux sensibles à la souche IAHP (Suarez, 2020)...	48
Figure 28 : Troubles les plus constatés dans les cas d'atteinte par la souche IAHP (Suarez, 2020)...	49
Figure 29 : Quelques lésions causées par la souche IAHP (Swayne, 2020).....	52
Figure 30 : Lésions causées par la souche IAHP (Suarez, 2020).....	53
Figure 31 : Distribution géographique des cas humains liés au virus H5N1 entre janvier 2003 et décembre 2020 (données OMS).....	55
Figure 32 : Distribution de cas humains liés aux virus H7N9 entre janvier 2013 et décembre 2020 (données FAO).....	56
Figure 33 : prélèvements oro-pharyngées (Crespo, 2020)	60
Figure 34 : prélèvement cloacal (TARONGA ZOO, 2022).....	61
Figure 35 : Identification des flux et voies de transmission potentielles d'agents pathogènes dans un élevage (Delpont, 2021).....	64
Figure 36 : Des filets de protection permettant d'éviter un contact avec les oiseaux sauvages sont nécessaires pour les oiseaux de basse-cour (FAO, 2020)	65
Figure 37 : Cages en grillage au marché au Vietnam, (CIRAD, 2002)	66
Figure 38 : Mesure de biosécurité au cours de l'élevage(GIPAC,2017).....	68
Figure 39 : Vaccination par eau de boisson (MOKHTAR, 2022)	75
Figure 40 : Vaccination par nébulisation (Mériel, 1992).....	76
Figure 41 : technique de vaccination in OVO dans le liquide amniotique (Mériel, 1992)	78
Figure 42 : Injection intramusculaire (bréchet) et sous-cutané (Guérin <i>et al.</i> , 2011)	79
Figure 43 : Vaccination par goutte oculaire (Mériel, 2011).....	80
Figure 44 : Vaccination par trempage du bec (MOKHTAR, 2022).....	81
Figure 45 : Vaccination par transfixion de la membrane alaire (Mériel, 2011).....	82

Introduction

L'influenza aviaire est une maladie virale grave qui touche les volailles et autres oiseaux captifs. Elle est causée par les virus de l'influenza, communément appelés virus grippaux, qui sont des agents pathogènes majeurs chez l'homme et l'animal. Ils appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae et se divisent en plusieurs types (A, B et C) selon leurs différences antigéniques. Cette maladie représente une menace majeure pour l'aviculture et la faune aviaire à l'échelle mondiale, en raison de sa forte contagiosité et de son taux de mortalité élevé chez les oiseaux infectés. Les virus de type A, qui infectent une grande variété d'espèces animales en plus de l'homme, sont les plus préoccupants car ils peuvent donner lieu à des pandémies.

Bien que l'influenza aviaire ait des origines anciennes, remontant à environ 6000 ans chez les oiseaux et 4500 ans chez l'homme en Chine, ce n'est que récemment que l'on a pris conscience de son potentiel pandémique. L'isolement du virus de l'influenza en 1933 a marqué un tournant décisif dans la compréhension de cette maladie. Depuis, de nombreuses pandémies et épizooties ont jalonné l'histoire, certaines plus meurtrières que d'autres, comme la pandémie de 1918 causée par le virus H1N1 qui a fait 40 millions de victimes. Plus récemment, la pandémie de 2009 due à un virus A(H1N1) d'origine porcine a entraîné une mobilisation sanitaire internationale.

Sur le plan taxonomique, le virus de l'influenza appartient à la famille des Orthomyxoviridae et au genre Alpha Influenza virus. C'est un virus enveloppé, de forme sphérique ou filamenteuse, recouvert de glycoprotéines de surface comme l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Son génome est composé de huit segments d'ARN mono-brins négatifs codant pour dix protéines virales. Les virus grippaux de type A sont caractérisés par une grande variabilité génétique liée à leur capacité de mutation et de réassortiment. Cela leur permet d'évoluer rapidement et de franchir la barrière d'espèce, menaçant la santé publique et animale. La surveillance épidémiologique et virologique de l'influenza est donc cruciale pour détecter l'émergence de nouveaux variants potentiellement pandémiques et adapter les mesures de contrôle.

L'importance de cette étude bibliographique réside dans sa contribution à la connaissance et à la sensibilisation autour de l'influenza aviaire. En examinant l'historique et les évolutions de la maladie, ainsi que les pandémies passées, cette revue de la littérature offre un aperçu essentiel pour la prévention, la surveillance et la gestion de cette menace sanitaire mondiale. La

compréhension approfondie de l'IA et de son impact sur la santé publique et animale est cruciale pour la mise en place de stratégies efficaces de prévention et de contrôle.

Cette revue de la littérature vise à explorer l'historique, l'évolution de la compréhension de la maladie, les pandémies du 20ème et 21ème siècle, ainsi que les caractéristiques de l'agent pathogène de l'IA. En mettant en lumière les origines, les manifestations passées et les avancées scientifiques, cette étude cherche à fournir une compréhension approfondie de l'IA et de son impact sur la santé publique et animale.

En s'appuyant sur les données les plus récentes de la littérature scientifique, cette revue bibliographique vise à dresser un état des lieux complet et actualisé des connaissances sur les virus *Influenza*. Elle constitue une base solide pour mieux comprendre les enjeux liés à cette maladie et orienter les efforts de recherche et de santé publique.

1. Historique

1.1. Origines et premières manifestations de l'influenza

L'origine de la grippe remonterait à environ 6000 ans chez les oiseaux et à 4500 ans chez les humains en Chine, consécutivement à la domestication des oiseaux (Osterhaus, 2004). Hippocrate fut le pionnier, vers 410 avant JC, dans la description de la diffusion d'une maladie respiratoire présentant des similitudes avec la grippe (Martin, 2006). En 1580, la première épidémie de grippe officiellement documentée fut rapportée. Le terme "*influenza*" apparut pour la première fois au 18ème siècle, dérivant du latin "*coeli influentia*", signifiant littéralement "sous l'influence des astres" (Poland, 2007). Dérivée de l'expression italienne "*influenza difreddo*", faisant allusion à l'influence du froid, la grippe est ainsi associée à sa nature saisonnière (Shors, 2013). Le terme "grippe" trouve son origine dans l'allemand "*grippen*", signifiant "agripper". À travers les siècles, de nombreuses épidémies et pandémies ont marqué l'histoire (figure 1). Parmi celles-ci, la pandémie de grippe espagnole H1N1 de 1918 demeure l'une des plus dévastatrices, entraînant le décès de 40 millions de personnes en raison de surinfections bactériennes et du manque d'antibiotiques. Près de 25% de la population mondiale a été affectée par cette infection (Potter, 2001).

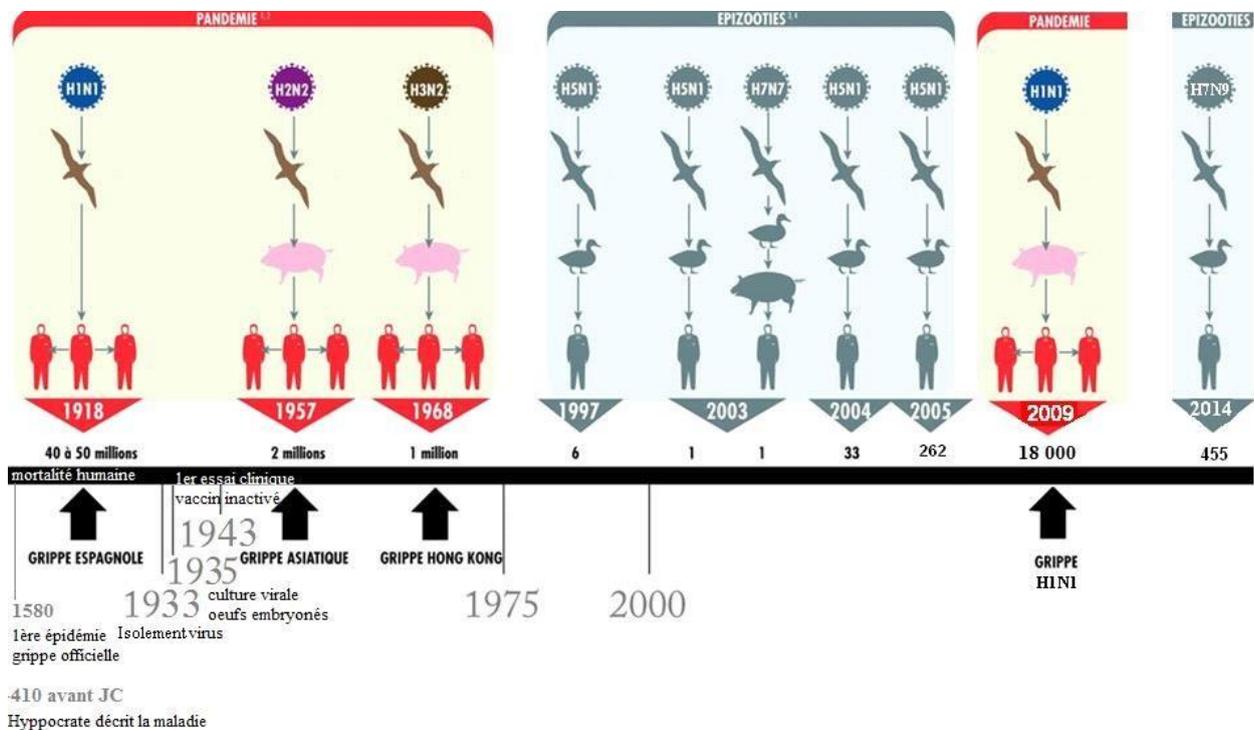


Figure 1 : Historique de l'influenza et de son émergence aux pandémies (WHO, 2014)

1.2. Évolution de la compréhension de la maladie au fil du temps

La pandémie a joué un rôle crucial dans l'accélération de l'identification du virus. En 1931, Shope (1931) a démontré que la grippe porcine pouvait se propager après filtration du mucus, établissant ainsi que l'agent infectieux était un virus. Auparavant, la maladie était attribuée à une bactérie, *Haemophilus influenzae*. Le virus de la grippe a été isolé pour la première fois chez l'homme en 1933 par Smith (Smith, 1933). Par la suite, il a réussi à infecter un furet. Depuis 1933, d'importants changements antigéniques ont eu lieu, conduisant aux différentes pandémies telles que celle de 1957 avec une souche H2N2 en Asie, celle de 1968 avec une souche H3N2 à Hong Kong, et la réapparition du sous-type H1N1 en 1977 en Russie. En avril 2009, une nouvelle souche H1N1 est apparue au Mexique, marquant ainsi la première pandémie du 21ème siècle. Les différentes pandémies sont détaillées plus en profondeur dans la partie épidémiologie, section 3.2.

Au fil des années, l'influenza a été à l'origine de diverses pandémies et épizooties, certaines plus meurtrières que d'autres. L'isolement du virus a conduit à des avancées significatives, notamment la fabrication du premier vaccin inactivé (OMSA, 2016).

1.3. Pandémies du 20ème et 21ème siècle (figure 2)

- 1918 : grippe espagnole due à A/H1N1, dont les variants circulent jusqu'en 1957
- 1957 : grippe asiatique due à A/H2N2, dont les variants circulent jusqu'en 1968
- 1968 : grippe de Hong-Kong due à A/H3N2, dont les variants sont toujours en circulation
- 1977 : grippe russe à H1N1 (proche des variants H1N1 des années 50)
- 2009 : grippe mexicaine à H1N1 (proche de la souche de 1918, toujours en circulation) (Welti, 2018).

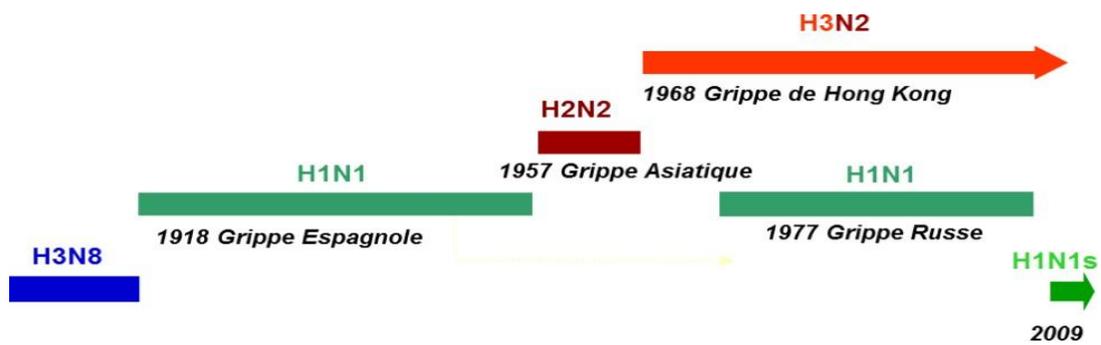


Figure 2 : Représentation schématique de la circulation des *Influenza A* au cours du 20ème siècle (Welti, 2018)

Les épidémies grippales font l'objet d'une veille épidémiologique, qui repose sur des réseaux de praticiens de ville (Réseau Sentinelles en France) et hospitaliers, en association avec des laboratoires de virologie de référence (CNR- centre national de référence). La composition du vaccin est définie chaque année par l'OMS sur la base des données collectées par les centres référents des différents pays (Welti, 2018).

2. Agent pathogène

2.1. Définition

Selon la directive 2005/94/CE du conseil du 20 décembre 2005, parue au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE), concernant les mesures communautaires de lutte contre l'influenza aviaire et abrogeant la directive 92/40/CEE, on entend par :

- influenza aviaire hautement pathogène (IAHP), une infection des volailles et autres oiseaux captifs causée par :

- Des virus du genre *Influenza A*, appartenant aux sous-types H5 ou H7, avec des séquences génomiques codant de multiples acides aminés basiques sur le site de clivage de la molécule hémagglutinine, similaires à celles observées pour d'autres virus IAHP, indiquant que la molécule d'hémagglutinine peut subir un clivage par une protéase ubiquitaire de l'hôte ;

- Des virus de l'influenza aviaire présentant, chez les poulets âgés de six semaines, un IPIV supérieur à 1,2.

- Statut indemne vis-à-vis de l'influenza aviaire : Le statut d'un pays vis-à-vis de l'influenza aviaire est défini par le code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE : un pays peut être considéré comme indemne d'IAHP s'il démontre que l'IAHP n'est pas présente depuis au moins trois ans ou depuis 6 mois depuis l'abattage du dernier animal infecté pour les pays dans lesquels une stratégie d'abattage sanitaire est appliquée, avec ou sans vaccination associée.

Toujours selon ce code sanitaire, un pays est considéré comme infecté par l'IAHP jusqu'à 21 jours après la confirmation du dernier cas et l'achèvement des opérations d'abattage sanitaire et de désinfection ou 6 mois après la mort ou la guérison clinique du dernier animal atteint si l'abattage sanitaire n'est pas pratiqué.

Le Test de détermination de l'Indice de Pathogénicité Intraveineux (IPIV) pour l'influenza aviaire vise à évaluer le degré de pathogénicité d'un échantillon en observant les symptômes cliniques chez les oiseaux infectés sur une période de dix jours. Cette procédure, réglementée par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), doit être strictement suivie selon la version actuelle des directives. L'équipe effectuant le test doit être qualifiée et posséder une licence du ministère de l'Intérieur (Home Office, HO).

Le test n'est pas réalisé de manière systématique sur tous les isolats d'influenza aviaire. Il est généralement réservé aux isolats H5 et H7 qui sont identifiés comme étant d'une pathogénicité aviaire faiblement pathogène (IAFP) par séquençage conventionnel ou lors des cas index d'une épidémie. L'inoculation sur des oiseaux est nécessaire pour confirmer qu'il s'agit bien d'IAFP, car il existe une possibilité que les cultures virales contiennent des populations mixtes de virus à forte et faible virulence (APHA, 2020)

2.2. Structure et caractéristiques du virus

2.2.1. Classification

Le virus *Influenza* appartient à la famille des *Orthomyxoviridae*, un terme dérivé du grec, où "orthos" signifie standard et "myxa" mucus. Cette famille est composée de six genres : *Influenza A*, *Influenza B*, *Influenza C*, *Thogotovirus*, *Isavirus*, et *Quarantivirus*. La présente étude se concentre principalement sur le virus *Influenza* de type A, qui est responsable non seulement des épidémies, à l'instar du type B, mais aussi des pandémies, en raison de son vaste réservoir

animal. Ces virus font partie des virus à ARN et spécifiquement du groupe des virus à ARN simple brin à polarité négative (ssARN⁻). Ce groupe est inclus dans l'ordre des *Mononegavirales*, qui comprend également d'autres familles de virus. Au sein de la famille *Orthomyxoviridae*, les genres sont différenciés par des variations antigéniques dans les nucléoprotéines (NP) et la protéine de la matrice (M). Parmi eux, le genre *Influenza A* contient des espèces telles que le virus de la grippe A, avec des sous-types comme H5N1 (Weisan, 2006).

Taxonomie

- Règne : Virus
- Famille : *Orthomyxoviridae*
- Genre : *Alpha-influenza virus*
- Espèce : *Alpha-influenza virus influenzae*
- Groupe : V (-) ssARN.

Pour nommer une souche du virus de l'influenza aviaire, on utilise le système de nomenclature officielle qui comprend : l'espèce virale, l'espèce hôte à partir de laquelle la souche a été isolée (sauf s'il s'agit de l'homme), l'origine géographique, le numéro de référence désigné par le laboratoire, l'année d'isolement et le sous-type du virus HxNx entre parenthèses. Par exemple, la souche H9N2 détectée dans une étude aux Émirats Arabes Unis entre 2000 et 2003 était très proche de la souche A/Quail/Hong Kong/G1/97 (H9N2), c'est-à-dire un virus *Influenza A* de sous-type H9N2 isolé chez la caille à Hong Kong en 1997 (Aamir *et al.*, 2007).

2.2.2. Morphologie

Il s'agit d'un virus enveloppé, de 80 à 120 nm de diamètre. Après leur isolement initial, les souches virales se présentent sous forme filamenteuse. Cependant, après plusieurs passages sur des cellules ou dans des œufs embryonnés, la morphologie des particules vire au sphérique (figure 3).

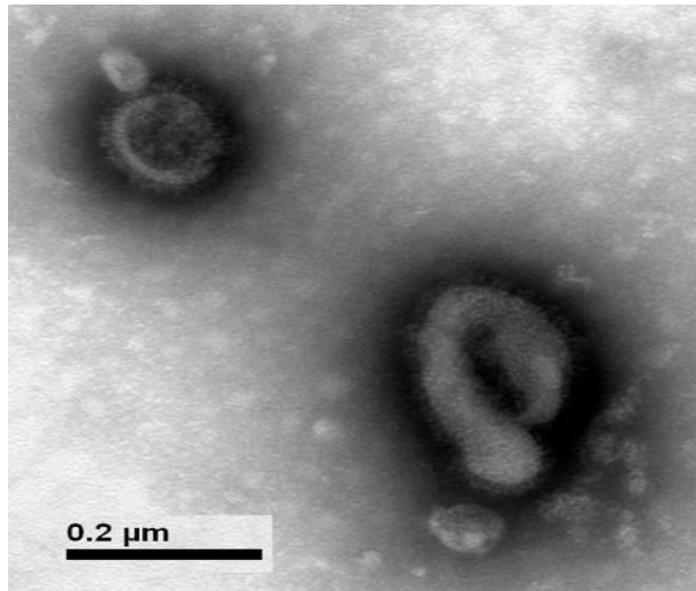


Figure 3 : Photographie en microscopie électronique à transmission (MET) de virions d'influenza A (Simon, 2010)

On peut observer un virion de forme sphérique (à gauche) et un virion de forme pléomorphe plus allongé (à droite). Agrandissement X 120.000, coloration à l'acide phosphotungstique (PTA)

Le virus *Influenza* est recouvert d'environ 500 spicules de glycoprotéines, composées à 80% de trimères de l'hémagglutinine (HA) et à 20% de tétramères de la neuraminidase (NA). La protéine HA, abondante à la surface, constitue le principal antigène du virus et agit comme la clé permettant l'entrée du virus dans les cellules. Elle se fixe à l'acide sialique sur la cellule hôte et fusionne avec la membrane de l'endosome après un changement conformationnel. La NA joue un rôle clé dans la libération du virus, grâce à son activité sialidase qui rompt la liaison entre l'acide sialique et les glycoprotéines cellulaires. La protéine trans-membranaire M2, présente en moindre quantité, forme un canal ionique qui facilite l'acidification de l'endosome. Sous l'enveloppe lipidique se trouve la protéine de matrice 1 (M1), qui assure une fonction structurale et participe à l'exportation des ribonucléoprotéines (RNP) hors du noyau. À l'intérieur du virus, on trouve huit segments d'ARN à polarité négative associés à la nucléoprotéine (NP) et aux trois polymérase (PB2, PB1, PA), responsables de la réplication et de la transcription de l'ARN viral, formant ainsi le complexe RNP. Les protéines non structurales, NS1 et NS2, se trouvent dans les cellules infectées : NS1 régule l'expression des protéines de l'hôte et agit comme un antagoniste de l'interféron (IFN), tandis que NS2 facilite l'export de l'ARN hors du noyau (figure 4).

Le génome comprend huit segments d'ARN mono-brins négatifs codant pour dix protéines virales : deux glycoprotéines de surface, l'hémagglutinine et la neuraminidase, deux protéines de matrice M1 et M2, une nucléoprotéine NP, un complexe polymérase constitué de trois protéines PA, PB1, PB2, une protéine non structurale NS1 et une protéine de transport NS2 (Rutvisuttinunt *et al.*, 2013). Le génome a une taille totale de 13,6 kilo-bases (Rutvisuttinunt *et al.*, 2013). La surface externe est recouverte de glycoprotéines virales ayant une activité hémagglutinante et de fusion, noté HA, et une activité neuraminidase notée NA (figure 4). La glycoprotéine HA, et dans une moindre mesure la glycoprotéine NA, est l cible de la réponse immunitaire. Les différents sous-types du virus se caractérisent par la combinaison d'une hémagglutinine et d'une neuraminidase. Il existe au sein de l'espèce *Influenza A* dix-huit hémagglutinines et onze neuraminidases différentes (Liu *et al.*, 2018). Il y a généralement peu ou pas de protection croisée entre les sous-types. Chaque sous-type comprend plusieurs souches qui diffèrent par mutation, recombinaison ou réarrangement de gènes (Whitworth *et al.*, 2010).

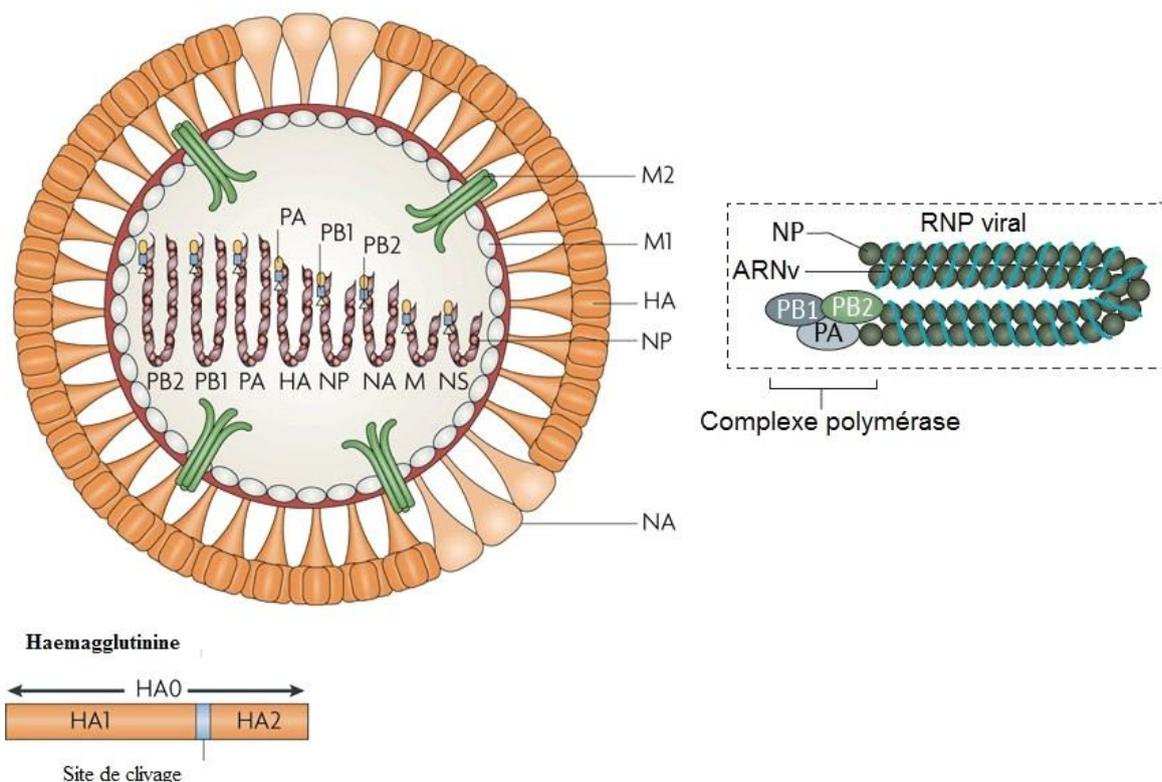


Figure 4 : Structure du virus *Influenza* de type A (Medina, 2011)

Le virus de l'influenza possède un génome segmenté de 8 ARN simple brin à polarité négative codant pour des polymérases (PA, PB1, PB2), des glycoprotéines de surface (HA, NA), des protéines structurales (M1, NP) et non-structurales (NS1 et NS2) (Medina et Garcia-Sastre, 2011).

Spicule de l'hémagglutinine HA : Ces sont des protéines synthétisées par le génome viral, constituées de deux sous-unités polypeptidiques HA et HAz, liées entre elles par un pont disulfure. La sous-unité HA permet au virus de se fixer à la cellule cible, tandis que la sous-unité HAz est responsable de la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la cellule hôte. HA se lie à l'acide sialique (tel que l'acide N-acétylneuraminique ou l'acide N-glycolyl-neuraminique) situé à l'extrémité des chaînes glycoprotéiques ou glycolipidiques des récepteurs membranaires (Maurin, 1985).

Spicule de la neuraminidase (NA) : La neuraminidase (NA) est présente en moindre quantité que l'HA à la surface virale ; elle ressemble à un clou enfoncé dans la membrane du virus. Son rôle, complémentaire à celui de l'HA, est crucial : elle possède une activité enzymatique qui permet de scinder les liaisons osidiques formées entre l'HA et l'acide sialique. Cette fonction est essentielle à un stade tardif de la réplication, car elle facilite la libération des virions nouvellement formés attachés à la surface de la cellule infectée (Fouchier *et al.*, 2005). Un traitement des cellules par une neuraminidase élimine les résidus d'acide sialique des récepteurs, ce qui empêche l'infection par un virus grippal.

Protéines internes

- **Protéines M :** Sous la couche lipidique, se trouve une protéine qui assure la cohérence de la structure virale : il s'agit de la protéine M_i, également appelée protéine matricielle. C'est la protéine la plus abondante parmi les protéines virales. Elle se lie à la partie intracellulaire de la protéine M_a, codée par le même segment d'ARN que M_i, et est insérée dans l'enveloppe virale. La protéine M_a agit comme un canal ionique, régulant le pH interne en transportant des ions H⁺. De plus, elle participe à la maturation des glycoprotéines et agit en association avec l'hémagglutinine dans le processus de décapsidation et le transport des glycoprotéines vers la surface cellulaire pour former de nouvelles particules infectieuses.

- **Nucléoprotéine (NP)** : Chaque segment d'ARN viral s'associe avec des protéines pour former huit nucléocapsides à symétrie hélicoïdale.
- **Polymérase virale** : Se compose de trois sous-unités, PB1, PB2 et PA, qui se combinent avec NP pour former le complexe ribonucléoprotéique (RNP). PB1 agit comme une ARN polymérase ARN-dépendante, tandis que PB2 joue un rôle dans le décodage lors de la formation de nouveaux brins d'ARN de polarité négative.
- **Protéines non structurales (NS)** : Dans les cellules hôtes, on identifie deux protéines virales non structurales (NS). La protéine NS1 n'a pas été détectée en tant que composant structural dans les virions. Il s'agit d'une phosphoprotéine dotée de plusieurs fonctions, dont la régulation de l'épissage et l'exportation des ARNm nouvellement formés du noyau vers le cytoplasme. Quant à la protéine NS2, longtemps considérée comme non structurale, elle a récemment été ajoutée à la liste des protéines virales structurales. Elle jouerait un rôle dans l'exportation du RNP du noyau cellulaire, en association avec la protéine M1 (Murphy, 1996).

2.2.3. Propriétés physiques et chimiques

Les virus de la grippe sont relativement instables dans l'environnement et sont inactivés par divers agents physiques tels que la sécheresse, la chaleur (56°C pendant 30 minutes) ou les pH extrêmes (pH = 3) (Murphy *et al.*, 1999). Ils sont également sensibles à l'action des agents oxydants, du dodécylsulfate de sodium, des solvants lipidiques et de la β -propiolactone. Les désinfectants chimiques courants tels que le chlore, l'eau de Javel, les aldéhydes, les acides organiques (comme l'acide formique) et les ammoniums quaternaires sont efficaces contre ces virus (Kaleta *et al.*, 2005). Selon l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA), le formol et les composés iodés sont également des désinfectants recommandés pour lutter contre les virus de la grippe aviaire. Ces virus peuvent survivre pendant de longues périodes dans les matières organiques et dans l'eau, avec une survie pouvant aller jusqu'à 4 jours à 22°C et plus de 30 jours à 0°C dans l'eau. Leur résistance est favorisée dans des environnements humides et froids, avec une survie d'environ un mois à 4°C et de 7 jours à 20°C. Enfin, comme tous les virus, ils peuvent survivre à la congélation (Van Reeth, 2006).

2.3. Types de virus

Il existe trois types de virus *Influenza* : A, B et C. Chaque type est sérologiquement réactif en interne, mais ne réagit pas avec les membres des autres types. Cette réactivité sérologique interspécifique est principalement due aux anticorps dirigés contre les protéines structurales internes, telles que la protéine de la matrice (M1) et la nucléocapside (NP). Ces anticorps peuvent être détectés par des tests de fixation du complément ou des analyses ELISA. Bien qu'utiles pour le diagnostic, ces anticorps ne confèrent pas de protection contre l'infection (Petrovsky, 2004). Seuls les virus de la grippe A sont classifiés en sous-types sur la base des glycoprotéines extérieures principales, hémagglutinine HA et neuraminidase NA (par exemple H1N1). Les sous-types de l'*Influenza* A et les virus de type B sont encore classifiés par souches (Schild, 1980).

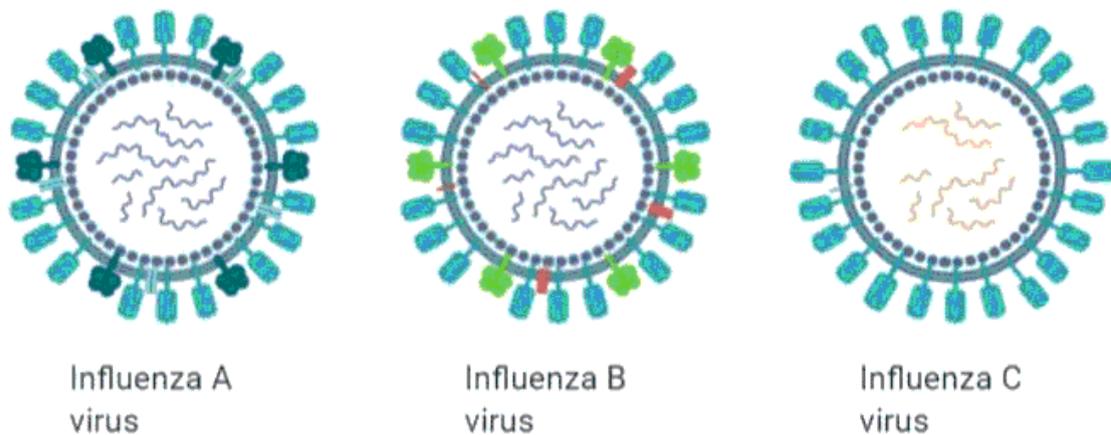


Figure 5 : Représentation schématique des types d'*Influenza* (Ananya, 2020)

2.4. Différents sous-types de virus *Influenza* de type A

Les virus *Influenza* de type A sont organisés en sous-types, et chaque sous-type est ensuite subdivisé en plusieurs souches. Jusqu'à présent, seuls les virus de type A ont été responsables de pandémies.

Les lettres H et N désignent différents types de protéines présentes sur la surface externe de l'enveloppe virale. Les sous-types du virus *Influenza* de type A sont définis par les protéines spécifiques qui se fixent à cette surface : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Le

système immunitaire peut identifier ces protéines virales, appelées antigènes, et produire des anticorps pour combattre l'infection spécifique causée par ces souches de virus.

Chez les virus *Influenza* affectant les oiseaux, les chercheurs ont identifié 16 types de protéines HA et 9 types de protéines NA, qui peuvent apparaître sous de nombreuses combinaisons différentes. (deux sous-types HA et NA additionnels ont été identifiés à ce jour, mais seulement chez les chauves-souris.) (CCHST, 2020 ; Tong, 2013)

Chaque combinaison forme un sous-type distinct du virus grippal, identifié par une numérotation spécifique des protéines HA et NA, telles que les souches H7N1, H9N2, H5N1... Il existe 18 sous-types de HA et 11 de NA, principalement identifiés chez les oiseaux et moins fréquemment chez l'homme (CCHST, 2020).

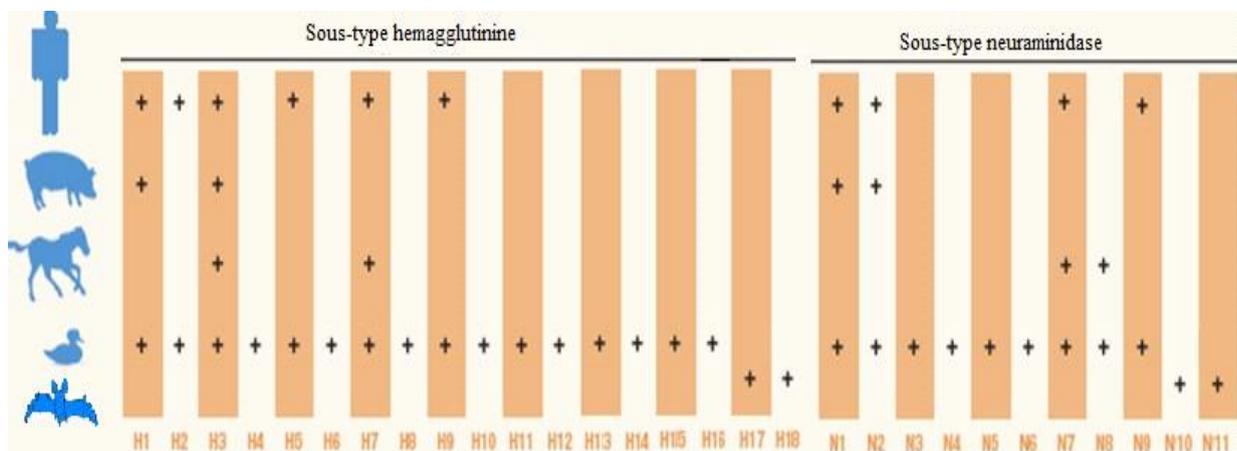


Figure 6 : Sous-types HA et NA des virus *Influenza A* isolés chez l'homme, le porc, le cheval et les oiseaux (Levine, 1992)

La majorité des sous-types sont présents chez les oiseaux, seulement certains chez l'homme (Levine, 1992)

2.5. Cycle de réplication

Le cycle viral des *Influenza* virus A représente le modèle type du cycle viral des *Orthomyxoviridae*. Il est en général composé de 5 étapes :

- Adsorption et endocytose
- Déshabillage et libération des segments ribonucléoprotéiques (uncoating)

- Migration nucléaire
- Transcription, traduction et réplication
- Encapsidation et bourgeonnement

2.5.1. Adsorption et endocytose

Lors de sa dispersion dans les aérosols, le virus présente une forme immature d'hémagglutinine et n'est pas infectieux. Pour devenir infectieux, il doit entrer en contact avec une protéase spécifique du tractus respiratoire (la tryptase), qui clive l'homotrimère d'hémagglutinine (HA₀)₃ en (HA₁ ; HA₂)₃, activant ainsi le virus (Whittaker, 2001). Le tropisme du virus pour les cellules du tractus respiratoire pourrait donc être expliqué par la présence de cette protéase spécifique en surface. L'hémagglutinine reconnaît les acides sialiques situés à la surface des cellules hôtes, ce qui permet l'attachement du virus à la surface cellulaire (Skehel et Wiley, 2006). Une fois ce processus accompli, la particule virale doit subir un processus de déshabillage.

2.5.2. Déshabillage et libération des segments ribonucléoprotéiques

Le processus de déshabillage de la particule virale est dépendant du pH. À l'intérieur de l'endosome, le pH diminue à environ 5, ce qui provoque un changement de conformation de l'hémagglutinine (HA₁ ; HA₂)₃. Cette nouvelle conformation forme une structure amphiphile dans la membrane de l'endosome (Skehel et Wiley, 2006), déclenchant ainsi la fusion des membranes cellulaires et virales et libérant le contenu de la particule virale dans le cytoplasme. En outre, lors de la baisse du pH, les canaux ioniques formés par M2 induisent la dissociation des segments ribonucléoprotéiques de M1 en permettant l'entrée de protons dans la particule virale (Whittaker, 2001). Cela conduit à la libération des segments ribonucléoprotéiques dans le cytosol.

2.5.3. Migration des particules ribonucléoprotéiques vers le noyau

Le transport des complexes ribonucléoprotéiques vers le noyau est facilité par la présence de la protéine NP qui enveloppe complètement les segments d'ARN viraux. Les segments d'ARN interagissent avec une séquence appelée signal de localisation nucléaire (NLS) qui se lie à la karyophérine- α , recrutant ainsi la karyophérine- β . Cette dernière facilite la translocation nucléaire (Whittaker, 2001).

2.5.4. Transcription, traduction et réplication

Durant cette phase, trois types d'ARN sont produits : les ARNm viraux (vmARNs), les ARNs viraux génomiques de polarité négative (vARN (-) et les ARNs viraux génomiques de polarité positive (vARN (+). À leur arrivée dans le noyau, les vARN (-) contenus dans les complexes ribonucléoprotéiques sont transcrits en ARNm positifs associés aux vARN (-), qui agissent comme une ARN polymérase. De plus, cette polymérase est capable de capter les coiffes 5' des ARNs cellulaires, puis de les lier aux vARNs viraux et d'ajouter à ces derniers une queue poly-A. Les ARNs viraux ainsi maturés (vmARNs) sont exportés par des mécanismes cellulaires dans le cytoplasme pour être traduits. Les ARNs positifs non coiffés et non polyadénylés ARN (+) ne quittent pas le noyau, mais servent de modèle pour la synthèse de nouveaux brins de vARN (-) génomiques (Cros and Palese, 2003).

2.5.5. Encapsidation et bourgeonnement

Pour que le virus puisse s'assembler correctement, tous ses composants doivent être présents à la membrane, notamment HA, NA, M2, M1 et les segments ribonucléoprotéiques. M1, étant la protéine la plus abondante dans la particule virale, joue un rôle crucial dans les processus d'assemblage et de bourgeonnement du virus. Elle lie les segments ribonucléoprotéiques et forme une coque autour d'eux, facilitant ainsi la formation de la particule virale proprement dite (Nayak *et al.*, 2004). Après la formation de la particule virale, le rôle de la neuraminidase est essentiel. Pour libérer les virions, il est nécessaire que NA clive les acides sialiques : en son absence, les virions demeurent attachés à la cellule productrice en raison de l'interaction entre l'hémagglutinine et les acides sialiques cellulaires. Enfin, il est important de souligner que les virus produits ne sont pas infectieux par eux-mêmes. Ce n'est qu'après leur rencontre avec une exoprotéase au niveau de l'épithélium respiratoire de l'individu nouvellement infecté que l'hémagglutinine est clivée. Seule la forme clivée est capable d'induire les phénomènes de fusion membranaire nécessaires à l'infection d'une nouvelle cellule et à l'initiation d'un nouveau cycle (Skehel et Wiley, 2006).

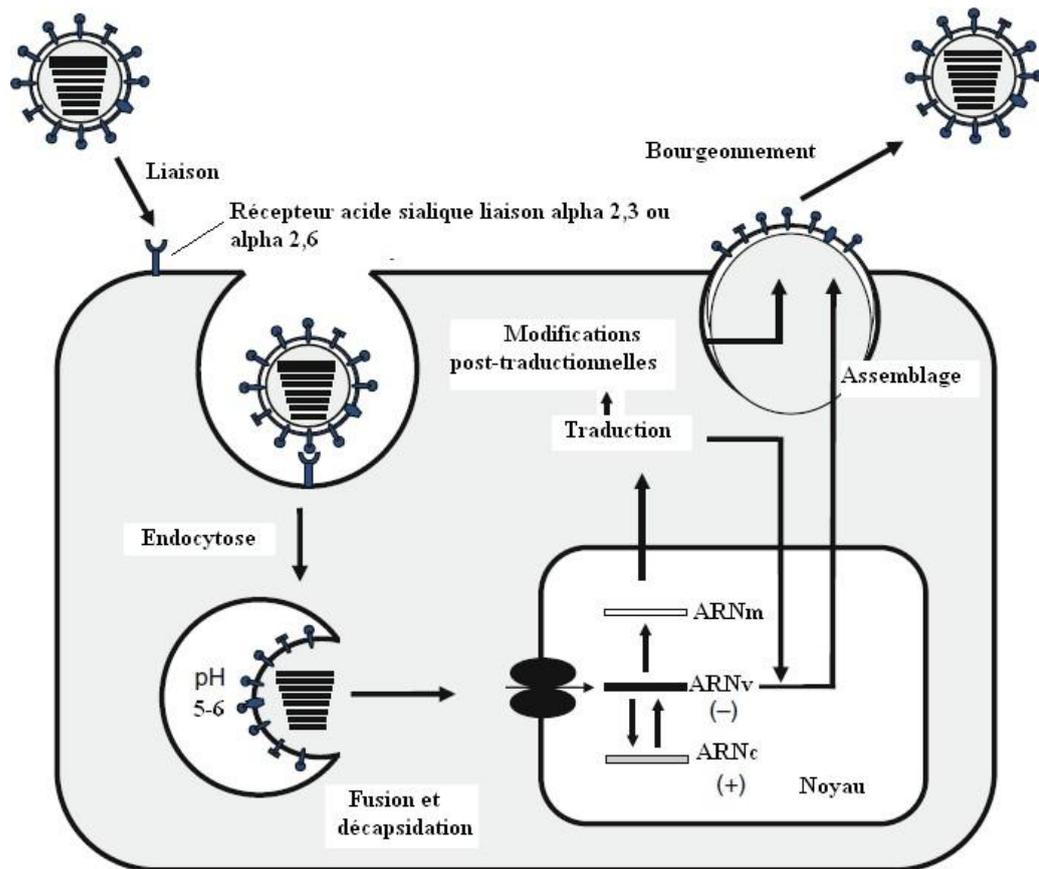


Figure 7 : Cycle répliatif du virus *Influenza A* (Mubareka et al., 2009)

Le virus de l'influenza se lie à la cellule via la HA par une liaison $\alpha 2,3$ ou $\alpha 2,6$. La particule infectieuse est endocytée. Une acidification de la vésicule permet la libération du matériel génétique qui est acheminé au noyau pour les événements de traduction et répliation virale. L'assemblage a lieu à la membrane plasmique de la cellule avant la libération des virions par clivage du lien par la NA (Mubareka *et al.*, 2009).

2.6. Mutations et variations génétiques

2.6.1. Évolution des souches

L'influenza est une maladie virale en constante évolution, responsable des épidémies annuelles et des pandémies sporadiques chez l'homme. La diversité génétique des virus *Influenza* de type A chez les oiseaux aquatiques favorise l'apparition de pandémies humaines. L'évolution rapide de ces virus dépend de l'introduction périodique de segments de gènes ou de virus aviaires complets. Les virus infectant les oiseaux aquatiques sont généralement asymptomatiques car ils

sont adaptés à ces hôtes. Cette variabilité génétique résulte de l'accumulation de modifications moléculaires au sein des huit segments d'ARN, incluant :

- **Mutations ponctuelles (antigenic drift ou glissement antigénique)**

La dérive génétique résulte de la fidélité réduite de l'enzyme ARN polymérase ARN dépendante, qui commet des erreurs de lecture non corrigées durant la réplication virale. Elle est également influencée par la pression de sélection exercée par les anticorps neutralisants sur les sites antigéniques de l'hémagglutinine (Al Faress *et al.* 2005). Ces erreurs de réplication entraînent des mutations ponctuelles dans les bases nucléotidiques des gènes viraux, ce qui conduit à des modifications des protéines qu'ils codent. Ces changements antigéniques, généralement mineurs, se produisent environ tous les deux à trois ans, affectant principalement l'hémagglutinine et, dans une moindre mesure, la neuraminidase. Tous les gènes codant pour d'autres protéines virales peuvent également muter, à condition que les protéines résultantes conservent des fonctions compatibles avec la réplication du virus. Ce phénomène, connu sous le nom de glissement antigénique, concerne un sous-type viral et conduit à l'apparition de variants qui diffèrent progressivement de la souche originelle. Ce glissement contribue aux épidémies annuelles en raison de l'évasion partielle du virus vis-à-vis de la réponse immunitaire de l'hôte. Chaque nouveau variant du virus grippal capable de réinfecter un individu préalablement exposé présente au moins quatre substitutions d'acides aminés sur au moins deux sites antigéniques de l'hémagglutinine. L'étude de l'évolution génétique de l'hémagglutinine des virus grippaux humains A (H1N1) et A (H3N2), isolés dans le sud de la France entre les hivers 2001 et 2004, a révélé 28 substitutions d'acides aminés dans la région HA1 de ces virus, soit individuellement soit dans les deux types. En outre, neuf isolats A (H3N2) présentent une substitution de l'acide aminé en position 90, introduisant un nouveau site de glycosylation adjacent au site antigénique E de l'HA, ce qui pourrait modifier l'antigénicité du virus A (H3N2) (Al Faress *et al.*, 2005).

Le taux d'évolution des virus *Influenza* aviaires est significativement plus élevé chez les volailles domestiques que chez leurs hôtes naturels, les oiseaux sauvages (Suarez *et al.*, 2000). Les mutations sont particulièrement fréquentes dans les gènes codant pour la neuraminidase et l'hémagglutinine.

- **Réassortiments de gènes (antigenic shift ou cassure antigénique)**

La cassure antigénique, un mécanisme clé de variation antigénique, est facilitée par la structure segmentée du génome des virus grippaux. Elle implique le remplacement complet d'un ou plusieurs gènes d'une souche virale par des gènes équivalents provenant d'une autre souche. Ce phénomène de réassortiment génétique peut mener à l'émergence de nouveaux sous-types viraux et est souvent à l'origine de pandémies grippales, comme la grippe asiatique en 1957 et la grippe de Hong Kong en 1968 (Laver and Garman, 2002). Le virus de la grippe asiatique provient d'un réassortiment des gènes PB1, HA et NA de la souche aviaire A (H2N2) avec les cinq autres gènes d'un virus grippal humain saisonnier A (H1N1). De même, le virus de la grippe de Hong Kong est composé des gènes HA et PB1 d'un virus aviaire A (H3) et des six autres gènes d'un virus grippal humain circulant A (H2N2). Ces réassortiments génétiques ont conduit à l'apparition des sous-types H2N2 et H3N2, respectivement (Russell and Webster, 2005 ; Kawaoka *et al.*, 1989). L'analyse phylogénétique des huit segments génomiques des virus humains A (H2N2) isolés entre 1957 et 1968, ainsi que des virus humains A (H3N2) isolés entre 1968 et 1972, révèle que le sous-type A (H2N2) a continué de circuler après 1968. L'apparition des virus A (H3N2) chez l'homme est liée à plusieurs réassortiments, contribuant ainsi à leur diversité génétique (Lindstrom *et al.*, 2004). Depuis 1977, les souches de grippe circulant dans la population mondiale appartiennent principalement aux sous-types A (H1N1), qui a réapparu lors de la "grippe russe", et A (H3N2). Cette coexistence crée un environnement favorable aux réassortiments génétiques lorsqu'une infection simultanée par ces deux virus se produit. En 1983, un premier et unique cas d'infection par un virus réassorti A (H1N2) a été identifié à partir d'un prélèvement pharyngé chez un patient infecté simultanément par les virus A (H1N1) et A (H3N2).

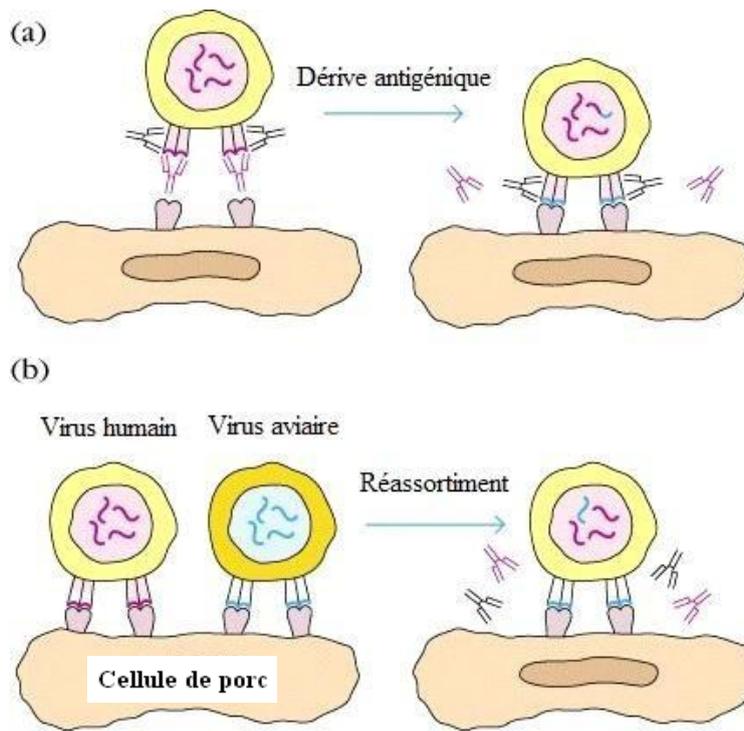


Figure 8 : Évolution du virus *Influenza* (Ricaniello, 2008)

- **Dérive antigénique**

À la suite de mutations ponctuelles sur la protéine HA, les anticorps deviennent inefficaces pour neutraliser le virus, permettant ainsi à la nouvelle souche mutée d'infecter à nouveau la cellule.

- **Réassortiment**

Lorsqu'une cellule de porc est simultanément infectée par un virus humain et un virus aviaire, cela peut donner lieu à une nouvelle souche hybride contre laquelle l'homme ne dispose d'aucune immunité préexistante (Ricaniello, 2008).

Les mutations, comprenant substitutions, délétions et insertions, sont des mécanismes générant des variations au sein des virus *Influenza*. L'absence de mécanisme de correction par les ARN polymérases augmente le taux d'erreurs à environ une erreur pour 10.000 bases. Chaque cycle de réplication produit une population mixte de variants, et bien que la plupart ne soient pas viables, certains peuvent acquérir des mutations avantageuses qui, sous certaines conditions sélectives, deviennent dominantes.

Chaque gène peut évoluer différemment en raison de diverses pressions sélectives et contraintes évolutives. Les gènes codant pour les protéines de surface, telles que HA et NA, subissent de fortes pressions sélectives de la part des anticorps neutralisants du système immunitaire de l'hôte,

ce qui les pousse à évoluer rapidement. Ils sont souvent remplacés par des événements de réassortiment, leur permettant ainsi d'échapper temporairement au système immunitaire de l'hôte. En revanche, les gènes codant pour des protéines internes ne subissent pas la pression du système immunitaire mais évoluent pour s'adapter à l'hôte.

3. Épidémiologie

3.1. Répartition géographique de la maladie

Deux importantes épidémies d'IAHP se sont produites en 2006 et 2016, avec une période de stabilité entre ces deux pics pendant laquelle des épidémies ou des épidémies moins importantes ont eu lieu (Awada *et al.*, 2018). Plusieurs revues exhaustives des diverses épidémies de l'IA ont déjà été publiées (Alexander and Brown, 2009 ; Lycett *et al.*, 2019 ; Swayne, 2008b), panzooties à IAHP de sous-type H5N1 de 1996-2009

Le premier virus de l'IAHP, A/goose/Guangdong/1/1996 (H5N1), a été identifié sur une oie dans la province de Guangdong en Chine en 1996 (Wan, 2012). Ce virus semblait être largement répandu chez les canards domestiques (Sims *et al.*, 2005). En 1997, ce sous-type viral a fait des ravages à Hong Kong, où une surveillance des marchés avicoles a été instaurée. Cette surveillance a révélé une circulation étendue du virus parmi les volailles domestiques. Face au risque de transmission à l'homme représenté par cette souche, toutes les volailles de Hong Kong ont été abattues pendant l'hiver 1997-1998 (Shortridge *et al.*, 1998). Cependant, des souches de virus IAHP H5N1 sont réapparues en 2001, entraînant l'abattage de près d'un million d'oiseaux en 2002 (Sims *et al.*, 2003).

Entre décembre 2003 et février 2004, huit pays d'Asie de l'Est et du Sud-est ont signalé des foyers d'IAHP du sous-type H5N1 (Alexander and Brown, 2009). Malgré les mesures de contrôle apparemment efficaces mises en place, une deuxième vague a émergé à partir de juillet 2004. Bien que le virus ait touché tous les secteurs de production avicole, les élevages en plein air de canards domestiques, les volailles villageoises, les marchés de volailles vivantes et les coqs de combat semblent jouer un rôle particulièrement important dans la propagation virale (Martin *et al.*, 2006 ; Sims *et al.*, 2005 ; Songserm *et al.*, 2006). En 2005, le rôle potentiel des oiseaux sauvages aquatiques dans la propagation virale a été renforcé par la découverte de la

présence du virus chez des oiseaux aquatiques prélevés autour du lac Qinghai, à l'ouest de la Chine (Liu *et al.*, 2005).

À l'été 2005, une épizootie d'IAHP du sous-type H5N1, génétiquement similaire à ceux isolés au lac Qinghai, a frappé des élevages de volaille en Russie (Alexander and Brown, 2009). Ce même virus a par la suite été détecté dans d'autres pays d'Asie de l'Ouest et d'Europe de l'Est. En 2006, l'épidémie H5N1 a touché environ cinquante pays en Asie, en Europe et en Afrique (FAO,2020) (Figure 9). Au début de 2006, plusieurs oiseaux sauvages ont été identifiés comme porteurs du virus dans divers pays d'Asie de l'Ouest et d'Europe. La plupart étaient des oiseaux aquatiques, principalement des cygnes tuberculés (*Cygnusolor*).

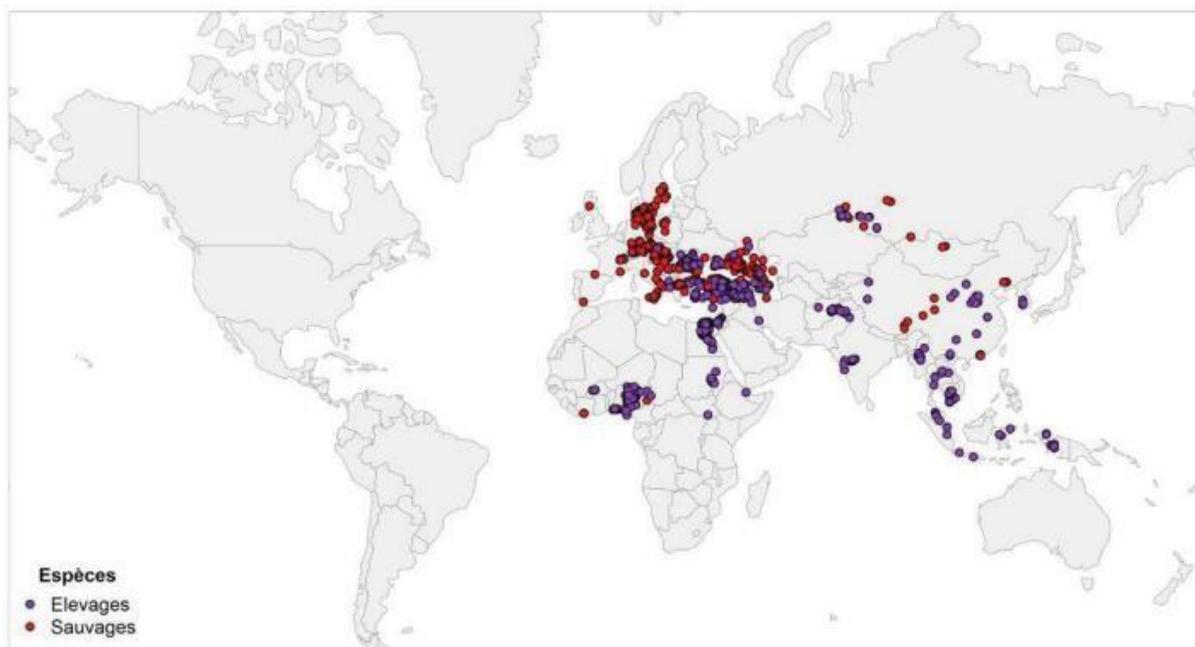


Figure 9 : Distribution mondiale des foyers domestiques d'influenza aviaire hautement pathogène de sous-type H5N1 en 2006 (données FAO, 2020)

Pendant l'année 2008, des foyers de virus H5N1 ont été signalés dans au moins 24 pays en Europe, au Moyen-Orient, en Asie et en Afrique. Des infections chez les oiseaux sauvages ont été observées en Chine, à Hong Kong et au Royaume-Uni (FAO, 2020). Bien que cette infection ait été éradiquée dans certains pays grâce à des mesures de surveillance, de biosécurité et d'abattage, les virus de cette souche sont devenus endémiques dans de nombreux pays, tels que l'Égypte, le Nigeria, la Chine, le Vietnam, le Népal, le Cambodge, l'Indonésie et le Bangladesh (FAO, 2020).

Panzooties IAHP de sous-type H5N8 de 2014-2020

➤ a. Épisode de 2014-2016

À la fin de 2014 et au début de 2015, de nombreux foyers H5N8 ont été observés dans les élevages domestiques et chez la faune sauvage en Asie, en Europe et en Amérique du Nord (The global consortium for H5N8 and related influenza viruses, 2016). En Europe, 13 foyers domestiques associés à H5N8 ont été signalés dans plusieurs pays, dont l'Allemagne, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, l'Italie et la Hongrie (FAO, 2020). L'analyse des voies de migration des oiseaux aquatiques sauvages et la phylogéographie des virus IAHP indiquent que ces virus ont été transportés par des oiseaux migrateurs Anseriformes en provenance d'Asie de l'Est, qui ont migré jusqu'en Europe par la voie Atlantique ou jusqu'en Amérique du Nord par la voie du Pacifique, en traversant le détroit de Béring (Lee *et al.*, 2015 ; The Global Consortium for H5N8 and Related *Influenza* Viruses, 2016) (Figure 10).



Figure 10 : Foyers domestiques (élevages), foyers d'avifaune sauvage captive (captifs) et cas dans l'avifaune sauvage (sauvages) liés à des virus IAHP H5N8 de septembre 2014 à mars 2016 (données FAO, réalisation VSI)

En Amérique du Nord, le virus H5N8 s'est mélangé avec des virus IAHP américains, donnant naissance à un nouveau virus, H5N2, qui s'est rapidement propagé dans les élevages

commerciaux aux États-Unis entre janvier et juin 2015 (Bevins *et al.*, 2016 ; Lee *et al.*, 2018). Environ 50 millions d'oiseaux ont été touchés par l'infection ou les mesures de contrôle (Ramos *et al.*, 2017). Ces mesures de contrôle se sont avérées efficaces, car aucun foyer domestique ni cas dans la faune sauvage n'ont été détectés après l'automne 2015.

➤ **b. Épisode de 2016-2018**

En mai 2016, lors de la surveillance des oiseaux sauvages au lac Ubsu-Nur, en République de Touva (Russie, près de la frontière avec la Mongolie), une souche de virus H5N8 appartenant à la lignée asiatique H5N1 Gs/GD/96 clade 2.3.4.4 a été identifiée (Chen *et al.*, 2019). Cette nouvelle souche n'est pas directement liée à la lignée H5N8 qui a circulé en Europe en 2015- 2016. À partir de novembre 2016, avec les migrations hivernales, ce virus a été détecté en Inde, au Moyen-Orient et en Europe. Pendant cette période, les premiers foyers ont été signalés en Afrique, d'abord en Afrique du Nord puis en Afrique de l'Ouest (Sims *et al.*, 2017) (Figure 11).

En Europe, entre la première détection du virus en juin 2016 et août 2017, plus de 2.000 foyers ont été signalés dans 30 pays européens : 55% étaient des foyers domestiques et 45% des cas concernaient la faune sauvage (Napp *et al.*, 2018). Parmi les foyers domestiques, 420 ont été signalés en France et 239 en Hongrie, ce qui en fait les deux pays les plus touchés par cette épizootie. Dans les deux cas, les élevages de canards représentaient la majorité des foyers (90% en France, 61% en Hongrie) (Napp *et al.*, 2018). En ce qui concerne les cas dans la faune sauvage, l'Allemagne a été le pays le plus touché (194 foyers), suivi de la Roumanie (90 foyers) et la Suède (87 foyers). De nombreuses espèces ont été infectées (Napp *et al.*, 2018). Les cygnes tuberculés (*Cygnusolor*), les cygnes chanteurs (*Cygnuscygnus*) et d'autres espèces de cygnes ont été les plus fréquemment touchés (376 cas). Les canards colverts (*Anasplatyrhynchos*) et les fuligules morillons (*Aythyafuligula*) figuraient également parmi les espèces fréquemment infectées (149 cas).

Des réassortiments ont eu lieu entre cette nouvelle souche H5N8 et des souches d'IAFP circulant en Europe. Ces réassortiments ont conduit à la génération et à la transmission de plusieurs virus H5Nx, y compris des virus H5N5 (Lycett *et al.*, 2019). Ces souches H5Nx ont provoqué de nombreux foyers domestiques et cas sauvages en Allemagne (Globig *et al.*, 2018). Entre la fin de 2017 et le début de 2018, un nouveau réassortant H5N6, issu de la souche H5N8 de 2016-2017

(différent de la souche H5N6 asiatique), a été identifié au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et en Allemagne. Cette souche a encore été détectée aux Pays-Bas et en Allemagne à l'automne 2018.

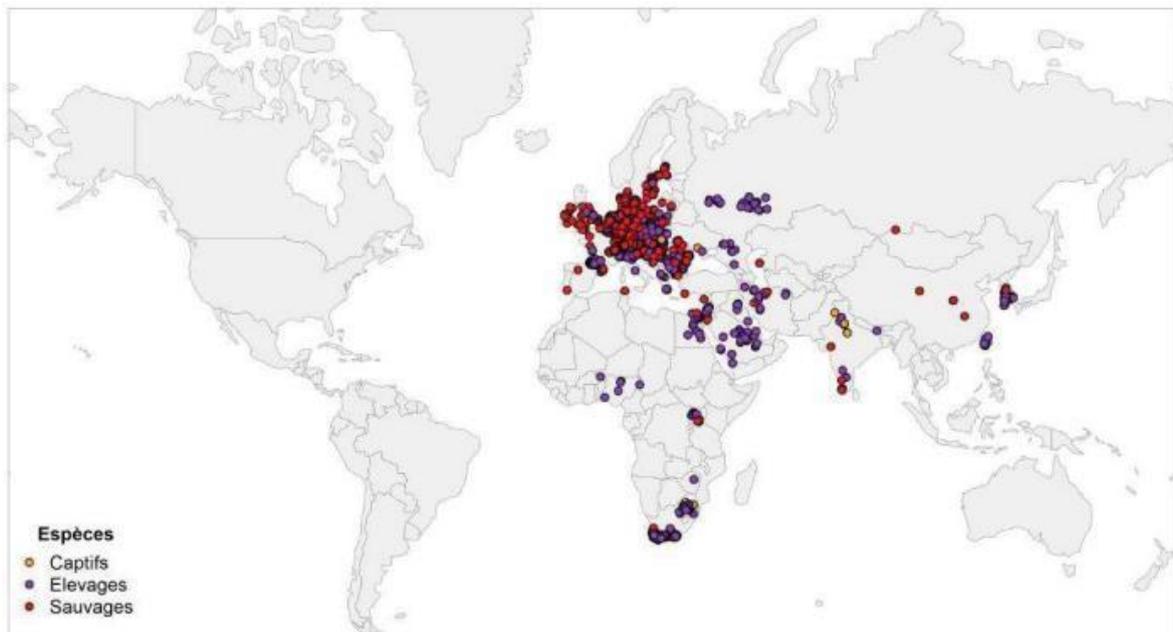


Figure 11 : Foyers domestiques (élevages), foyers d’avifaune sauvage captive (captifs) et cas dans l’avifaune sauvage (sauvages) liés à des virus H5N8 de mai 2016 à juillet 2018 (données FAO, réalisation VSI).

En Afrique, il est probable que l'introduction des virus H5N8 soit associée aux migrations d'oiseaux européens hivernant sur le continent (Khomenko *et al.*, 2018). Une forte mortalité chez ces oiseaux sauvages a été détectée dans un site de conservation en Tunisie dès novembre 2016. En parallèle, des infections aux virus H5N8 ont été signalées chez des oiseaux de basse-cour en novembre 2016 au Nigeria et en décembre 2016 au Niger. À partir de cette première incursion des virus à la fin de 2016 en Afrique du Nord, l'infection s'est propagée sur le continent en suivant les voies de migration. Initialement, un grand nombre de cas de faune sauvage et de foyers domestiques ont été observés autour du lac Victoria (Ouganda) et du lac Albert (République démocratique du Congo) de mi-décembre 2016 à février 2017 (Khomenko *et al.*, 2018). Ensuite, en mai 2017, le premier foyer domestique a été détecté au Zimbabwe, à proximité d'une zone humide, et l'Afrique du Sud a été touchée à partir de juin 2017. Une introduction par la faune sauvage est fortement suspectée pour ces foyers sud-africains (Abolnik *et al.*, 2019).

Bien que l'introduction du virus dans ces pays soit probablement due aux oiseaux migrateurs, la diffusion intense à l'échelle locale et le nombre d'élevages touchés sont nettement associés au mode de production de volaille, sans lien avec les oiseaux sauvages (Adlhoch *et al.*, 2020a ; Brown *et al.*, 2017 ; Guinat *et al.*, 2019a). La morbidité et la mortalité observées pour la souche H5N8 de 2016-17 étaient beaucoup plus élevées que celles observées pour la souche H5N8 de 2014-15, surtout chez les canards (Napp *et al.*, 2018). Ces virus H5N8 du clade 2.3.4.4.b ne semblent pas être transmissibles à l'homme (Lee *et al.*, 2017 ; Valley-Omar *et al.*, 2020 ; Yamaji *et al.*, 2020).

➤ c. Épisode de 2018-2019

Entre octobre 2018 et janvier 2019, quelques foyers ont été signalés en Europe, en Afrique et au Moyen-Orient (figure 12). En Europe, ces foyers ont principalement touché la Bulgarie. Par ailleurs, les virus H5N6 qui sont apparus en Europe fin 2017 à partir de virus H5N8 continuent de circuler dans la faune sauvage européenne pendant cette période (Adlhoch *et al.*, 2020b).



Figure 12 : Foyers domestiques et cas dans l'avifaune sauvage liés à des virus H5N8 de septembre 2018 à août 2019 (données FAO, réalisation VSI)

Autres virus IAHP d'importance dans le monde

❖ H5Nx en France

En 2015-2016, le Sud-ouest de la France a été affecté par plusieurs foyers d'IAHP impliquant différents sous-types : H5N1, H5N2 et H5N9. Ces foyers ont principalement touché des élevages de canards, mais également des élevages de poulets et de pintades (Briand *et al.*, 2017). Ces virus sont des réassortants issus de virus IAHP circulant silencieusement dans les élevages français et associés à la lignée eurasiennne. Ils ne sont pas liés aux virus H5 du clade 2.3.4.4 (Briand *et al.*, 2018).

❖ H5N6 en Asie

En 2014, deux réassortants différents de H5N6 ont été identifiés dans les provinces du Sichuan et de Jiangxi en Chine. Ces deux virus se sont répandus parmi les populations d'oiseaux domestiques et sauvages (Bi *et al.*, 2016 ; Yang *et al.*, 2017). Ce sous-type s'est ensuite propagé dans plusieurs pays du Sud et de l'Est de l'Asie (Lycett *et al.*, 2019) et fait l'objet d'une surveillance particulière en Asie en raison de cas humains signalés (Adlhoch *et al.*, 2019).

➤ d. Épisode de 2019-2020

Entre novembre 2019 et mai 2020, des virus H5N8 ont persisté à circuler dans le monde, principalement en Europe, où ils ont entraîné environ 300 foyers domestiques ou cas dans la faune sauvage (figures 13 et 14). Selon les analyses phylogénétiques, ces nouveaux virus H5N8 seraient le résultat d'un réassortiment entre des virus H5N8 d'Afrique et des virus IAHP d'Eurasie (Adlhoch *et al.*, 2020b). Une analyse génétique des virus H5N2 et H5N8 présents en Bulgarie indique qu'il s'agit de virus H5N8 associés à ceux qui ont circulé lors de l'épisode précédent (2018-2019). En dehors de l'Europe, seul un foyer en Arabie Saoudite et un en Afrique du Sud ont été signalés.

À la fin de l'année 2020, il y a eu une augmentation significative des foyers et des cas de virus de sous-types H5N8 chez la faune sauvage en Asie et en Europe (figures 15 et 16). De plus, l'Asie a également signalé plusieurs autres sous-types de virus H5, notamment H5N1, H5N5 et H5N6.



Figure 13 : Foyers domestiques liés à des virus IAHP de novembre 2019 à juillet 2020 (données FAO, réalisation VSI)



Figure 14 : Cas faune sauvage liés à des virus IAHP de novembre 2019 à juillet 2020 (données FAO, réalisation VSI)



Figure 15 : Foyers domestiques liés à des virus IAHP d’août 2020 à décembre 2020 (données FAO, réalisation VSI)



Figure 16 : Cas faune sauvage liés à des virus IAHP d’août 2020 à décembre 2020 (données FAO, réalisation VSI)

3.2. Principaux épisodes épidémiques

Une pandémie d'influenza peut survenir de deux manières : soit par un réassortiment génétique entre une souche humaine et une autre provenant d'un animal (porc ou oiseau), créant ainsi un nouveau virus, soit par une transmission directe de l'animal à l'homme après adaptation de la souche animale (Belshe, 2005) (figure 17). Les réassortiments associés à des pandémies partagent certaines caractéristiques communes : ils se manifestent de manière soudaine, ont généralement pour point d'origine la Chine (à l'exception de celle de 2009 qui a débuté au Mexique), diffèrent des souches en circulation chez l'homme et sont jusqu'à présent limités aux sous-types H1, H2 et H3 (Feilds, 2007).

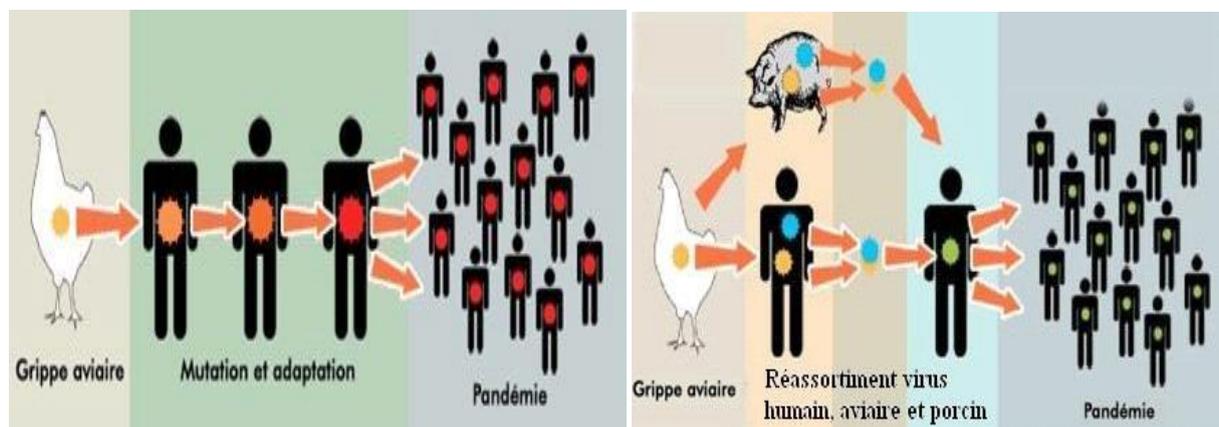


Figure 17 : Différents mécanismes à l'origine des différentes pandémies (Belshe, 2005)

- Transmission directe de l'animal à l'homme. Un virus aviaire mute et s'adapte pour se transmettre directement à l'homme.
- Réassortiment : Un virus de souche aviaire et un virus d'une autre espèce animale (porc, humain) infecte un porc (hôte d'un brassage génétique). La nouvelle particule virale créée peut infecter l'homme.

3.2.1. Grippe espagnole en 1918-1919 (A/H1N1)

La pandémie de grippe espagnole causée par le virus A/H1N1 a entraîné plus de 40 millions de décès à travers le monde (Palese, 2004). La moitié des victimes avaient entre 20 et 40 ans et la maladie les emportait rapidement, souvent en 2 à 3 jours. Les personnes atteintes présentaient des symptômes hémorragiques (Shors, 2013). L'absence de traitements antiviraux et d'antibiotiques, ainsi que les complications dues à des surinfections bactériennes aboutissant à des pneumonies, contribuent à expliquer ce bilan mortel élevé. Cette souche avait un taux d'infectivité exceptionnel, exposant 50% de la population mondiale au virus (Patterson and Pyle, 1991). Taubenberger *et al* (1918) ont réussi à reconstituer le virus en utilisant des techniques de génétique inverse sur des tissus pulmonaires conservés au froid et fixés dans la formaline. L'analyse du génome viral a révélé qu'il s'agissait d'un virus d'origine aviaire qui s'était adapté à l'homme, facilitant ainsi sa transmission (Taubenberger *et al.*, 2005) (figure 18).

3.2.2. Grippe asiatique en 1957-1958 (A/H2N2)

La grippe asiatique A/H2N2 a été responsable de plus d'un million de décès (Lipatov *et al.*, 2004). Ce nouveau virus est issu du réassortiment entre un virus aviaire A/H2N2 et un virus humain A/H1N1, survenu soit chez l'homme soit chez le porc. Le virus résultant se compose de trois segments du virus aviaire (HA, NA et PB1) et de cinq segments du virus humain (Feilds, 2007) (figure 18). La détection de ce virus et sa multiplication dans des œufs embryonnés ont facilité l'isolement de la souche et la production d'un vaccin. Le virus a été identifié en février 1957, et un vaccin a été rapidement développé et disponible dès août 1957. Ce développement rapide a permis de limiter la propagation du virus dans l'hémisphère nord durant la saison hivernale, réduisant ainsi la mortalité liée à cette pandémie (Shors, 2013).

3.2.3. Grippe de Hong Kong en 1968-1969 (A/H3N2)

La grippe de Hong Kong A/H3N2 a causé approximativement 1 million de décès. Ce virus provient du réassortiment entre le virus A/H2N2 et un nouveau virus aviaire qui a transmis ses gènes H3 et PB1 (figure 18). Aujourd'hui, les descendants de ce virus A/H3N2 sont à l'origine de la majorité des cas d'infection grippale chez l'homme.

3.2.4. Grippe porcine en 2009 (A/H1N1)

En avril 2009, le Mexique a été le théâtre de l'émergence de la première pandémie du 21^{ème} siècle. Dès août 2009, cette pandémie avait entraîné plus de 600.000 infections confirmées en laboratoire et près de 18.000 décès, bien que ce nombre soit probablement sous-estimé (OMSA, 2010). Entre le 16 avril 2009 et le 11 mai 2010, le Québec a enregistré 13.566 cas confirmés, avec 3.064 hospitalisations, dont 466 en soins intensifs, et 109 décès. Au Canada, on a dénombré 428 décès (Glimour, 2010). La majorité des personnes infectées, soit 75%, étaient âgées de moins de 30 ans, le groupe des 10-19 ans étant le plus touché. Seulement 3% des cas concernaient des individus de plus de 65 ans. Les personnes nées avant 1957 possédaient des anticorps à réactivité croisée suite à une exposition antérieure à une souche saisonnière A/H1N1 (Shors, 2013). Parmi les décès, 69% concernaient la tranche d'âge de 25 à 64 ans, et 16% des patients hospitalisés ont succombé à la maladie (Mashonganyika, 2009). Le virus était capable de se lier aux récepteurs $\alpha 2,3$ dans le tractus respiratoire inférieur, provoquant des symptômes pulmonaires sévères (Childs *et al.*, 2009). En plus des symptômes grippaux habituels tels que la fièvre, les douleurs musculaires et la congestion nasale, 25% des patients ont souffert de problèmes gastro-intestinaux, comme des nausées et de la diarrhée (Ong *et al.*, 2009).

Le virus pandémique A/H1N1 résulte du réassortiment entre des souches virales humaines, aviaires et porcines. Initialement, le virus porcin nord-américain A/H3N2 a émergé à la suite du réassortiment entre un virus humain A/H3N2, un virus porcin A/H1N1 et un virus aviaire. Ce triple réassortant a ensuite fusionné avec un virus porcin A/H1N1, et cette nouvelle combinaison s'est finalement recombinaisonnée avec un virus porcin eurasiens pour former la nouvelle souche pandémique (Nava *et al.*, 2009) (figure 18). Cette souche possède les segments HA, NP et NS d'un virus porcin nord-américain, les segments NA et M d'un virus porcin eurasiens, ainsi que les segments PA et PB2 d'un virus aviaire nord-américain et PB1 d'un virus humain A/H3N2 de 1993.

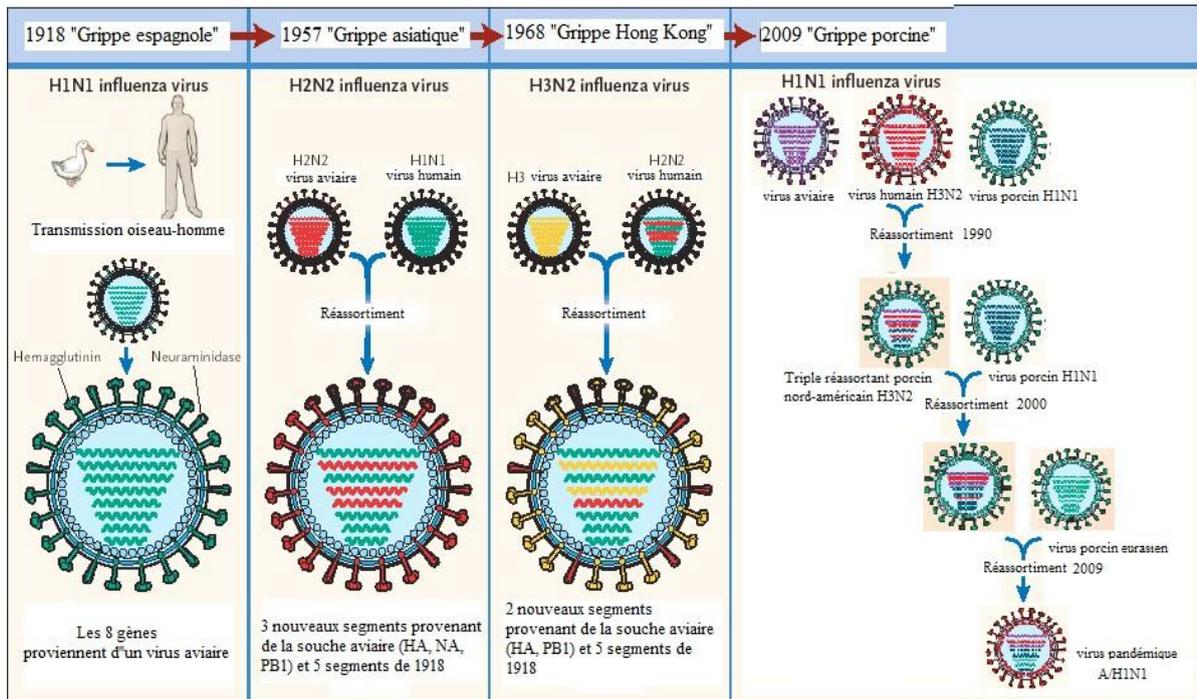


Figure 18 : Génétique des différentes pandémies (Belshe, 2005)

En 1918, un virus aviaire s'est adapté pour infecter l'homme. En 1957, 1968 et 2009, des réassortiments entre des souches virales de différentes espèces ont eu lieu (Belshe, 2005 ; Trifonov *et al.*, 2009).

3.3. Hôtes naturels et réservoirs du virus

Les virus *Influenza A* et B sont présents dans le monde entier. Contrairement à la grippe B, qui est exclusivement humaine, la grippe A est une anthroponose, dont le réservoir naturel est constitué par les oiseaux aquatiques, en particulier les canards et les oies. Chez ces espèces, principalement migratoires, l'infection est généralement digestive et asymptomatique. La transmission se fait par voie oro-fécale, le virus pouvant survivre pendant de longues périodes dans les eaux douces, favorisant ainsi sa dissémination parmi les oiseaux migrateurs. Les lacs et étangs situés aux points de convergence des migrations aviaires constituent des zones d'échanges importantes pour les virus de différents sous-types entre des espèces provenant de régions éloignées. Presque tous les sous-types viraux connus (18 sous-types HA et 11 NA) sont présents chez les oiseaux aquatiques sauvages. En général, les virus grippaux ont une spécificité d'hôte étroite, se limitant à une ou quelques espèces. Ainsi, les virus *Influenza* du réservoir aviaire ont

généralement peu de capacité à infecter les humains. Cependant, des événements de franchissement de la barrière d'espèces se produisent régulièrement, favorisés par la grande variabilité des virus *Influenza* (Welti, 2018).

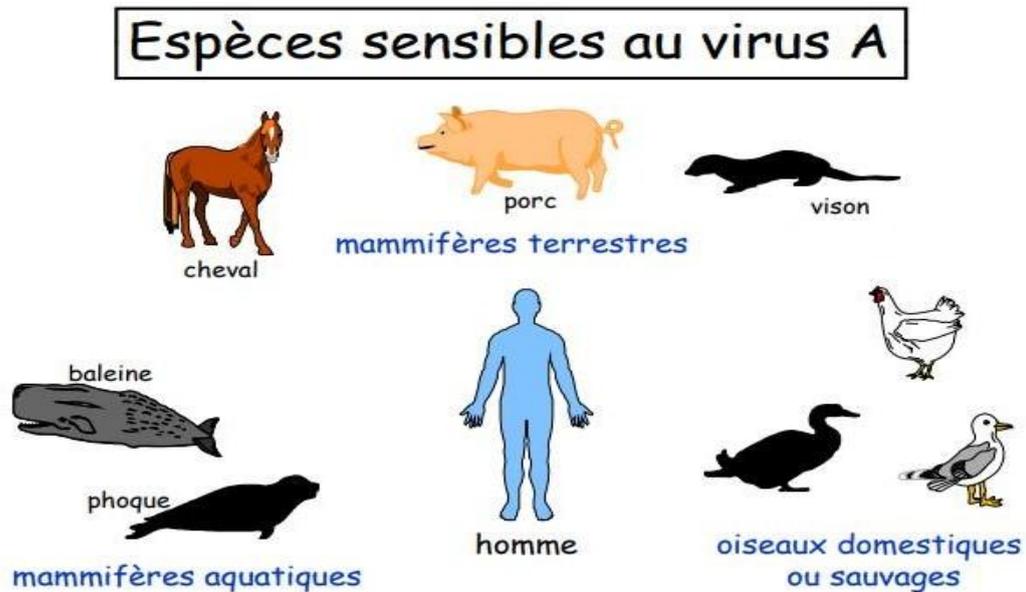


Figure 19 : Hôtes naturels et réservoirs du virus (Welti, 2018)

3.4. Modes de transmission

3.4.1. Voies de transmission intra-espèces

3.4.1.1. Entre animaux (oiseaux et mammifères)

La transmission directe est efficace pour propager l'infection entre les oiseaux, mais elle peut également atteindre d'autres espèces animales. Depuis au moins 1995, on sait que les fientes des oiseaux sont probablement la principale source de contamination, contenant jusqu'à 10^7 particules virales infectieuses par gramme (Alexander, 1995). Les oiseaux infectés libèrent principalement le virus à travers leurs fientes, mais également dans les phases avancées de la maladie, par d'autres excréments comme la salive et les sécrétions nasales (Kuiken, 2004).

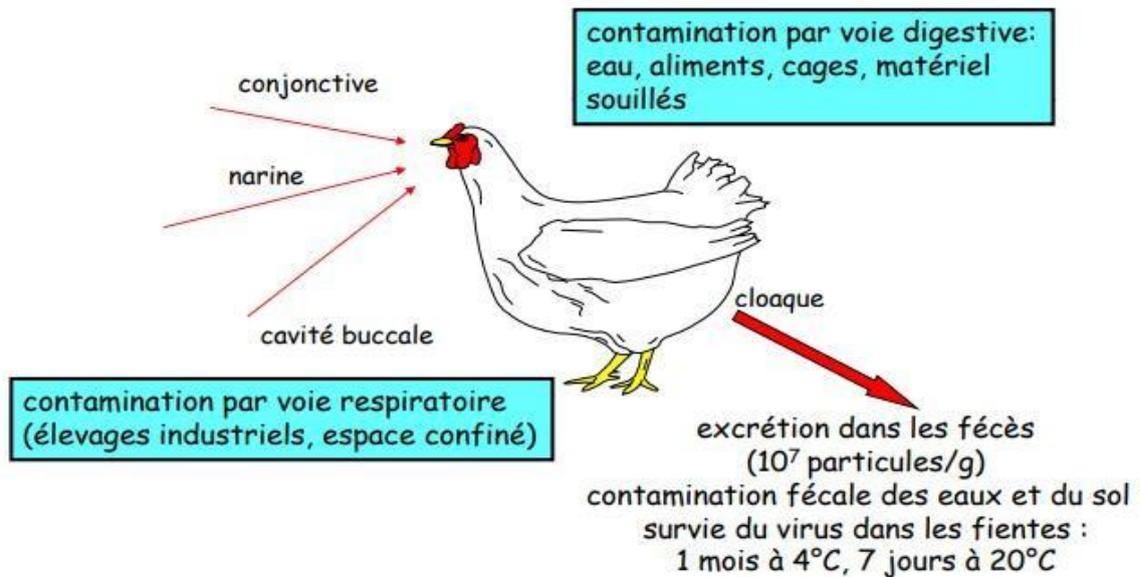


Figure 20 : mode de transmission du virus d'*Influenza* aviaire (Kuiken, 2004).

Les félidés peuvent être infectés par la consommation de volaille crue. Il est probable que la transmission entre félins se produise par l'ingestion ou l'inhalation de sécrétions pharyngées, ou de particules lorsqu'ils se lèchent les pattes, ou encore par inhalation du virus ou ingestion de sécrétions gastro-intestinales lorsqu'ils partagent ou disputent leur nourriture. La transmission par voie salivaire est très probable (Alexander, 1995).

D'autres oiseaux peuvent contracter le virus par un contact direct avec ces excréments ou lorsqu'ils entrent en contact avec des surfaces contaminées par ces matériaux (fientes, salive, sécrétions nasales). Les oiseaux migrateurs sont souvent des vecteurs potentiels du virus H5N1, ce qui explique la propagation dans différentes régions du monde. Les épidémies passées de grippe aviaire ont souvent commencé dans des régions densément peuplées d'Asie de l'Est et du Sud-est, où les conditions de proximité favorisent la mutation du virus en une forme pouvant infecter plus facilement les humains (Kuiken, 2004).



Figure 21 : Rencontre en eaux usées de porcs, poulets et chiens à Madagascar (CIRAD, 2005)

3.4.1.2. Inter-humaine

Actuellement, l'infection inter-humaine du virus H5N1 reste un événement rare (Boston 2005).

3.4.2. Voies de transmission inter-espèces

3.4.2.1. Transmission du virus des mammifères à l'homme

Bien que les virus de la grippe A soient principalement des virus aviaires, ils peuvent également infecter plusieurs espèces de mammifères, y compris des espèces terrestres telles que le cheval et le porc, ainsi que des espèces marines comme les baleines et les dauphins parmi les Cétacés, et les phoques parmi les Pinnipèdes (Scholtissek, 1994 ; Webster, 1995). Actuellement, trois principaux sous-types de virus circulent chez les porcs dans le monde : H1N1, H3N2 et H1N2. Ces virus circulent dans la population porcine de manière autonome par rapport aux autres espèces animales et sont entretenus chez ces animaux (Reid, 1999 ; Schultz, 1991 ; Taubenberger, 1997). Le porc est ainsi considéré comme le réservoir potentiel où les réassortiments entre les virus d'origine humaine et animale peuvent se produire. En plus des préoccupations concernant la transmission des virus aviaires à l'homme, il est important d'examiner de manière similaire les virus de la grippe pouvant être transmis à l'homme par contact avec des porcs. En effet, ces virus, en raison de la possibilité de réassortiment génétique entre les virus aviaires et porcins, pourraient présenter un risque accru d'adaptation à l'homme par rapport aux virus strictement aviaires. Bien qu'il y ait une circulation de virus grippaux dans

la population équine, aucun cas de transmission de virus de type A du cheval à homme n'a été documenté jusqu'à présent (Guo, 1992).

3.4.2.2. Transmission du virus des oiseaux à l'homme

Contrairement au porc, qui peut être naturellement infecté par des virus aviaires (Scholtissék, 1983), la transmission des virus aviaires à l'homme, entraînant un syndrome grippal, a rarement été démontrée, avec l'exemple le plus marquant de celui de la "Grippe du poulet" survenue à Hong Kong en 1997, qui heureusement n'a pas débouché sur une pandémie. Mis à part les pandémies du 20ème siècle, il existe seulement quelques rares exemples documentés de transmission aviaire à humain (Gourreau, 1980).

Ce virus est resté peu contagieux pour les humains, mais la promiscuité des humains avec les poulets vivants, les porcs et d'autres animaux dans certaines fermes ou marchés, continue à favoriser les échanges de matériel génétiques entre le virus H5N1 et d'autres souches virales, affectant facilement les humaines ou les porcs. Le chat domestique et le chien pourraient être des vecteurs possibles d'infection aux souches H5N1 de la grippe aviaire (Kuiken, 2004).



Figure 22 : Photosen Chine montrant la promiscuité entre les hommes et la volaille (Osterhaus, 2004)

La promiscuité dans la vie quotidienne en Asie entre les hommes et les animaux permet une transmission facilitée des souches aviaires à l'homme (Osterhaus, 2004)

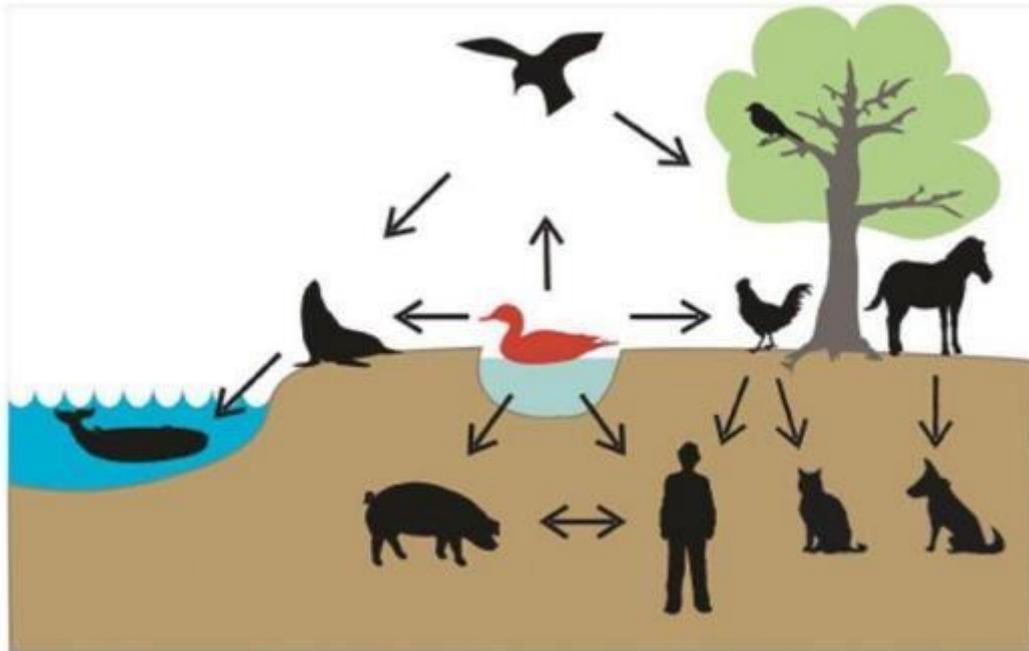


Figure 23 : Schématisation de la transmission de virus *Influenza A* des oiseaux sauvages aquatiques aux humains, porcs, mammifères marins et volailles (Knipe and Howley, 2007).

La transmission est aussi observée entre les porcs et les humains et de la volaille aux humains ou aux chats. Les virus *Influenza* équins peuvent aussi être transmis aux chiens (Knipe and Howley, 2007).

3.4.3. Transmission entre les élevages

La transmission entre élevages peut se faire selon trois modalités (Swayne, 2008a) :

- Par le biais d'oiseaux vivants infectés : En l'absence de dépistage des oiseaux et de détection de l'infection, l'introduction d'oiseaux infectés dans l'élevage aboutit inévitablement à la propagation de l'infection dans tout l'élevage.
- Par le biais de matériel contaminé : Cette voie de transmission concerne les véhicules et le matériel utilisés pour le transport des produits entrant et sortant de l'élevage (nourriture, fumier, œufs, etc.), ainsi que les individus qui travaillent entre les élevages et qui peuvent véhiculer le virus sur leurs chaussures ou leurs vêtements.
- Par le biais de l'environnement contaminé : Cette modalité de transmission comprend la transmission aéroportée (Zhao *et al.*, 2019), la transmission par l'eau (Brown *et al.*, 2007), ainsi que par d'autres vecteurs mécaniques tels que les rongeurs (Velkers *et al.*, 2017).

3.5. Rôle des oiseaux sauvages

Le tout premier isolement d'un virus de l'influenza aviaire à partir d'un oiseau sauvage a été réalisé sur une sterne commune (*Sterna hirundo*) en Afrique du Sud en 1961 (Becker, 1966). Pendant un certain temps, cette souche de H5N3 hautement pathogène était le seul virus de l'influenza aviaire isolé chez les oiseaux sauvages, jusqu'à ce que des souches asiatiques H5N1 soient détectées (Stallknecht *et al.*, 2008). Depuis lors, de nombreuses études et rapports ont confirmé la présence de virus de l'influenza aviaire sur tous les continents (figure 24).

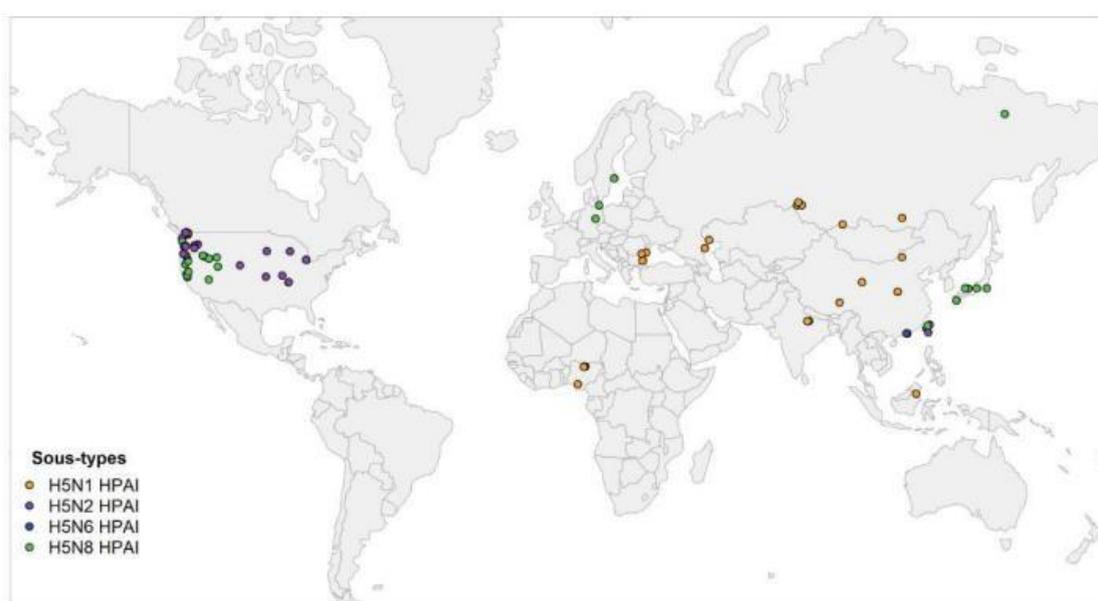


Figure 24 : Répartition des cas d'IAHP dans l'avifaune sauvage à l'échelle mondiale entre septembre 2014 et mars 2016 (données FAO, réalisation VSI)

Les sous-types de virus observés varient d'une espèce à l'autre. Par exemple, les sous-types les plus couramment isolés chez les canards sont H3, H4 et H6, tandis que les sous-types H13 et H16 semblent être associés aux mouettes (Stallknecht *et al.*, 2008). Cependant, sur un plan phylogénétique, une distinction est observée entre les sous-lignées eurasiennes et nord-américaines (Spackman *et al.*, 2005).

Lors de la pandémie H5N1 de 2006, plusieurs ordres d'oiseaux sauvages ont été affectés, notamment les Anseriformes (canards, oies, cygnes), les Charadriiformes (mouettes, goélands), les Ciconiiformes (hérons, aigrettes), les Falconiformes (buses, faucons), les Gruiformes (grues),

les Passeriformes (moineaux, corneilles), les Péléciformes (cormorans, pélicans) et les Strigiformes (chouettes) (Artois *et al.*, 2009). La plupart de ces ordres comprennent des espèces d'oiseaux aquatiques. Les Anseriformes, en particulier, ont enregistré le plus grand nombre de cas, notamment au sein de la famille des anatidés, qui regroupe toutes les espèces de canards (Liu *et al.*, 2005).

L'implication des espèces de la famille des anatidés dans la propagation des virus a été confirmée pour diverses souches de virus de l'influenza aviaire hautement pathogène (Caron *et al.*, 2017 ; De Marco *et al.*, 2003 ; Gaidet *et al.*, 2016 ; Ip *et al.*, 2008). Des virus de l'influenza aviaire hautement pathogène ont également été détectés chez d'autres espèces migratrices, bien que leur lien avec la migration de ces espèces et la dissémination virale reste difficile à établir (Caron *et al.*, 2017). De plus, lors de l'épizootie H5N8 de 2016-2017, une proportion importante des espèces infectées en Europe étaient des anatidés (30 sur 78 au total) (Plateforme ESA, 2017). Les laridés semblent également être une famille d'espèces réservoirs pour les virus de l'influenza aviaire (Arnal *et al.*, 2015).

La prévalence de l'infection chez les anatidés migrants varie au fil du temps selon leur cycle de migration (Stallknecht *et al.*, 2008). En effet, le cycle de migration des anatidés dans les zones tempérées et boréales de l'hémisphère nord se compose de différentes phases (Anses, 2017) (figure 25) :

- La nidification : Les déplacements des oiseaux sont restreints car ils demeurent près de leur nid pour prendre soin de leurs petits.
- La mue : Les adultes sont incapables de voler pendant environ dix jours, le temps de renouveler leur plumage. Les femelles muent généralement sur les zones de reproduction, tandis que les mâles le font sur des sites spécifiques. Ils se rassemblent sur de vastes étendues d'eau éloignées des prédateurs. Les migrations descendantes se déroulent de manière distincte entre les mâles, les femelles et les juvéniles.
- La migration descendante des sites où ils muent vers leurs destinations d'hivernage.
- L'hivernage et la formation des couples reproducteurs. Les concentrations d'oiseaux peuvent être extrêmement élevées dans certaines zones d'hivernage.

- La migration remontante : Les couples reproducteurs retournent vers leurs sites de nidification. Les canards juvéniles qui ont atteint leur maturité sexuelle se joignent à ces couples. Ce modèle de migration diffère pour les autres espèces d'oiseaux migrateurs et peut changer en fonction du temps et de l'espace, selon les conditions climatiques.

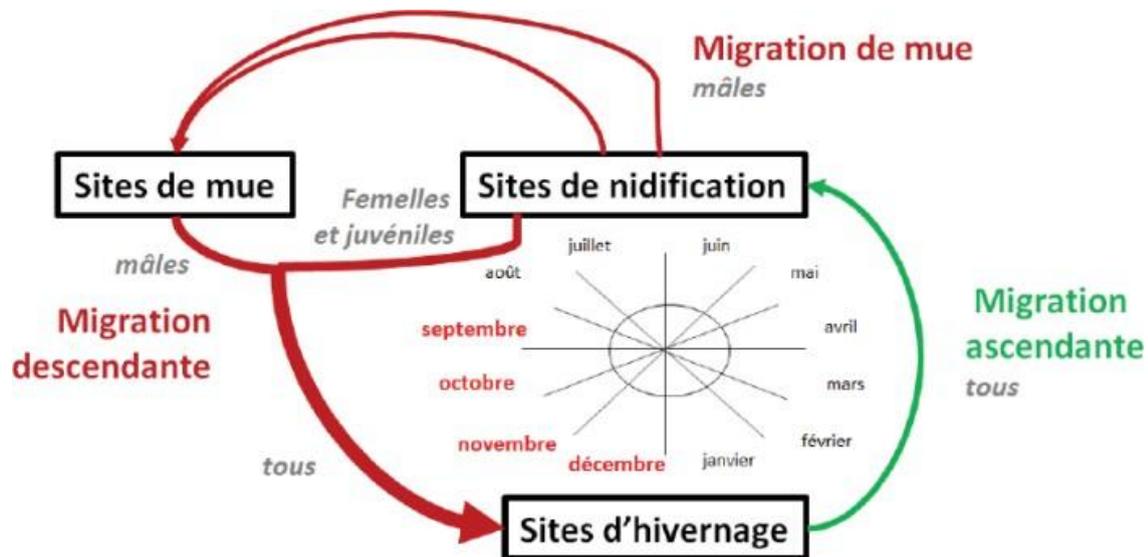


Figure 25 : Schéma du cycle migratoire des anatidés migrateurs dans les zones tempérées et boréales de l'hémisphère nord (Anses, 2017)

Les flèches rouges représentent les déplacements d'oiseaux présentant le plus grand risque d'introduction du virus de l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) en Europe de l'Ouest, tandis que la flèche verte indique les déplacements présentant le moins de risque d'introduction du virus dans la région. Les mois marqués en rouge correspondent à la période temporelle considérée comme la plus à risque d'introduction et de propagation des virus en Europe de l'Ouest, selon les experts.

Plus une flèche est large, plus le nombre d'oiseaux impliqués dans ces déplacements est important. Plusieurs flèches sont utilisées pour représenter les migrations de mue, car les mâles quittent les sites de nidification depuis différents endroits pour se regrouper dans des zones communes. L'Europe de l'Ouest est principalement une zone d'hivernage pour ces espèces, bien que cela puisse varier en fonction des conditions climatiques. Les anatidés migrateurs en Europe

et en Asie partagent les mêmes sites de nidification et de mue en Sibérie, qui sont également des zones de rassemblement où des concentrations élevées d'oiseaux peuvent être observées. Cela les expose ainsi à de nouveaux virus pour lesquels ils ne sont pas immunologiquement préparés (Sharshov *et al.*, 2017 ; The global consortium for H5N8 and related influenza viruses, 2016).

Tout comme pour les oiseaux domestiques, la transmission virale entre les anatidés aquatiques peut se produire par contact direct (via des aérosols contaminés) ou indirect (par le biais de l'environnement). Des recherches ont révélé que les oiseaux appartenant à certaines espèces d'anatidés sauvages excrètent massivement le virus lorsqu'ils sont infectés (Kang *et al.*, 2017 ; van den Brand *et al.*, 2018). Il est intéressant de noter que cette excrétion semble être plus importante pour les virus faiblement pathogènes que pour les virus hautement pathogènes (Hénaux *et al.*, 2011). Des virus ont également été isolés de l'eau de surface des sites de rassemblement des canards sauvages (Brown *et al.*, 2007 ; Chen *et al.*, 2019), ce qui suggère que la transmission des virus par l'eau est possible. De plus, certains virus hautement pathogènes peuvent survivre pendant près d'un an dans les sédiments des lacs à basse température (Nazir *et al.*, 2011). Ces interactions favorisent les réassortiments viraux qui peuvent conduire à l'émergence de nouvelles souches virales. Cela a été particulièrement le cas pour la souche H5N8 qui a causé une pandémie entre 2016 et 2018 (Lycett *et al.*, 2019). Pendant la migration descendante vers les zones de reproduction, les adultes et les juvéniles voyagent ensemble. Étant donné que les juvéniles sont particulièrement réceptifs aux virus de l'influenza aviaire hautement pathogènes en raison de leur statut immunologiquement naïf, ce mélange des âges favorise la diffusion des virus au sein de la population et entraîne de fortes mortalités pendant la migration (van Dijk *et al.*, 2014). Le renouvellement de la population de canards d'une année à l'autre est très élevé, avec environ un tiers de la population qui est remplacé chaque année (Stallknecht *et al.*, 2008).

Lors de la période passée sur les sites de reproduction (ou d'hivernage), bien que les concentrations d'oiseaux puissent être élevées, ceux présents sont généralement ceux qui ont survécu à la migration descendante et sont en grande partie immunisés contre les infections circulant au sein de la population (Anses, 2017). La migration remontante concerne des oiseaux adultes et des juvéniles ayant atteint leur maturité sexuelle, qui ont survécu à la migration descendante et sont donc immunisés contre les virus hautement pathogènes (IAHP) rencontrés

précédemment. Par conséquent, la diffusion virale est généralement moins importante dans cette population. En Amérique du Nord, la prévalence des virus IAHP chez les canards migrateurs dépend également du cycle de migration. Lors du rassemblement des oiseaux avant la migration descendante, la prévalence chez les juvéniles est estimée à environ 30% (Stallknecht *et al.*, 2008). Pendant la migration, la prévalence diminue rapidement et est généralement assez faible dans les sites d'hivernage (Stallknecht *et al.*, 1988). De manière surprenante, une étude récente a révélé que la migration remontante au printemps présente un risque accru en termes de prévalence virale (Humphreys *et al.*, 2020).

Les déplacements migratoires décrits précédemment correspondent principalement à ceux observés chez les anatidés et les limicoles. Les mouvements des oiseaux migrateurs varient considérablement selon les espèces, certaines ne parcourant que de courtes distances, tandis que d'autres parcourent plusieurs milliers de kilomètres (Rappole, 2013). Leurs couloirs migratoires respectifs se chevauchent donc dans le temps et l'espace, à certains endroits et à certaines périodes de l'année, une même zone géographique pouvant servir à la fois de zone d'hivernage pour une espèce et de zone de nidification pour une autre espèce (Gaidet, 2021). Les mouvements migratoires sont donc très complexes, et chaque observation ne peut être attribuée qu'à une espèce spécifique.

La transmission des virus hautement pathogène des oiseaux sauvages aux oiseaux domestiques peut se produire par contact direct, en particulier pour les oiseaux élevés en plein air, ou par contact indirect via un environnement contaminé. Cependant, une récente étude portant sur des élevages de poulets en plein air a suggéré que les contacts directs sont probablement peu fréquents et que la transmission des virus se fait probablement par le biais de l'environnement contaminé (Elbers et Gonzales, 2020). Les virus peuvent néanmoins être introduits dans les élevages par des vecteurs physiques tels que les humains, le matériel ou d'autres animaux à partir d'un environnement contaminé par des oiseaux sauvages (Alexander, 2007). Les élevages de volailles soupçonnés d'être infectés par l'avifaune sont souvent situés dans des zones humides où les oiseaux aquatiques migrateurs sont abondants (The global consortium for H5N8 and related Influenza viruses, 2016). Cette transmission de virus des oiseaux sauvages aux oiseaux domestiques concerne principalement les virus faiblement pathogènes (Alexander, 2007 ; Li *et al.*, 2018). Ces virus sont souvent difficiles à détecter au sein des populations d'oiseaux

domestiques (Singh *et al.*, 2018) et peuvent muter en virus hautement pathogènes au sein de ces populations (Briand *et al.*, 2018 ; Dhingra *et al.*, 2018).

Bien que des virus aient déjà été détectés chez des individus d'espèces non migratrices (Brown *et al.*, 2017), leur rôle dans la diffusion virale est probablement très limité et se restreint certainement à l'échelle locale (Boon *et al.*, 2007 ; Bosco-Lauth *et al.*, 2019 ; Slusher *et al.*, 2014 ; Urig *et al.*, 2017). Certaines de ces espèces sont des oiseaux de proie chasseurs ou charognards qui se sont probablement contaminés en se nourrissant d'oiseaux aquatiques migrateurs infectés (Adlhoch *et al.*, 2020b).

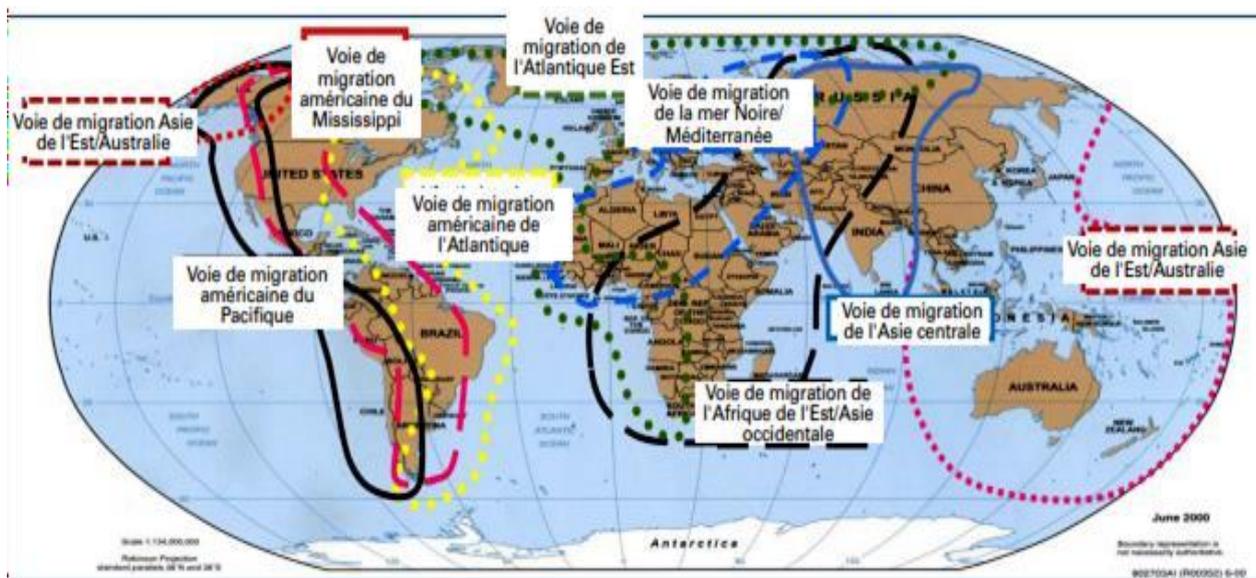


Figure 26:Principales voies de migration des oiseaux (PNUE,2012)

3.6. Risques de transmission inter-espèces

En 1976, une épidémie de grippe A/H1N1 porcine a éclaté au camp militaire de Fort Dix. Un vaccin ciblant la souche A/New Jersey/76/H1N1 a été rapidement développé et distribué aux États-Unis, avec 46 millions de doses administrées lors d'une vaste campagne de vaccination. Toutefois, la campagne a été interrompue en raison d'une hausse significative des cas de syndrome de Guillain-Barré (Shors, 2013).

L'année suivante, en 1977, une éclosion de virus A/H1N1 a eu lieu en Russie, se répandant rapidement à l'échelle mondiale sous forme épidémique. On soupçonne que la souche A/USSR/77/H1N1 provenait d'un stock de virus antérieur conservé congelé, étant donné son absence d'évolution moléculaire depuis 1957 (Shors, 2013).

En 1997, le premier cas humain de grippe A/H5N1 a été identifié, impliquant un virus aviaire qui s'était adapté à l'homme. Cette souche A/Hong Kong/258/97 (H5N1) présentait un taux de mortalité de 50% et se liait spécifiquement aux récepteurs $\alpha 2,3$ du tractus respiratoire inférieur, causant des symptômes pulmonaires sévères. En juillet 2012, on comptait 607 cas et 358 décès. La transmission principale était de la volaille à l'homme, avec quelques rares transmissions inter-humaines (Ungchusak *et al.*, 2005). Des efforts massifs de désinfection et d'abattage de volailles ont été déployés pour contrôler l'épidémie (Shors, 2013), et plusieurs vaccins étaient en développement (Plosker, 2012 ; asterbrook *et al.*, 2012)

D'autres cas d'infections zoonotiques ont été documentés au fil des ans. En 1999, neuf personnes ont été infectées par une souche A/H9N2 (Peiris, 1999). En 2001, une souche A/H1N2 a été isolée chez plusieurs patients, mais la population possédait déjà une bonne immunité contre cette souche en raison des souches saisonnières en circulation (A/H1N1 et A/H3N2) (Gregory *et al.*, 2001). En 2003, 89 cas confirmés de conjonctivites dues à une infection par une souche A/H7N7 ont été signalés aux Pays-Bas (Fouchier *et al.*, 2004). La même année, un patient fut testé positif à une souche A/H7N2, et, en 2004, des fermiers canadiens contractant une grippe A/H7N3 associée à des conjonctivites ont également été identifiés (Tweed *et al.*, 2004).

Plus récemment, un nouveau variant porcine de la souche A/H3N2, capable d'infecter l'homme, a émergé, identifié pour la première fois en 2005 dans une ferme en Ontario (Olsen *et al.*, 2006). La HA1 de cette souche A/H3N2 porcine présente 90% de ressemblance avec une souche A/H3N2 ancestrale humaine A/Wuhan/359/1995. De plus, ce variant a acquis des caractéristiques de transmissibilité accrue en intégrant le gène de la matrice de la souche pandémique A/H1N1 de 2009 (Skowronski *et al.*, 2012). Entre 2010 et 2012, plus de 200 cas positifs de ce variant A/H3N2 porcine ont été détectés par le département de l'agriculture des États-Unis, via leur programme de surveillance des virus *Influenza* porcins, dont 41% contenant la matrice de la souche pandémique de 2009 A/H1N1 (Scotch, 2013). Ce variant est transmissible entre humains, ainsi qu'aux furets et aux porcs (Hillaire *et al.*, 2013)

Un autre variant aviaire, le sous-type H7N9, a émergé chez l'homme en Chine en 2013 (figure 27). La plupart des patients affectés souffraient de pneumonie sévère, en plus de présenter des symptômes de fièvre et de toux. Jusqu'en novembre 2014, 455 cas avaient été signalés, dont 176 décès (Kageyama *et al.*, 2013 ; PHAC, 2014).

Ce virus, caractérisé par des mutations spécifiques augmentant sa pathogénicité pour l'homme, possède des gènes de surface provenant probablement de virus aviaires eurasiens, tandis que d'autres gènes sont similaires à ceux de la souche aviaire H9N2.

Ce virus contient des acides aminés liés à une pathogénicité humaine, y compris une mutation E627K dans le gène PB2 et une mutation S31N dans la NA qui confère une résistance aux adamantanes. Les gènes responsables de la HA et de la NA semblent provenir de virus aviaires eurasiens, tandis que les autres gènes sont similaires à ceux de la souche aviaire H9N2. La mutation T160A dans la HA entraîne une perte de glycosylation en N à la position 158, ce qui augmente l'aptitude du virus à se lier aux récepteurs humains.

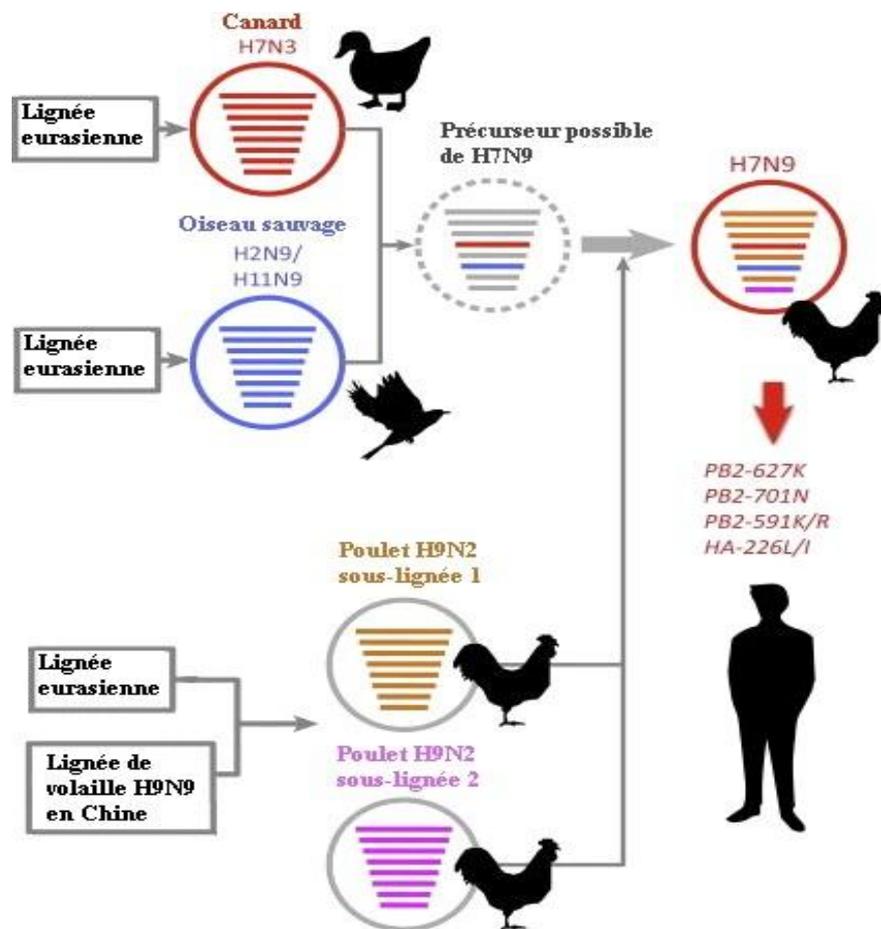


Figure 27: Schéma du nouveau virus A/H7N9 (Watanabe *et al.*, 2014)

Le virus *Influenza* aviaire A/H7N9 vient d'un réassortiment de différents virus de volaille de lignées eurasienne et chinoise (Watanabe *et al.*, 2014).

4. Manifestations cliniques chez les animaux

4.1. Signes cliniques chez les volailles

La virulence de la souche dépend de l'hémagglutinine et des acides aminés présents au niveau du site de clivage. Jusqu'à présent, seuls deux sous-types, H5 et H7, ont généré, par mutation dans la région du site de clivage, des souches hautement pathogènes pour les volailles. On peut également définir une souche comme hautement pathogène en fonction de son indice de pathogénicité après inoculation intraveineuse du virus, qui doit être supérieur à 1,2 (OMSA, 2015). Lorsqu'une volaille domestique est infectée par un virus *Influenza* aviaire faiblement pathogène, elle peut réagir de différentes manières. Soit la réponse immunitaire de l'hôte permet une élimination efficace du virus, soit il y a un échappement à la réponse immunitaire et une adaptation à l'hôte par réassortiment lors de co-infections ou par glissement antigénique. Dans le cas des virus H5 et H7, des mutations successives peuvent conduire à l'apparition de souches hautement pathogènes (OMSA, 2016).

4.1.1. Influenza modérément pathogène

On observe une infection de l'état subclinique à modéré. Les poulets présentent des symptômes respiratoires, entériques et reproductifs bénins (OMSA, 2016). On remarque une réduction de l'activité, de l'appétit et de la consommation d'eau, ainsi qu'une diminution de la production et de la qualité des œufs. Les symptômes respiratoires se manifestent par de la toux, des éternuements et des écoulements nasaux. Ils peuvent également présenter de la diarrhée et des symptômes neurologiques tels que des tremblements. Les gibiers tels que les faisans et les cailles peuvent présenter les mêmes symptômes ou être asymptomatiques. De même, les canards présentent généralement des formes subcliniques de la maladie, parfois accompagnées de sinusite (Barategui, 2020).



Fig. 28.1 : Sinusite chez un dindon



Fig. 28.2 : Virus IAFP (dindon) : anomalies de la coquille des œufs

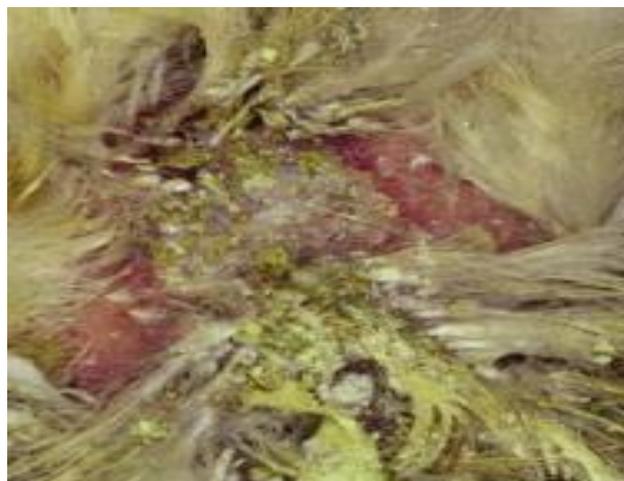


Fig. 28.3 : Diarrhée, fientes collantes sur et autour du cloaque



Fig. 28.4 : Écoulement nasal

Figures 28 : Troubles chez quelques espèces d'oiseaux sensibles à la souche IAFP (Suarez, 2020)

4.1.2. Souches hautement pathogènes

L'infection entraîne une maladie sévère chez le poulet et la dinde. On observe une détérioration significative de l'état général, caractérisée par un œdème de la tête, une cyanose de la crête, des barbillons et des extrémités des pattes, ainsi que des troubles respiratoires, digestifs et parfois neurologiques. Les oiseaux décèdent en un à deux jours, avec une létalité dépassant les 75%. Il n'y a pas de signe pathognomonique spécifique à cette maladie. Chez d'autres oiseaux, l'infection peut être asymptomatique, modérée ou sévère. Chez les gibiers, on observe de l'anorexie, de la léthargie, des symptômes neurologiques et une mort rapide. Les gibiers d'eau domestiques présentent une infection modérée, bien que des symptômes respiratoires, de la diarrhée et une augmentation de la mortalité puissent être observés.



Fig. 29.1 : Virus IAHP : signes nerveux



Fig. 29.2 : Virus H5N2 (Mexico, 1994) : nécrose de la crête et des barbillons



Fig. 29.3 : Virus IAHP (Poulet) : nécrose sous-cutanée des coussinets plantaires

Figures 29 : Troubles les plus constatés dans les cas d'atteinte par la souche IAHP (Suarez, 2020)

4.2. Signes cliniques chez l'avifaune sauvage

L'infection a été documentée chez au moins 105 espèces différentes (Śmietanka *et al.*, 2012). Elle est particulièrement répandue chez les oiseaux de l'ordre des Anseriformes (canards, oies, cygnes), des Charadriiformes, et dans une moindre mesure chez les Passériformes (OMSA, 2016 ; Caron *et al.*, 2014 ; Alexander, 2000 ; Causey, Edwards, 2008).

4.2.1. Souches modérément pathogènes

La plupart des oiseaux sauvages infectés ne manifestent pas de signes cliniques apparents (Śmietanka *et al.*, 2012). Dans certains cas, on a observé une réduction des capacités de recherche de nourriture et de migration.

4.2.2. Souches hautement pathogènes

Les oiseaux sauvages peuvent être affectés par le virus, mais la sensibilité à l'infection et l'apparition de signes cliniques varient selon l'espèce hôte. Les manifestations cliniques causées par le virus H5N1 de la lignée asiatique peuvent aller de signes non spécifiques isolés à des symptômes tels que diarrhée, détresse respiratoire, troubles neurologiques et/ou mortalité élevée (Tian *et al.*, 2015 ; Al-Azemi *et al.*, 2008).

4.3. Lésions

4.3.1. Souches IAFP

La plupart des affections affectent principalement les tissus respiratoire, digestif et reproducteur. On peut observer une inflammation et un œdème de la muqueuse de la zone oropharyngée, des sinus et de la trachée, parfois associés à des hémorragies. Des exsudats séreux à mucoïdes peuvent également être présents. Dans certains cas, des bouchons d'exsudats trachéaux peuvent se former, obstruant les voies respiratoires et entraînant des difficultés respiratoires. Des complications telles que pneumonie et aérosacculite peuvent survenir, surtout en cas de surinfection par des agents pathogènes secondaires. Les hémorragies pétéchiales autour des glandes du proventricule sont fréquemment observées lors de l'autopsie des poules pondeuses (Swayne *et al.*, 2020)

Certaines souches d'IAFP peuvent se propager à d'autres tissus de manière systémique, entraînant, par exemple, une salpingite et une péritonite comme conséquence significative de l'infection. Cette condition provoque des exsudats inflammatoires dans l'oviducte, principalement dans l'infundibulum, le magnum et l'utérus. À un stade avancé de la maladie, une régression complète de l'ovaire et de l'oviducte peut se produire, entraînant l'arrêt de la production d'œufs (Hy-Line, 2020).

Certains virus IAFP peuvent également se propager aux reins, provoquant une néphrite caractérisée par un gonflement des reins avec accumulation d'urates, conduisant à une goutte viscérale. Moins fréquemment, les cellules acineuses du pancréas peuvent être affectées, ce qui entraîne un durcissement de la glande (Hy-Line, 2020).



Fig. 30.1 : Hémorragies pétéchiales dans la graisse épocardique d'une poule infectée par le LPiV



Fig. 30.2 : Hémorragies sur les follicules ovariens et les glandes proventriculaires chez les pondeuses affectées par le virus faiblement pathogène



Fig. 30.3 : Poumon congestionné de façon diffuse, et œdématié

Figures 30 : Quelques lésions causées par la souche IAFP (Swayne, 2020)

4.3.2. Souches IAHP

Les lésions provoquées par les virus hautement pathogènes peuvent varier selon la souche virale en question. Certaines souches virales, particulièrement celles qui sont mortelles expérimentalement en moins de 24 heures chez les oiseaux inoculés par voie intraveineuse, peuvent engendrer peu de lésions observables. Par exemple, le virus A/Chicken/Hong Kong/97, rapidement mortel, est principalement associé à un œdème pulmonaire entraînant une hypoxie et souvent la mort des oiseaux infectés. La plupart des virus IAHP, quant à eux, entraînent la mort des oiseaux et causent une variété de lésions. Les lésions les plus évidentes incluent des pétéchies dans de nombreux organes et des foyers nécrotiques sur le foie, la rate, les reins, le pancréas et les poumons. L'examen histologique révèle des lésions cellulaires et des phénomènes d'apoptose induits par la réplication virale, principalement dans les tissus lymphoïdes de l'organisme. Aucune lésion n'est spécifique aux virus IAHP, et d'autres agents pathogènes doivent être envisagés dans le diagnostic différentiel, notamment le virus vélogène de la maladie de Newcastle (Suarez, 2020).



Fig. 31.1 : Virus IAHP H5N1 : pancréatite, avec de nombreux foyers de nécrose



Fig. 31.2 : Virus IAHP H5N1 : emphysème et œdème pulmonaires

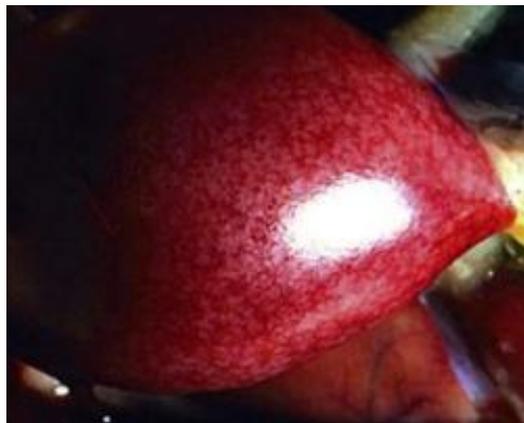


Fig. 31.3 : Virus IAHP : foyers de nécrose sur la rate

Figure 31 : Lésions causées par la souche IAHP (Suarez, 2020)

5. Impacts de l'influenza aviaire

5.1. Impacts potentiels sur la santé humaine

5.1.1. La grippe aviaire

Les signes et symptômes des infections par le virus de l'influenza aviaire chez les humains varient de l'absence de symptômes ou d'une maladie légère tels que des rougeurs oculaires ou des symptômes respiratoires supérieurs semblables à ceux de la grippe, à des maladies graves telles que la pneumonie, nécessitant une hospitalisation.

D'autres symptômes peuvent inclure :

- Fièvre ou sensation de fièvre
- Toux
- Mal de gorge
- Nez qui coule ou bouché
- Douleurs musculaires ou corporelles
- Maux de tête
- Fatigue
- Essoufflement ou difficulté à respirer

Des signes et symptômes moins courants comprennent la diarrhée, les nausées, les vomissements ou les convulsions (CDC, 2023).

5.1.2. Pandémies historiques liées au virus *Influenza* aviaire

Au cours du 20^{ème} siècle, trois pandémies ont été provoquées par des virus ayant pour origine des virus IA (Cox *et al.*, 2016). La première est la grippe espagnole qui s'est répandue sur le globe entre 1918 et 1919. Le séquençage du virus H1N1 ayant provoqué cette pandémie a révélé que ce virus a probablement émergé suite à l'adaptation d'un virus IA aux mammifères.

Selon les dernières estimations, cette pandémie aurait provoqué entre 50 et 100 millions de morts, soit entre 2,5 et 5% de la population mondiale. La seconde est la grippe asiatique de 1957 à 1958. Cette pandémie a été provoquée par un virus *Influenza* A de sous-type H2N2 qui a conduit à la mort d'environ 70.000 personnes. La dernière est la grippe de Hong Kong, liée à un virus de sous-type H3N2 et ayant causé environ 56.000 morts. Pour ces deux derniers sous-types,

5.1.2.2. Virus *Influenza* de type H7N9

Ce virus H7N9 est faiblement pathogène chez les volailles mais est responsable de nombreux cas chez les humains. La première détection d'un virus H7N9 chez un humain a eu lieu en février 2013 à Shanghai et Anhui (Chine) (Chen *et al.*, 2013). Entre février 2013 et juillet 2018, plus de 1.500 cas humains ont été confirmés et plus de 600 sont décédés, principalement en Chine (FAO, 2019b) (figure 33). Sur cette période, cinq vagues d'infections humaines se sont succédé, commençant généralement en octobre pour se terminer en juin (Su *et al.*, 2017).

Tout comme les virus H5N1, la transmission des virus H7N9 vers l'humain se fait par exposition avec des volailles infectées, bien que la part des transmissions par contact accidentel soit beaucoup plus important pour H7N9 que pour H5N1, dont la transmission est souvent associée avec une pratique à risque proche des oiseaux (Bui *et al.*, 2018). La surveillance des marchés de volailles vivantes, combinée à la fermeture des marchés infectés, ont permis de diminuer le nombre de cas humains (Yu *et al.*, 2014). La mise en place d'une campagne de vaccination chez les oiseaux domestiques a permis de réduire efficacement la prévalence de l'infection et le risque de transmission aux humains (Jiang *et al.*, 2019).



Figure 33 : Distribution de cas humains liés aux virus H7N9 entre janvier 2013 et décembre 2020 (données FAO)

5.1.2.3. Virus IAHP H7

En 2007, en parallèle d'une épizootie d'H7N7 chez les volailles aux Pays-Bas, 89 cas humains ont été observés. Ces personnes étaient des vétérinaires ou des travailleurs réalisant l'abattage préventif mis en place pour éradiquer l'infection dans les élevages. Si les symptômes provoqués étaient pour la plupart modérés (conjonctivite, syndrome grippal), un cas est décédé de cette infection (Cox and Uyeki, 2008).

En 2004, deux cas humains d'infection à H7N3 ont été observés au Canada pendant une importante épizootie d'IAHP H7N3 chez les volailles (Cox and Uyeki, 2008). Il s'agissait de travailleurs en élevage de volaille qui souffraient d'une conjonctivite et d'un coryza trois jours après avoir été en contact avec des volailles mortes.

5.1.2.4. Virus IAFP

Des cas sporadiques d'infection avec des virus IAFP sont régulièrement observés chez des personnes en contact avec des oiseaux (Cox and Uyeki, 2008 ; Freidl *et al.*, 2014). Les souches incriminées sont H7N2, H7N3, H7N7, H9N2, H10N7 et H6N1. Dans tous les cas, les atteintes sont modérées, avec une conjonctivite associée ou non avec un syndrome grippal.

5.2. Impacts économiques et sociaux

Comme vu précédemment, les virus IAHP, et même certains IAFP, peuvent avoir des conséquences importantes sur un élevage, qui vont de la baisse de production à la destruction de l'ensemble des oiseaux présents. Si la transmission virale s'effectue sur un grand nombre d'élevages, les conséquences économiques pour la filière peuvent être catastrophiques (McLeod, 2009 ; Rushton *et al.*, 2005).

Au Vietnam, l'épizootie H5N1 de 2003-2004 a touché la plupart des provinces du pays, avec des conséquences économiques estimées à 117 millions de dollars américains (Rushton *et al.*, 2005). Le coût de l'épizootie H5N2 en 2014-2015 aux États-Unis a été estimé par l'USDA à 850 millions de dollars pour la gestion de la crise, incluant les indemnités versées aux éleveurs, et de 100 millions de dollars américains pour la préparation à une prochaine crise (USDA, 2016). En France, trois vagues épizootiques en 2015-2016 (H5N1), en 2016-2017 (H5N8) et en 2020-2021

(H5N8) ont touché les filières avicoles, particulièrement la filière de production de palmipèdes à foie gras. Par ailleurs, ces vagues épizootiques ont conduit à l'abattage préventif des oiseaux présents dans les élevages à proximité des élevages infectés. Lors de la crise de 2016-2017, environ 6,8 millions d'oiseaux ont été abattus (Guinat *et al.*, 2018). Les compensations financières françaises et européennes suite à ces abattages s'élevaient à environ 137 millions d'euros pour la première crise et 123 millions d'euros pour la seconde (estimation partielle) (Lalaurette and Hercule, 2019). L'un des impacts les plus importants est lié à la diminution de la consommation de produits issus des volailles du fait de la crainte des consommateurs. En Chine, les foyers apparus en lien avec des cas humains en 2004 ont conduit à une baisse de 40% de la consommation totale (Huang *et al.*, 2017).

Dans les pays où la production de volaille villageoise est centrale, les épizooties d'IA peuvent mettre en danger la sécurité alimentaire des habitants dont les volailles sont souvent la principale source de protéines d'origine animale (Alders *et al.*, 2014). Cette production villageoise peut avoir un rôle culturel, avec l'utilisation des oiseaux pour des rituels religieux. Elle assure également une source complémentaire de revenus, souvent détenue par les femmes (Rushton and Ngongi, 1998). Enfin, cette production assure une diversité génétique des oiseaux présents sur le territoire national. Pour les pays exportateurs d'oiseaux vivants ou de produits avicoles (viande, œufs, plumes), les conséquences d'une épizootie d'IAHP peuvent entraîner l'arrêt total des exportations.

L'OIE définit des recommandations selon lesquelles un pays peut importer ou non des oiseaux vivants à partir d'un pays qui est confronté à l'IAHP d'un sous-type réglementé (H5 ou H7) de façon épizootique ou enzootique (OIE, 2018). Elle indique notamment les mesures de surveillance et de zonage ou de compartimentalisation possibles pour qu'un pays avec des foyers puisse tout de même exporter des oiseaux vivants ou des produits issus de volailles. Si un pays peut attester, par une surveillance mise en place, que la zone où ont été élevés et abattus les oiseaux est indemne, il doit pouvoir exporter ses produits. Malgré ces recommandations, certains pays importateurs sont très contraignants vis-à-vis des importations, même pour les importations de produits issus de volaille tels que la viande ou les œufs, qui représentent un risque faible d'introduction (Gonzales *et al.*, 2018). Aussi, une crise IAHP à court terme peut avoir des impacts économiques sur les échanges de volailles et de produits issus de volaille sur le très long

terme. Par exemple, au cours de l'épizootie H5N1 qui a frappé l'Asie du Sud-est entre 2003 et 2004, le Japon a complètement stoppé ses importations de viande de volaille congelée en provenance de ces pays en se reportant sur la production brésilienne (Davis and Dyck, 2015). Lors de cette crise, la Thaïlande estime les pertes financières dues aux interdictions d'exportations à environ 1,5% de son produit intérieur brut (McLeod *et al.*, 2008). Par ailleurs, lorsque la France a été frappée par deux épizooties successives d'IAHP de 2015 à 2017, 8 pays (4 pays asiatiques et 4 pays africains) ont complètement fermé leurs frontières à l'importation de produits avicoles français (Ducouso *et al.*, 2018). En France, l'exportation de viande fraîche de volaille en dehors de l'Union Européenne représente annuellement 353 millions d'euros (Ducouso *et al.*, 2018).

L'arrêt d'une grande partie de ces exportations a donc des conséquences élevées sur l'économie de toutes les filières avicoles. La fermeture du marché à l'export et la hausse des importations ont causé des pertes estimées, pour la filière des palmipèdes gras, à environ 33,1 millions d'euros pour l'épizootie de 2015-2016 et à 31,1 millions d'euros pour celle de 2016-2017 (Lalaurette and Hercule, 2019). Si la plupart des pays ont levé leur restriction rapidement après que la France a récupéré son statut indemne, le Japon a maintenu ses frontières fermées pendant presque deux ans, alors qu'il est le premier pays importateur de foie gras français au monde (Sud-ouest, 2017). En 2018, la Hongrie et la Bulgarie ont conservé des parts de marché à l'exportation, notamment vers le Japon, qui avaient été gagnées à la France suite à la crise de 2015-2016 (Lalaurette and Hercule, 2019).

Les impacts économiques d'une telle crise sanitaire ne se limitent pas à la production avicole car elles peuvent atteindre également d'autres secteurs comme le tourisme (McLeod, 2009). Les coûts directs et indirects de la crise liée aux virus H5N1 sont estimés à environ 12 milliards de dollars américains à l'échelle mondiale.

Enfin, comme certains virus IAHP sont potentiellement zoonotiques, les conséquences économiques d'une épidémie, voire d'une pandémie à l'échelle mondiale, pourraient être catastrophiques. C'est ce que l'on observe aujourd'hui avec la pandémie de Covid-19 générée par un virus respiratoire d'une autre famille virale. Un rapport de l'OCDE en juin 2020 estime que la baisse du PIB liée à la crise du Covid-19 sera de plus de 20% à l'échelle mondiale, ce qui est la plus grave récession depuis les années 30 (OCDE, 2020).

6. Diagnostic

Les symptômes cliniques associés à une infection par le virus de l'influenza aviaire ne sont pas spécifiques. Par conséquent, le diagnostic repose essentiellement sur la détection du virus en laboratoire. Plusieurs méthodes diagnostiques sont disponibles, notamment l'isolement viral et la RT-PCR (Réaction de polymérisation en chaîne avec transcription inverse en temps réel) (OIE, 2015).

6.1. Choix des échantillons

Pour les oiseaux vivants, les prélèvements recommandés sont les écouvillons cloacaux et oropharyngés. En cas de difficulté à effectuer des prélèvements par écouvillons, il est possible de récupérer des fientes fraîches. En ce qui concerne les oiseaux morts, des écouvillons peuvent également être réalisés sur différents organes tels que la trachée, les poumons, les sacs aériens, les intestins, la rate, les reins, le cerveau, le foie et le cœur. L'analyse des échantillons peut ensuite être effectuée en pools ou individuellement (OIE, 2015).



Figure 34 : Prélèvements oropharyngés (Crespo, 2020)



Figure 35 : Prélèvement cloacal (Taronga Zoo, 2022)

6.2. Isolement du virus

L'isolement est considéré comme la référence en matière de test diagnostique, bien que la méthode soit longue. Elle implique l'inoculation du produit à tester dans le sac allantoïdien de trois à cinq œufs de poule embryonnés âgés de trois à onze jours. Ensuite, une incubation à 37°C est réalisée pendant deux à sept jours. Le fluide allantoïdien est ensuite récupéré et testé pour l'activité d'hémagglutination. Cette activité peut être attribuée à un virus *Influenza A*, mais également à un paramyxovirus. C'est pourquoi la RT-PCR est souvent utilisée pour confirmer l'infection par le virus de l'influenza aviaire et déterminer le sous-type. Les tests d'inhibition de l'hémagglutination peuvent également être utilisés pour identifier le sous-type (OIE, 2015).

L'OIE définit la virulence d'un virus *Influenza* aviaire à l'aide de trois moyens diagnostiques :

- Une suspension de fluide allantoïdien infectée, diluée à un dixième, est injectée par voie intraveineuse à huit poulets âgés de 4 à 8 semaines. Le virus est qualifié de hautement pathogène s'il entraîne la mortalité de six à huit poulets dans les dix jours suivant l'incubation.
- Un virus est considéré comme hautement pathogène si son indice de pathogénicité est supérieur à 1,2. Pour calculer cet indice, une suspension de fluide allantoïdien infectée, diluée à un dixième, est injectée par voie intraveineuse à dix poulets âgés de six semaines. Les poulets sont examinés toutes les 24 heures pendant dix jours et sont notés sur une échelle de 0 à 3 à chaque observation (0 = absence de signes cliniques ; 1 = signes cliniques modérés ; 2 = signes cliniques sévères ; 3 = mort). L'indice est calculé en prenant la moyenne des scores par oiseau et par observation sur les dix jours (Le score 3 est attribué durant tous les jours suivant la mort).

- Tous les virus H5 et H7 peuvent être considérés comme hautement pathogènes si la séquence en acides aminés de l'hémagglutinine est similaire à celle des virus déjà identifiés comme étant hautement pathogènes. Actuellement, la détermination de la séquence du site de clivage est devenue la méthode privilégiée pour évaluer le potentiel pathogène d'un virus *Influenza A*. Les virus hautement pathogènes se caractérisent par la présence de multiples acides aminés basiques au niveau du site de clivage, tandis que les virus faiblement pathogènes n'en présentent qu'un en première position et un en troisième ou quatrième position (Li *et al.*, 2017).

6.3. Méthodes moléculaires

La RT-PCR permet une identification rapide de l'ARN viral. Cette méthode est très sensible, mais il convient de prendre des précautions pour éviter les risques de contaminations croisées entre les échantillons à tester. La sensibilité et la spécificité de la RT-PCR sont comparables à celles de l'isolement viral à partir des écouvillons trachéaux et oropharyngés. Cependant, la sensibilité est moindre lorsque les échantillons proviennent d'écouvillons cloacaux, de fèces ou d'organes, en raison de la présence d'inhibiteurs de la PCR, ce qui peut entraîner des faux négatifs. Il est également possible d'identifier le sous-type viral par PCR en utilisant des amorces spécifiques et en séquençant les produits d'amplification (OIE, 2015).

6.4. Tests sérologiques

Il s'agit du test ELISA ou de tests d'inhibition de l'hémagglutination (IHA).

Le test ELISA permet de détecter les anticorps dirigés contre la protéine de nucléocapside, l'hémagglutinine ou la neuraminidase. Il existe différents kits commerciaux, certains étant spécifiques à des sous-types viraux tels que H5, H7 et N1.

Le test IHA est considéré comme la référence parmi les tests sérologiques. Cependant, en raison de sa complexité, les tests ELISA sont plus souvent utilisés.

Une étude a évalué la sensibilité et la spécificité des tests ELISA en les comparant au test d'IHA, qui présente une sensibilité de 98,8% et une spécificité de 99,5% (Comin *et al.*, 2013). Cette étude a montré que les tests ELISA de blocage avaient une sensibilité et une spécificité

comparables à celles du test d'IHA. La sensibilité du test ELISA par compétition est inférieure et varie en fonction de l'espèce étudiée.

7. Gestion et contrôle

Dans le cadre de la lutte contre l'IA, deux méthodes complémentaires doivent être mises en œuvre : la surveillance et le contrôle.

7.1. Stratégies de surveillance

L'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) recommande vivement à ses pays membres d'instaurer une surveillance active contre les sous-types réglementés du virus de la grippe aviaire (IA). Cela est essentiel car un pays, une zone ou un compartiment peuvent obtenir le statut d'indemnité s'il est prouvé qu'ils n'ont pas enregistré d'infections chez les oiseaux domestiques pendant une période d'un an, sur la base des données recueillies par la surveillance.

Cette surveillance devrait comprendre un système d'alerte précoce, également connu sous le nom de surveillance passive, qui permettrait de détecter rapidement la présence d'un foyer d'infection et de mettre en place les mesures de contrôle appropriées. En outre, un système de dépistage régulier, ou surveillance active, pourrait être nécessaire.

Pour que la surveillance passive soit efficace, il est impératif que tous les acteurs impliqués dans l'élevage de volailles, tels que les éleveurs, les techniciens et les vétérinaires, soient en mesure de diagnostiquer l'infection et de signaler rapidement toute suspicion aux autorités vétérinaires. Ainsi, les pays doivent mettre en place des programmes de formation ou de sensibilisation pour ces acteurs. Toutes les suspicions doivent être prises au sérieux et faire l'objet d'une enquête immédiate, avec des prélèvements envoyés à un laboratoire habilité qui réalisera les tests appropriés pour confirmer ou infirmer l'infection.

La surveillance active est généralement mise en place dans les pays présentant un risque épidémiologique élevé, comme des élevages situés à proximité de zones infectées par la grippe aviaire. Elle implique des prélèvements réguliers et des tests appropriés pour garantir le statut indemne de ces élevages. Toutefois, cette surveillance est coûteuse et est souvent réservée aux élevages à forte valeur ajoutée, tels que les compartiments de reproducteurs.

Bien que l'OIE reconnaisse qu'aucun pays ne peut se prétendre indemne de virus de la grippe aviaire chez sa population d'oiseaux sauvages, de nombreux pays ont mis en place des modalités de surveillance reposant sur des indicateurs tels que les mortalités inhabituelles lors d'épizooties antérieures.

7.2. Mesures de contrôle

7.2.1. Biosécurité

La mise en œuvre de mesures de biosécurité dans les élevages avicoles est comparable aux mesures barrières adoptées pour limiter la transmission des virus respiratoires chez les humains. Ces mesures constituent la première ligne de défense contre l'introduction des virus de la grippe aviaire (IA) dans les élevages. Comme pour les mesures barrières chez les humains, la biosécurité est essentielle dans la gestion des épizooties, précédant les mesures telles que le confinement, la limitation des mouvements, la vaccination ou l'abattage, cette dernière étant une option uniquement en santé animale.

La biosécurité vise à restreindre l'entrée du virus dans l'exploitation, qui peut se faire par deux voies principales : la contamination par l'avifaune sauvage ou les mouvements entre les élevages.

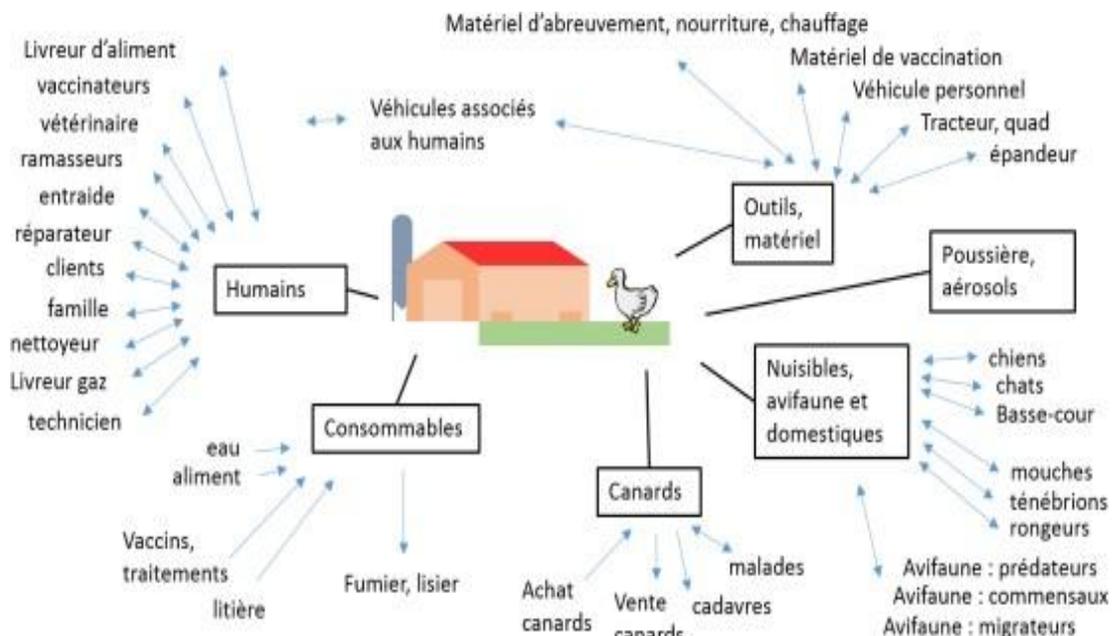


Figure 36 : Identification des flux et voies de transmission potentielles d'agents pathogènes dans un élevage (Delpont, 2021)

Certains chercheurs distinguent deux types de biosécurité : la biosécurité interne à l'élevage et la biosécurité externe à l'élevage, bien qu'elles soient étroitement liées. La biosécurité interne englobe la gestion des maladies, le nettoyage et la désinfection des installations et des parcours entre chaque lot, ainsi que les mesures de biosécurité entre les différents bâtiments d'un même élevage. En revanche, la biosécurité externe concerne les mouvements d'entrées et sorties d'oiseaux vivants, la gestion de l'eau et de l'alimentation, la gestion des déchets et des oiseaux morts, les entrées de personnel, la gestion des équipements partagés entre les élevages et la mise en place d'infrastructures limitant les contacts avec l'avifaune sauvage.



Figure 37 : Des filets de protection permettant d'éviter un contact avec les oiseaux sauvages sont nécessaires pour les oiseaux de basse-cour (FAO, 2020)

Dans de nombreuses épizooties de grippe aviaire à haut potentiel pathogène (IAHP), la biosécurité des élevages est directement impliquée dans la propagation du virus. Les épizooties de 2015-2016 et 2016-2017 en sont des exemples, où les élevages de canards destinés à la production de foie gras ont été particulièrement concernés.

La biosécurité ne se limite pas aux élevages, mais concerne également les lieux où des volailles vivantes sont présentes, tels que les marchés. Ces marchés sont des hubs de mouvements et d'échanges d'oiseaux vivants, et le renforcement des mesures de biosécurité dans ces endroits peut contribuer à réduire le risque de diffusion des virus IAHP.

Bien que les bonnes pratiques de biosécurité soient essentielles pour limiter l'introduction des virus IA dans les élevages, elles peuvent poser des défis pour certains types de production, notamment pour les petits élevages de type basse-cour, qui représentent une part importante de l'élevage avicole dans certains pays. Ces petits élevages peuvent avoir du mal à respecter les normes de biosécurité en raison de contraintes financières.



Figure 38 : Cages en grillage au marché au Vietnam (CIRAD, 2002)

Des stratégies de biosécurité efficaces sont mises en place pour empêcher tout contact entre les volailles et les oiseaux sauvages, ainsi que leurs excréments et autres matières susceptibles de contenir des particules virales. Les mesures de biosécurité de routine doivent être rigoureusement appliquées afin de prévenir une épidémie et de la contenir si elle se produit. Chaque exploitation avicole étant unique, elle doit élaborer un plan de biosécurité spécifique identifiant ses vulnérabilités en termes d'introduction de virus et mettre en œuvre des programmes visant à atténuer ces risques.

Les mouvements des oiseaux, des personnes, des équipements, des aliments et des matériaux entrant dans une installation avicole doivent être strictement contrôlés. La contamination de la volaille commerciale peut survenir par le contact avec des personnes, des aliments ou des équipements contaminés entrant dans l'exploitation. L'accès à l'exploitation doit être limité aux seules personnes essentielles à son fonctionnement, qui doivent porter des chaussures et des vêtements spécifiques à l'exploitation. Les livraisons d'aliments et de matériel doivent être

surveillées, et les véhicules utilisés dans les exploitations doivent être réservés à leur usage exclusif.

Les mouvements et la commercialisation des poules de réforme doivent être étroitement contrôlés, et la vente directe d'œufs et de poules de réforme ne doit pas être autorisée. Les plateaux à œufs et les caisses de transport utilisés pour la vente de produits aux négociants ne doivent pas être ramenés à la ferme, ou doivent être entièrement nettoyés et désinfectés avant leur retour dans l'établissement. Une prudence particulière et des plans de contrôle stricts doivent être appliqués lors de l'engagement de prestataires externes pour des services tels que les vaccinations, le chargement des poules de réforme, des poussins et des fientes, car ces services ont joué un rôle crucial dans la propagation de l'influenza aviaire lors de l'épidémie de H5N2/H5N8 de 2014-15 dans le Midwest des États-Unis.

L'élevage en plein air des volailles constitue un facteur de risque significatif et devrait être évité pendant les périodes de migration des oiseaux sauvages. En cas d'apparition de foyers de maladie dans la région, les animaux en liberté doivent être rapidement déplacés et confinés à l'intérieur des bâtiments. Les marchés d'oiseaux vivants ont été associés à plusieurs épidémies de grippe aviaire par le passé. Souvent, ces marchés sont insalubres et non réglementés, favorisant la proximité entre différentes espèces d'oiseaux et augmentant ainsi le risque de transmission virale et de modification génétique. Des mesures telles que la réduction du nombre d'espèces d'oiseaux vivants sur les marchés, l'élimination des oiseaux restants à la fin de la journée, ainsi que le nettoyage et la désinfection réguliers ont permis de réduire certains de ces risques.

Le déplacement des fientes et des oiseaux morts représente également un risque majeur de propagation du virus. Les troupeaux infectés par le virus de la grippe aviaire excrètent des niveaux élevés de virus dans leurs tissus et leurs fientes. Ainsi, un nettoyage et une désinfection complets des équipements de manipulation des fientes lors des déplacements entre les exploitations sont nécessaires pour éviter la propagation du virus. Le compostage des fientes et des oiseaux morts à des températures élevées pendant une période spécifique est une méthode efficace pour inactiver le virus de la grippe.

Il est crucial de détecter rapidement les infections par le virus de la grippe aviaire. Les troupeaux présentant des signes cliniques compatibles doivent être rapidement testés, et tous les cas suspects de maladie respiratoire doivent être surveillés de près par le laboratoire d'analyses. La

détection précoce des troupeaux infectés par le virus et la mise en œuvre rapide de stratégies d'intervention pour les isoler peuvent contribuer à prévenir la propagation de la maladie. De plus, les autres élevages de volailles situés à proximité d'un foyer d'infection doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour prévenir toute propagation ultérieure.

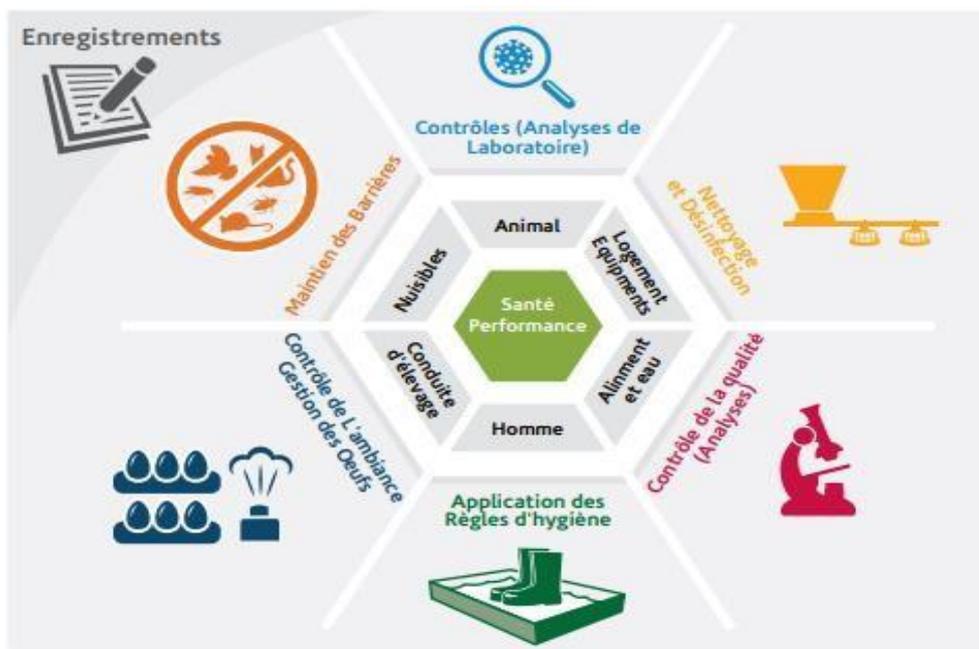


Figure 39 : Mesures de biosécurité au cours de l'élevage (GIPAC, 2017)

L'éradication du virus de la grippe aviaire est entreprise en procédant au dépeuplement des troupeaux infectés et en isolant les autres troupeaux dans une zone de quarantaine établie autour du foyer. Les troupeaux sont autorisés à sortir de la quarantaine seulement après avoir passé avec succès des tests répétés confirmant des résultats négatifs. Cette démarche exige la mise en place de programmes de biosécurité rigoureux, la surveillance et le contrôle des mouvements de volailles et de produits avicoles vers le marché, ainsi que des tests de surveillance approfondis.

Cependant, dans de nombreux pays, l'éradication complète du virus n'a pas été réalisable en raison des ressources nécessaires et des défis logistiques. Pour ces pays, l'objectif principal est souvent de contrôler les infections virales par le biais de programmes de vaccination et de limiter l'impact économique de la maladie sur le secteur avicole.

Tableau 1 : Principales erreurs commises à l'égard des mesures de biosécurité (Racicot, 2006)

Classement	Erreurs	Nombre d'individus	Visites erronées
1	Absence de lavage des mains en entrant dans le bâtiment	47/56	70%
2	Non respect des zones en tout temps ou dans les déplacements	46/99	36%
3	Absence de port de bottes ou de changement de bottes	40/99	25%
4	Utilisation des bottes de plastique ou des bottes de la ferme dans la zone contaminée ou avant d'entrer dans le bâtiment	30/99	10%
5	Entrée de matériel sans appliquer un protocole de biosécurité. Souvent, le matériel repose sur le sol dans la zone contaminée, avant d'être amené dans la zone propre	25/99	52 visites
6	Enfiler et/ou retirer la salopette de la ferme dans la zone contaminée en lui faisant toucher le sol et en la laissant disponible pour le prochain utilisateur (dans la zone propre)	23/55	36%
6	Passer de la zone propre à la zone contaminée avec les bottes de plastique ou de la ferme, avec retour dans la zone propre (par exemple suite à un oubli dans la zone contaminée, pour la signature du registre, pour faire un changement sur le poste de radio, pour ouvrir la porte ou ajuster le chauffage...)	23/99	12%
6	Enlever les bottes de plastique ou les bottes de la ferme dans la zone propre et marcher avec ses souliers contaminés dans cette zone	23/99	7%
7	À la sortie, retourner dans la zone propre avec ses souliers ou les bottes de plastique contaminées à la suite d'un oubli dans le parquet ou hors du sas sanitaire	21/99	10%
8	Enlever les bottes utilisées dans la zone propre dans la zone contaminée	20/99	9%
9	Marcher avec ses chaussettes dans la zone contaminée, puis passer dans la zone propre avant de changer ou de mettre les bottes	19/99	6%
10	Mettre une ou les deux bottes de plastique ou de la ferme après avoir traversé dans la zone propre	17/99	7,7%

7.2.2. Abattage

Actuellement, l'abattage des oiseaux demeure incontournable pour éliminer les virus de la grippe aviaire hautement pathogène (IAHP) d'une région donnée. Ces abattages peuvent être ciblés soit sur les oiseaux infectés uniquement, soit sur les oiseaux présumés sains présents autour d'un ou plusieurs élevages infectés, ce qui est alors désigné comme un abattage préventif. Plusieurs études de modélisation examinant les diverses stratégies d'abattage démontrent l'efficacité de cette mesure pour limiter voire stopper la propagation virale au sein d'une population. Cependant, l'abattage généralisé n'est pas une solution de contrôle viable pour les pays où la maladie est endémique.

7.2.3. Limitation des mouvements

La stratégie minimale recommandée par l'Union européenne dans le cadre de la lutte contre la grippe aviaire consiste à abattre l'élevage infecté dès sa détection, à isoler cet élevage pendant la période de nettoyage et de désinfection.

Une fois tous les oiseaux d'un élevage infecté abattus et l'élevage isolé pour le nettoyage et la désinfection, l'Union européenne recommande la mise en place de restrictions de mouvement associées à une surveillance et un contrôle des transports dans un rayon de 3 km autour de l'élevage infecté, ainsi qu'une surveillance accrue des élevages dans un rayon de 10 km (Eur-lex, 2006).

7.2.4. Vaccins et vaccination

Depuis son adoption en 1992, la politique d'abattage sanitaire a rencontré de nombreux défis, notamment avec l'évolution du secteur avicole. Les cycles de production se sont accélérés et la densité des populations animales a augmenté. Dans ce contexte, il est crucial d'explorer d'autres approches pour lutter contre l'influenza aviaire sans recourir massivement à l'abattage, surtout étant donné les questions éthiques que cela soulève (Capua *et al.*, 2003)

Dans les régions à forte densité de population animale où les mesures strictes de biosécurité sont difficilement réalisables avec les systèmes d'élevage modernes, la vaccination devrait être considérée comme la première ligne de défense en cas d'épidémie d'influenza aviaire. Pour être efficace, cette stratégie vaccinale doit viser à réduire la sensibilité à l'infection et à limiter l'excrétion virale dans l'environnement (Council of the european communities, 1992).

7.2.4.1. Historique de la vaccination contre l'influenza aviaire

Bien que les premiers vaccins aient été développés dès les années 20, leur efficacité variable, le faible nombre d'épizooties de virus de l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) et les résultats satisfaisants de l'abattage dans le contrôle de l'infection ont retardé la mise en place des stratégies de contrôle de l'IAHP utilisant la vaccination jusqu'au milieu des années 90 (Swayne and Kapczynski, 2008).

En revanche, la vaccination contre les virus de l'influenza aviaire faiblement pathogènes (IAFP) a été développée et mise en place dès les années 60 afin de réduire l'impact économique de

l'infection par ces virus. Dans les années 2000, la multiplication des épizooties et des panzooties de virus de l'IAHP a encouragé l'utilisation de la vaccination comme moyen de lutte (Peyre *et al.*, 2009), soutenue à partir de 2005 par une consultation tripartite entre l'OMSA, l'OMS et la FAO dans les situations où l'abattage massif n'était pas envisageable ou n'avait pas eu d'impact à moyen terme, nécessitant ainsi un changement de stratégie (FAO *et al.*, 2006). L'OIE recommande que la mise en place d'une stratégie vaccinale contre l'IAHP n'ait pas d'impact sur le commerce, à condition que le pays exportateur soit en mesure de prouver l'absence de virus de l'IAHP sur son territoire national (OIE, 2007). Cependant, la mise en place d'un protocole de vaccination entraîne souvent des restrictions sur les exportations vers les pays ne pratiquant pas la vaccination (Swayne and Kapczynski, 2009). Seule l'utilisation de méthodes permettant de différencier les oiseaux vaccinés des oiseaux infectés devrait permettre de maintenir les exportations (European Commission, 2004)

7.2.4.2. Types de vaccins

Il existe deux catégories de vaccins pour lutter contre l'influenza aviaire (IA) : les vaccins conventionnels utilisant des virus IA inactivés et les vaccins de nouvelle technologie (Peyre *et al.*, 2009). Cette dernière catégorie comprend les vaccins vivants recombinants vectorisés ainsi que les vaccins de sous-unité et les particules similaires aux virus (VLP), ces derniers étant disponibles sur le marché depuis peu (Beato *et al.*, 2013)

Les vaccins inactivés peuvent être soit homologues (basés sur la même souche que le virus circulant sur le terrain) soit hétérologues (basés sur des souches différentes de celles circulant sur le terrain). Bien que les vaccins homologues soient souvent plus efficaces, seuls les vaccins hétérologues peuvent être utilisés pour différencier les oiseaux vaccinés des oiseaux infectés (stratégie DIVA) (Capua *et al.*, 2003). Les vaccins inactivés induisent une forte réponse humorale, sous réserve que la quantité d'antigène soit suffisante (Swayne and Kapczynski, 2008). Cependant, leur principal inconvénient est la nécessité de mise à jour régulière des souches vaccinales pour être en adéquation avec les souches virales circulantes.

Les vaccins vectorisés impliquent l'insertion d'un gène IA, souvent codant pour l'hémagglutinine, dans un virus vecteur non pathogène. Ils utilisent différents types de virus vecteurs tels que le

virus de la variole aviaire (Swayne *et al.*, 2000), le virus de la maladie de Newcastle (Veits *et al.*, 2006) et l'herpesvirus de la dinde (HVT) (Kapczynski *et al.*, 2015).

Tableau 2 : Résumé des principales différences entre vaccins vivants et inactivés (Box, 1984)

Paramètres	Vaccin vivant	Vaccin inactivé
Antigène	Faible quantité, Multiplication chez l'hôte	Grande quantité, Absence de multiplication
Administration	Collective possible	Quasi exclusivement individuelle
Adjuvant	Absent	Indispensable
Sensibilité aux anticorps déjà présents	Plutôt forte	Plutôt faible
Effet rappel	Peu visible	Fort sur un oiseau immunocompétent et primo-vacciné
Stimulation de l'immunité locale	Forte	Plutôt faible
Réactions vaccinales	Possible en cas d'atténuation faible ou d'administration inadéquate	Liées à l'adjuvant
Couplage à d'autres vaccins	Généralement à éviter car interactions possibles	Possible
Établissement de l'immunité	Rapide	Lente
Durée de l'immunité	Dépend du vaccin mais plutôt courte (6-8semaines)	Longue
Peuvent-ils exister en autovaccins ?	Non	Oui

7.2.4.3. Techniques de vaccination

Il existe deux modalités de vaccination : la vaccination en élevage et la vaccination au couvoir. La vaccination au couvoir peut se faire sur les poussins d'un jour ou in-ovo. Elle constitue une étape supplémentaire dans la chaîne de production du couvoir. En revanche, la vaccination en élevage nécessite la visite d'une équipe de vaccination dans les élevages, ce qui peut représenter un risque d'introduction de maladies et de stress pour les oiseaux. Les vaccins inactivés nécessitent plusieurs injections pour maintenir un niveau d'immunité protecteur sur toute la durée de vie des oiseaux, tandis qu'une seule injection de vaccins recombinants suffit. Les vaccins inactivés sont peu efficaces lorsqu'ils sont administrés aux premiers jours de vie des poussins

bénéficiant d'une immunité maternelle, ce qui favorise l'utilisation de vaccins recombinants au couvoir et de vaccins inactivés en élevage. Certains programmes de vaccination combinent les deux modalités pour les élevages de reproducteurs.

Diverses méthodes sont utilisées pour administrer les vaccins aux volailles, notamment l'administration par l'eau de boisson, la nébulisation, les injections, la transfixion alaire et l'administration in ovo. Le choix de la méthode optimale est crucial pour stimuler efficacement la fonction immunitaire des volailles et assurer la protection contre différentes maladies. Des facteurs tels que l'âge des volailles, leur nombre, le type de vaccin, la cible à atteindre dans l'organisme, ainsi que des considérations de compétence technique et de coûts économiques, doivent être pris en compte lors de la sélection de la voie d'administration idéale. De plus, l'opérateur doit veiller à maintenir des normes d'hygiène élevées dans les installations où les vaccins sont préparés et utilisés (Fritts, *et al.*, 2003)

7.2.4.3.1. Vaccination par eau de boisson

L'administration d'un vaccin dans l'eau de boisson est une méthode largement utilisée pour vacciner de manière collective de grands troupeaux de volailles. Cette approche est fortement recommandée pour les vaccins vivants, tels que ceux contre la maladie de Gumboro ou l'encéphalomyélite, et elle est également possible pour une variété étendue de vaccins vivants respiratoires, tels que ceux contre la laryngotrachéite infectieuse, la maladie de Newcastle, la bronchite infectieuse et le métapneumovirus aviaire (Fritts, *et al.*, 2003)

La qualité de l'eau utilisée pour la vaccination est d'une importance primordiale. Elle doit être exempte de chlore et de tout résidu de désinfectant, ainsi que de toute trace d'éléments métalliques tels que le fer. De plus, elle doit répondre à des normes élevées de qualité bactériologique et chimique (Guérin, *et al.*, 2011) .

Idéalement, le pH de l'eau devrait se situer dans une plage légèrement acide, entre 5,5 et 6,5. Pour neutraliser l'eau chlorée, on peut ajouter du thiosulfate de sodium à raison de 16 mg par litre. Des produits commerciaux contenant du thiosulfate de sodium et un colorant alimentaire bleu sont disponibles. Ils permettent non seulement de neutraliser le chlore, mais aussi de suivre la distribution du vaccin dans les canalisations en marquant l'eau en bleu au début de la séance de vaccination, puis de contrôler le pourcentage d'oiseaux ayant consommé le vaccin en vérifiant la

présence de la couleur bleue sur leur langue. De plus, la poudre de lait écrémé peut être utilisée pour protéger les particules vaccinales des agents oxydants tels que le chlore ou le fer. Dans ce cas, elle est ajoutée à l'eau à raison de 2,5 g par litre et soigneusement mélangée avant la dissolution du vaccin afin d'éviter la précipitation des particules vaccinales causée par le lait non dissous (Guérin, *et al.*, 2011)

Il est essentiel de considérer le volume d'eau nécessaire, la durée d'administration, ainsi que le type et le nombre d'abreuvoirs requis pour le nombre spécifique de volailles lors de la planification précise de la procédure de vaccination à l'intérieur d'un bâtiment (Fritts, *et al.*, 2003).

Pour mettre en solution le vaccin, les flacons sont ouverts sous le niveau de l'eau afin d'éviter tout contact direct avec l'air et de favoriser une meilleure dissolution grâce à l'entrée d'eau sous pression dans le flacon sous vide. Ensuite, le flacon de vaccin est rincé deux fois pour récupérer le maximum de particules vaccinales. Il est important que le temps d'assoiffement ne dépasse pas 1 heure et 30 minutes. Les abreuvoirs sont nettoyés avec une éponge humide, sans utilisation de détergent ni de désinfectant (Guérin, *et al.*, 2011)

Parmi les points critiques à considérer, on trouve le risque d'inactivation du virus vaccinal, la diminution du titre vaccinal et l'impératif de vacciner chaque oiseau avec la dose complète (Fritts, *et al.*, 2003)



Figure 40 : Vaccination par eau de boisson (Mokhtar, 2022)

7.2.4.3.2. Vaccination par nébulisation

L'administration de vaccins vivants par nébulisation est pratiquée dans deux environnements distincts : les couvoirs et les bâtiments d'élevage. Dans le cadre de l'administration à un jour, de petits groupes de poussins, généralement de 80 à 150, sont simultanément vaccinés dans leurs caisses de transport à l'aide de tunnels de pulvérisation. Un volume d'eau contrôlé est administré de manière uniforme à chaque caisse, assurant une exposition homogène au vaccin. Les poussins sont couverts de liquide, permettant ainsi une application directe sur les yeux, les narines et la surface du duvet, incitant les oiseaux à se picorer mutuellement. La taille des particules n'est pas critique dans ce contexte, les gouttelettes étant généralement plus grossières, entre 100 et 800 microns. Pour la reconstitution du vaccin, de l'eau douce distillée et fraîche est recommandée, car la température de l'eau influence sa durée de vie (Fritts *et al.*, 2003)

L'administration de vaccins sur le terrain concerne souvent de grands effectifs, parfois plusieurs dizaines de milliers de volailles. Les volailles élevées au sol peuvent être plus difficiles à

vacciner car elles se déplacent dans le bâtiment, tandis que pour celles en cage, atteindre toutes les rangées et pulvériser suffisamment en profondeur peut poser des défis. Le choix de l'équipement de pulvérisation doit prendre en compte diverses caractéristiques telles que la taille des gouttelettes, la portée de pulvérisation, le volume d'eau consommé par unité de temps et le temps nécessaire pour vacciner un poulailler (Fritts *et al.*, 2003)



Figure 41 : Vaccination par nébulisation (Merial, 1992)

7.2.4.3.3. Vaccination par injection

7.2.4.3.4. Injection in ovo

La vaccination *in ovo* est réalisée lors du transfert des œufs en incubation vers l'éclosoir dans le couvoir. Le vaccin est injecté juste sous les membranes au fond de la chambre d'air de l'œuf. En

fonction de l'âge de l'embryon au moment du transfert, généralement entre 17 et 19 jours d'incubation, environ 25 à 75% du vaccin (0,05 ml dans la plupart des cas) est injecté dans la région du cou et de l'épaule. Les 25 à 75% restants du vaccin sont administrés dans le compartiment extra-embryonnaire (Stephen, *et al.*, 2020) (38) (*In ovo* technology for vaccine delivery).

Cette méthode s'applique aux vaccins contre la maladie de Marek, comprenant les sérotypes 1, 2 ou 3, qui sont respectivement Rispens CVI988, SB-1 ou HVT (Herpesvirus of Turkey), qu'ils soient utilisés seuls ou en combinaison. Ces vaccins incluent également des souches natives ou vecteurs, principalement la souche vaccinale HVT, comme le vaccin vecteur VHVT-IBD (maladies de Marek & Gumboro) (Fritts, *et al.*, 2003)

En pratique, un petit trou est réalisé du côté arrondi de l'œuf, et le vaccin est injecté sous la membrane chorio-allantoïdienne jusqu'à la cavité amniotique, ou directement dans l'embryon. Pour la vaccination *in ovo*, on utilise des injecteurs automatiques dans les couvoirs. Habituellement, des systèmes sanitaires intégrés garantissent une application du vaccin *in ovo* sans risque de contamination (Fritts, *et al.*, 2003).

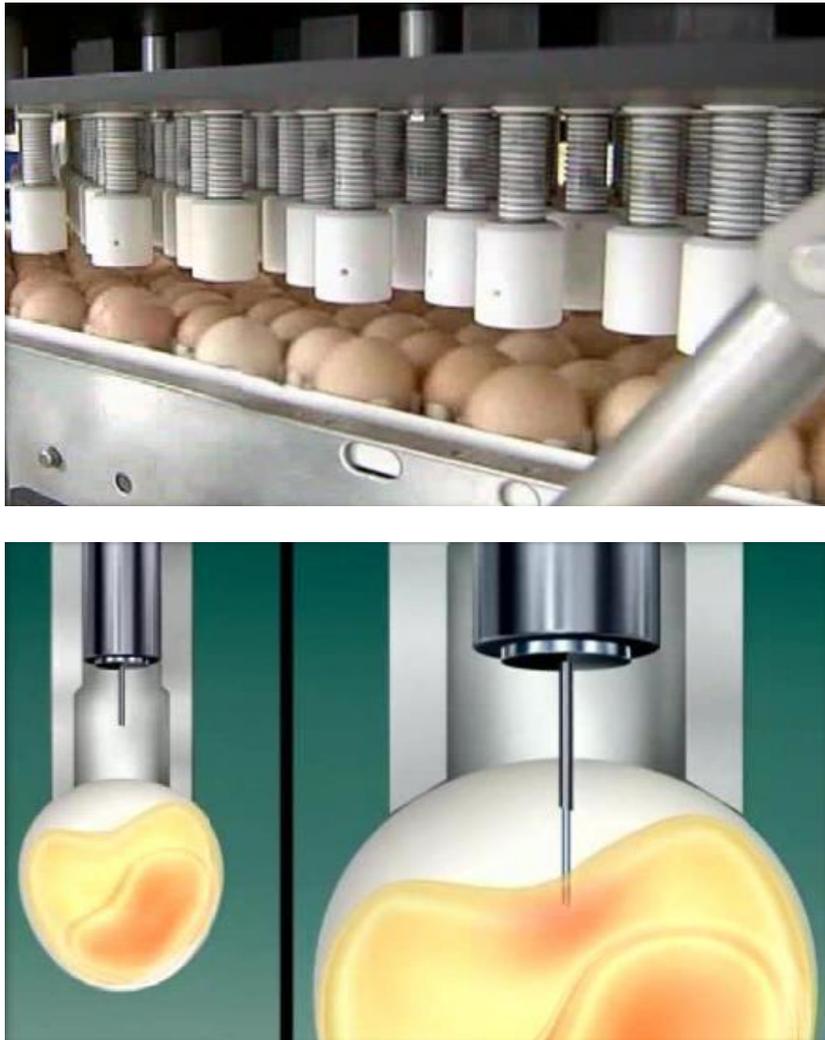


Figure 42 : Technique de vaccination *in ovo* dans le liquide amniotique (Merial, 1992)

7.2.4.3.5. Injection sous-cutanée / intramusculaire

Les injections sous-cutanées et intramusculaires sont couramment administrées aux reproducteurs et aux poules pondeuses commerciales avant la période de ponte. Il est recommandé de les administrer au moins quatre semaines avant le début de la ponte pour limiter les éventuels impacts négatifs sur la production d'œufs dus à la manipulation ou au vaccin. Pour l'injection sous-cutanée, on utilise généralement une aiguille de 1/2 pouce de calibre 18 dans la région du cou, idéalement à mi-chemin entre la tête et l'épaule. Cela permet au vaccinateur de soulever la peau du muscle du cou, d'insérer l'aiguille dirigée vers le corps de l'oiseau dans la zone sous-cutanée et d'administrer le vaccin. Pour l'injection intramusculaire, une aiguille de calibre 18 (1/2 pouce) est utilisée pour injecter le vaccin dans le muscle pectoral ou la patte. Il est plus sûr d'injecter dans le muscle pectoral superficiel, à 2 ou 3 cm de l'os de la quille, en

maintenant l'aiguille à un angle de 45 degrés par rapport à l'oiseau pour éviter toute injection accidentelle dans la cavité corporelle ou le foie (Lovell, 1995).

En règle générale, la vaccination des pattes est effectuée dans le muscle gastrocnémien latéral. Les deux sites d'injection intramusculaire peuvent entraîner la persistance d'une émulsion résiduelle pendant un certain temps (Droual, 1990).

La formation d'un dépôt résiduel dans le muscle est influencée par divers facteurs, notamment la nature de l'antigène et de l'adjuvant contenus dans le vaccin. Avant d'opter pour une injection intramusculaire, il est essentiel d'évaluer attentivement l'usage prévu de la viande (Stephen, *et al.*, 2020)



Figure 43 : Injection intramusculaire (bréchet) et sous-cutané (Guérin *et al.*, 2011)

7.2.4.3.6. Vaccination par voie oculo-nasale

La méthode de vaccination dite "goutte dans l'œil ou le conduit nasal" est principalement utilisée pour la vaccination LTI, mais elle peut également servir à garantir la précision de la dose

administrée pour certains vaccins, notamment ceux administrés en nébulisation (ND, SIGT) ou ceux fragiles comme les vaccins mycoplasmes thermosensibles. Un flacon compte-gouttes délivre des gouttes de 30 microns, et l'utilisation d'un excipient coloré permet de contrôler la qualité de l'administration. Cependant, cette méthode demande beaucoup de main-d'œuvre et ne permet pas une manipulation rapide si l'on veut assurer une administration de qualité. Malgré cela, il existe des dispositifs conçus pour améliorer la qualité de cette technique, notamment en maintenant la position du flacon de vaccin pour obtenir des gouttes de 30 microns de manière uniforme (Guérin, *et al.*, 2011 ; Mokhtar, 2022)



Figure 44 : Vaccination par goutte oculaire (Mérial, 2011)

7.2.4.3.7. Trempage du bec

Le trempage du bec consiste à immerger celui-ci jusqu'aux narines afin de faire pénétrer la solution dans les conduits nasaux des poussins (environ 150 à 200 ml). Cette méthode représente une variante de l'administration oculo-nasale et est recommandée exclusivement pour les poussins âgés de moins d'une semaine.

Dans certains pays, cette méthode reste largement utilisée, notamment pour la vaccination contre la maladie de Gumboro et la maladie de Newcastle durant la première semaine de vie. Cela est dû à la nécessité d'atteindre une couverture vaccinale de 100% tout en limitant les risques de réactions respiratoires potentielles.

La vaccination par trempage du bec est facile à réaliser et relativement rapide, assurant une vaccination efficace des jeunes poussins. En comparaison, l'administration par eau de boisson serait impraticable en raison de la consommation d'eau très irrégulière avant l'âge de 5 jours, tandis que la nébulisation présenterait un risque de déclencher des réactions respiratoires nocives. Souvent, la vaccination par trempage du bec est combinée à l'injection d'un vaccin inactivé à base d'huile, tel que ceux contre Newcastle et Gumboro (Mokhtar, 2022)



Figure 45 : Vaccination par trempage du bec (Mokhtar, 2022)

7.2.4.3.8. Vaccination par transfixion alaire (wing web)

La méthode privilégiée pour administrer les vaccins contre la variole aviaire est la vaccination par ponction de la membrane alaire. Un applicateur à double aiguille garantit que le vaccin est injecté dans la peau lors de la transfixion de l'aiguille. Pour assurer un contact optimal entre la dose vaccinale et les tissus cutanés, il est recommandé de déployer complètement l'aile, le dessous vers le haut, et de trans-fixer verticalement la membrane alaire vers le bas. Environ une semaine après la vaccination, il est conseillé de vérifier le site d'injection sur un échantillon d'oiseaux vaccinés. Une vaccination réussie se caractérisera par la formation d'un petit nodule avec un œdème et une croûte, témoignant de la réaction locale au vaccin (Fritts, *et al.*, 2003)



Figure 46 : Vaccination par transfixion de la membrane alaire (Mérial, 2011)

7.2.4.4. Protocoles de vaccination

La mise en place efficace d'un programme de vaccination vétérinaire repose sur une compréhension approfondie à la fois des spécificités du vaccin utilisé et de l'épidémiologie de l'agent pathogène ou du parasite concerné. Les aspects clés du vaccin à considérer incluent le pourcentage de sujets vaccinés initialement protégés, la durée de la protection offerte, et la portée de la couverture obtenue grâce au programme de vaccination (woolhouse, 1997)

7.2.4.5. Stratégies vaccinales utilisées

Trois grandes catégories de stratégies vaccinales peuvent être appliquées (Peyre *et al.*, 2009) :

- La stratégie préventive de vaccination est déployée dans les pays qui n'ont pas encore été touchés par la maladie mais qui courent un risque élevé de son introduction. Cette approche a été adoptée en France et aux Pays-Bas entre 2005 et 2006, ciblant une partie de la production pour une période limitée. Son objectif était de protéger les filières avicoles contre l'introduction du virus H5N1 de la grippe aviaire, qui sévissait alors parmi les oiseaux sauvages en Europe (Capua *et al.*, 2009).
- La vaccination d'urgence doit être entreprise pendant une épizootie (Peyre *et al.*, 2009). Tous les oiseaux vulnérables dans la zone de quarantaine autour du foyer, dont la taille dépend de la rapidité de propagation du virus, doivent être vaccinés. Étant donné que l'immunité ne se développe qu'environ deux semaines après l'administration du vaccin, la vaccination

d'urgence doit être accompagnée d'autres mesures de contrôle telles que la restriction des déplacements et l'abattage, pour limiter la propagation virale pendant cette période et éradiquer l'infection. Elle doit également être rapidement mise en œuvre, nécessitant ainsi la disponibilité de banques de vaccins. L'Italie a adopté cette stratégie pour protéger les élevages de dindes contre plusieurs introductions des virus de la grippe aviaire hautement pathogène (IAHP) et faiblement pathogène (IAFP) entre 1999 et 2008 (Capua *et al.*, 2009).

- La stratégie vaccinale prophylactique est déployée dans les pays où les virus de la grippe aviaire circulent de manière endémique. Son objectif est de restreindre la propagation virale sur le territoire afin de contrôler cette diffusion et éventuellement d'atteindre l'éradication. Actuellement, plusieurs pays adoptent cette approche, notamment le Mexique (H7 FP), le Bangladesh (H5 HP et FP ainsi que H9 FP), l'Égypte (H5 FP et HP), le Vietnam (H5 HP), la Chine (H9, H7 et H5 FP et HP), et l'Indonésie (H5 HP).

Les stratégies de vaccination peuvent être largement distribuées à toute la population ou être ciblées spécifiquement sur certains types d'élevages tels que les grands-parentaux (Hoffmann, 2007), les races locales ou même les oiseaux sauvages captifs dans les zoos (EFSA, 2007). Dans ce dernier cas, l'objectif n'est pas d'arrêter la propagation du virus, mais plutôt de protéger ces individus pour éviter qu'ils ne contractent une infection pouvant entraîner une mortalité et la perte de diversité génétique. Pour les sous-types réglementés comme H5 et H7, le programme vaccinal est généralement défini au niveau national par les autorités en charge de la santé animale. La mise en œuvre de la vaccination est ensuite supervisée par les acteurs de l'industrie sous la surveillance des autorités sanitaires nationales et locales. Dans les pays en développement, où une partie de la production avicole est constituée de petits élevages qui ont souvent du mal à mettre en place des protocoles de vaccination, cette tâche est généralement prise en charge par les autorités publiques (McLeod *et al.*, 2007). Pour atteindre ces petits élevages, les vaccins doivent être accessibles, stables à température et faciles à utiliser (Guyonnet and Peters, 2020). Il est également essentiel que toute stratégie de vaccination soit suivie d'une surveillance post-vaccinale pour évaluer son efficacité dans la réduction de la circulation virale et le niveau de protection de la population concernée (OIE, 2007)

7.2.4.6. Échec vaccinal

Divers facteurs peuvent entraîner l'inefficacité d'un vaccin. L'une des causes les plus courantes est une administration incorrecte du vaccin. Certains vaccins vivants, comme celui contre la maladie de Marek, sont sensibles et peuvent être désactivés si les protocoles de manipulation recommandés par le fabricant ne sont pas suivis scrupuleusement avant l'administration. De même, les vaccins viables administrés dans l'eau de boisson peuvent être dégradés avant d'atteindre l'oiseau s'ils sont manipulés de manière incorrecte ou si des désinfectants sont présents dans l'eau sans avoir été préalablement éliminés avant l'ajout du vaccin. En outre, les vaccins administrés par injection intramusculaire ou sous-cutanée peuvent ne pas produire les résultats escomptés si les vaccinateurs n'appliquent pas correctement la technique d'administration au site de vaccination approprié (Stephen, *et al.*, 2020)

Bien que la principale raison derrière l'échec d'un vaccin soit souvent une erreur dans son administration, il existe également des cas où le vaccin lui-même ne fournit pas une protection adéquate. Par exemple, dans certaines situations, la virulence de la souche naturelle d'un agent pathogène peut être significativement plus élevée que celle de la souche vaccinale atténuée. Dans ces circonstances, le vaccin peut être administré avec succès au troupeau, mais son efficacité peut ne pas être suffisante pour garantir une protection complète contre la maladie. De plus, de nombreux agents infectieux possèdent différents sérotypes, ce qui peut entraîner un échec du vaccin si les antigènes du sérotype vaccinal ne correspondent pas à ceux du sérotype spécifique de l'agent pathogène responsable de la maladie (Stephen, *et al.*, 2020)

Les pratiques de gestion jouent un rôle crucial dans la prévention des échecs vaccinaux. L'accumulation d'agents infectieux dans une exploitation sur plusieurs cycles de troupeaux, sans nettoyage ni désinfection, peut entraîner une concentration tellement élevée ou proche de certains agents pathogènes que même un programme de vaccination efficace pourrait être dépassé. De plus, le statut immunitaire du troupeau reproducteur peut influencer l'efficacité des vaccins. Si les niveaux d'anticorps maternels transmis par le troupeau reproducteur sont élevés, la vaccination des nouveau-nés dans les premières semaines de vie peut être inefficace car les anticorps maternels neutralisent le vaccin. Il est donc essentiel de prendre en compte la présence ou l'absence d'anticorps maternels lors de la vaccination des jeunes volailles avec des vaccins vivants (Stephen, *et al.*, 2020)

Certains agents pathogènes et mycotoxines ont des propriétés immunosuppressives qui peuvent compromettre l'efficacité des vaccins. Par exemple, des virus tels que celui de la bursite infectieuse, de l'anémie infectieuse et de la maladie de Marek peuvent induire une immunosuppression sévère chez les poulets. De même, la présence de l'aflatoxine, une mycotoxine, s'est avérée expérimentalement immunosuppressive et a été associée à une diminution de la résistance aux maladies (Stephen *et al.*, 2020)

7.3. Conséquences économiques de la surveillance et du contrôle de l'influenza aviaire

Naturellement, la mise en œuvre d'un programme de surveillance et/ou d'une stratégie de contrôle représente un coût pour le pays ou le secteur qui le met en place. Les décideurs prennent souvent leurs décisions en tenant compte des considérations économiques. Les divers impacts de la mise en place d'une stratégie de surveillance et/ou de contrôle lors d'une crise de grippe aviaire sur l'économie d'un pays peuvent être identifiés comme suit (McLeod, 2009) :

1. Impact sur le marché des produits aviaires : La médiatisation de l'épizootie, les mesures de contrôle et les craintes concernant le potentiel zoonotique entraînent généralement une baisse de la consommation des produits aviaires, affectant ainsi ce marché.
2. Impact sur la productivité avicole : Les mesures de contrôle de l'infection obligent certains éleveurs à réduire voire à arrêter leur production.
3. Coût de la gestion des oiseaux malades : Cela inclut les frais de traitement, le cas échéant, ainsi que les coûts liés à la gestion des carcasses.
4. Coût direct de la prévention et du contrôle : Cela comprend les coûts en matériel et en main-d'œuvre pour mener la surveillance, l'abattage, le contrôle des mouvements et la vaccination.
5. Coût de la réhabilitation : Après une crise sanitaire majeure, la remise en état des filières avicoles nécessite des investissements importants pour reconstituer les stocks et améliorer la biosécurité afin d'éviter de nouvelles crises.
6. Impact de la restructuration : Souvent, une restructuration de la filière est nécessaire pour respecter les nouvelles normes sanitaires, ce qui peut exiger des investissements substantiels.

En revanche, les avantages de la mise en place de mesures de surveillance et de contrôle sont également significatifs :

- Avantages sociaux et économiques de la prévention d'une épidémie voire d'une pandémie humaine.
- Avantages liés à l'augmentation de la production avicole : Protéger les oiseaux contre les infections leur permet d'exprimer pleinement leur potentiel productif, ce qui peut conduire à des bénéfices pour les éleveurs et les filières.

De nombreuses études se concentrent sur l'évaluation économique des stratégies de contrôle dans le cadre de la lutte contre la grippe aviaire à différentes échelles, que ce soit au niveau national (Longworth *et al.*, 2014), régional (Busani *et al.*, 2007), sectoriel (Egbedewe-Mondzozo *et al.*, 2013) ou sur le marché de la volaille vivante (Fournié *et al.*, 2013). Ces stratégies doivent être adaptées au contexte spécifique du pays et à la situation épidémiologique à laquelle elles sont confrontées (Hautefeuille, 2021)

Conclusion

En conclusion, Après une analyse approfondie de l'histoire, de l'épidémiologie et de l'impact économique de l'influenza aviaire, il est clair que cette maladie virale représente une menace sérieuse pour la santé publique, la sécurité alimentaire et l'économie mondiale. Les pandémies passées, telles que la grippe espagnole de 1918, la grippe asiatique de 1957 et la grippe porcine de 2009, ont laissé des traces profondes dans l'histoire de la santé publique.

cette étude approfondie sur l'influenza aviaire a permis de mettre en lumière plusieurs conclusions essentielles ; Les réassortiments entre souches virales, favorisés par les rassemblements d'oiseaux migrateurs, ont conduit à l'émergence de nouveaux sous-types viraux comme H5N8 qui ont causé de nombreux foyers en Europe et en Afrique entre 2016-2018, Les migrations d'oiseaux sauvages, en particulier les anatidés, jouent un rôle majeur dans l'introduction et la dissémination des virus IAHP à grande échelle, Les virus IA peuvent avoir des impacts sanitaires et économiques considérables, avec des épizooties ayant entraîné l'abattage de millions d'oiseaux et des pertes de centaines de millions d'euros pour les filières avicoles.

L'importance de la recherche continue dans le domaine de l'IA ne peut être surestimée. Il est impératif de rester à l'avant-garde de la recherche virologique pour mieux comprendre la dynamique de ces virus chez la faune sauvage, et de la mise en place de stratégies de contrôle plus efficaces pour anticiper et répondre aux évolutions des souches virales, renforcer les mesures de prévention et de contrôle, et de la surveillance épidémiologique pour une réponse rapide en cas d'émergence de nouveaux variants. La collaboration internationale étroite entre pays touchés est également primordiale pour suivre l'évolution de ces virus, partager les données, les bonnes pratiques et les ressources, afin de lutter efficacement contre les épizooties et les pandémies d'influenza aviaire qui transcendent les frontières nationales pour atténuer les risques et protéger la santé publique et animale à l'échelle mondiale.

En termes d'implications économiques, les épizooties d'IA ont un impact significatif sur les filières avicoles, les échanges commerciaux internationaux et la sécurité alimentaire. Les pertes financières, les restrictions commerciales et les perturbations du marché peuvent avoir des répercussions à long terme sur l'économie mondiale, soulignant la nécessité d'une gestion proactive des crises sanitaires.

En somme, cette étude souligne l'impératif de poursuivre la recherche soutenue au niveau mondial, de renforcer la collaboration internationale et de maintenir une vigilance constante et accrue pour prévenir et contrôler efficacement l'influenza aviaire, garantissant ainsi la santé publique mondiale et la sécurité des populations aviaires. Seule une approche "One Health" intégrant les dimensions animales, humaines et environnementales permettra de mieux prévenir et contrôler ces maladies émergentes.

Références bibliographiques

- Abolnik, C, Pieterse, R, Peyrot, B.M, Choma, P, Phiri, T.P, Ebersohn, K, Heerden, C.J.V, Vorster, A.A, Zel, G.V.D, Geertsma, P.J, Laleye, A.T, Govindasamy, K, Rauff, D.L, 2019.** The incursion and spread of highly pathogenic avian influenza H5N8 Clade 2.3.4.4 within South Africa. *Avian Diseases* 63, 149–156. <https://doi.org/10.1637/11869-042518-Reg.1>
- Adlhoch, C, Fusaro, A, Kuiken, T, Monne, I, Smietanka, K, Staubach, C, Muñoz Guajardo, I, Baldinelli, F, European, F.S.A, European, C. for D.P. and C, European, U.R.L. for A. influenza, 2019.** Avian influenza overview February– August 2019. *EFSA Journal* 17. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5843>
- Adlhoch, C, Fusaro, A, Kuiken, T, Niqueux, E, Staubach, C, Terregino, C, Guajardo, I.M, Baldinelli, F, 2020a.** Avian influenza overview February – May 2020. *EFSA Journal* 18, e06194. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6194>
- Adlhoch, C, Fusaro, A, Kuiken, T, Niqueux, E, Staubach, C, Terregino, C, Guajardo, I.M, Baldinelli, F, European, F.S.A, European, C. for D.P. and C. and E.U.R.L. for A.I, 2020b.** Avian influenza overview November 2019– February 2020. *EFSA Journal* 18. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6096>
- Agence de la santé animale et végétale,** Test pour la détermination de l'indice de pathogénicité intraveineux (IPIV) pour l'influenza aviaire ; [protocol IntravenousPathogenicity_fr.pdf \(vla.gov.uk\)](https://www.vla.gov.uk/protocol-IntravenousPathogenicity_fr.pdf)
- Al-Azemi, Ahmad, Bahl, Justin, Al-Zenki, Sameer, Al-Shayji, Yousif, Al-Amad, Sami, Chen, Honglin, Guan, Yi, Peiris, J. S. Malik et Smith, Gavin J. D, 2008.** Avian influenza A virus (H5N1) outbreaks, Kuwait, 2007. In : *Emerging Infectious Diseases*. juin 2008. Vol. 14, n° 6, p. 958- 961. DOI 10.3201/eid1406.080056.
- Alders, R, Awuni, J.A, Bagnol, B, Farrell, P, De Haan, N, 2014.** Impact of avian influenza on village poultry production globally. *EcoHealth* 11, 63–72. <https://doi.org/10.1007/s10393-013-0867-x>
- Alexander D.J (1995).** The epidemiology and control of avian influenza and Newcastle disease. *J. Comp.pathol* 112 : 105-126
- Alexander, D.J, 2000.** A review of avian influenza in different bird species. *Veterinary Microbiology* 74, 3–13. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(00\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(00)00160-7)
- Alexander, D.J, 2007.** An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine, 4th International Veterinary Vaccines and Diagnostics Conference, Oslo, 25-29 June 2006* 25, 5637–5644. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.10.051>
- Alexander, D.J, Brown, I.H, 2009.** History of highly pathogenic avian influenza. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE* 28, 19–38. <https://doi.org/10.20506/rst.28.1.1856>
- Ananya, Ananya, 2020** "Virus-like particle vaccine manufacturing from yeast", Open Access Master's Report, Michigan Technological University. <https://doi.org/10.37099/mtu.dc.etr/1065>
- Anses, 2017.** Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « l'ajustement des niveaux de risque d'infection par l'influenza aviaire hautement pathogène, quelle que soit la souche, des oiseaux détenus en captivité sur le territoire métropolitain à partir des oiseaux sauvages ». Anses, Maisons-Alfort. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2016SA0245.pdf>
- Arnal, A, Vittecoq, M, Pearce-Duvet, J, Gauthier-Clerc, M, Boulinier, T, Jourdain, E, 2015.** Laridae : A neglected reservoir that could play a major role in avian influenza virus epidemiological dynamics. *Critical Reviews in Microbiology* 41, 508–519. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.870967>
- Artois, M, Bicoût, D, Doctrinal, D, Fouchier, R, Gavier-Widen, D, Globig, A, Hagemeijer, W, Mundkur, T, Munster, V, Olsen, B, 2009.** Outbreaks of highly pathogenic avian influenza in Europe : the risks associated with wild birds. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE* 28, 69– 92. <https://doi.org/10.20506/rst.28.1.1854>
- Awada, L, Tizzani, P, Noh, S.M, Ducrot, C, Ntsama, F, Caceres, P, Mapitse, N, Chalvet-Monfray, K, 2018.** Global dynamics of highly pathogenic avian influenza outbreaks in poultry between 2005 and 2016— Focus on distance and rate of spread. *Transboundary and Emerging Diseases* 65, 2006–2016. <https://doi.org/10.1111/tbed.12986>

- Barategui C. 2020** Étude épidémiologique du virus de l'influenza aviaire et du virus de la maladie de Newcastle chez l'avifaune sauvage aux Emirats Arabes Unis. ; Available from : https://oatao.univ-toulouse.fr/25412/1/Barategui_25412.pdf
- Beato, M.S, Realpe-Quintero, M, Bonfante, F, Mancin, M, Ormelli, S, Terregino, C, GonzalezHernandez, C, Capua, I, 2013.** Cross-clade protection against H5N1 HPAI strains recently isolated from commercial poultry in Egypt with a single dose of a baculovirus based vaccine. *Vaccine* 31, 5075–5081. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.073>
- Becker, W.B, 1966.** The isolation and classification of Tern virus : Influenza Virus A/Tern/South Africa/1961. *Epidemiology & Infection* 64, 309–320. <https://doi.org/10.1017/S0022172400040596>
- Belshe, R.B, 2005.** The origins of pandemic influenza--lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med*, . 353(21) : p. 2209-11
- Bevins, S.N, Dusek, R.J, White, C.L, Gidlewski, T, Bodenstern, B, Mansfield, K.G, DeBruyn, P, Kraege, D, Rowan, E, Gillin, C, Thomas, B, Chandler, S, Baroch, J, Schmit, B, Grady, M.J, Miller, R.S, Drew, M.L, Stopak, S, Zscheile, B, Bennett, J, Sengl, J, Brady, C, Ip, H.S, Spackman, E, Killian, M.L, Torchetti, M.K, Sleeman, J.M, Deliberto, T.J, 2016.** Widespread detection of highly pathogenic H5 influenza viruses in wild birds from the Pacific Flyway of the United States. *Scientific Reports* 6, 28980. <https://doi.org/10.1038/srep28980>
- Bi, Y, Chen, Q, Wang, Q, Chen, J, Jin, T, Wong, G, Quan, C, Liu, J, Wu, J, Yin, R, Zhao, L, Li, M, Ding, Z, Zou, R, Xu, W, Li, H, Wang, H, Tian, K, Fu, G, Huang, Y, Shestopalov, A, Li, S, Xu, B, Yu, H, Luo, T, Lu, L, Xu, X, Luo, Y, Liu, Y, Shi, W, Liu, D, Gao, G.F, 2016.** Genesis, Evolution and Prevalence of H5N6 Avian Influenza Viruses in China. *Cell Host Microbe* 20, 810–821. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.10.022>
- Boon, A.C.M, Sandbulte, M.R, Seiler, P, Webby, R.J, Songserm, T, Guan, Y, Webster, R.G, 2007.** Role of terrestrial wild birds in ecology of influenza A virus (H5N1). *Emerging Infectious Diseases* 13, 1720–1724. <https://doi.org/10.3201/eid1311.070114>
- Bosco-Lauth, A.M, Marlenee, N.L, Hartwig, A.E, Bowen, R.A, Root, J.J, 2019.** Shedding of clade 2.3.4.4 H5N8 and H5N2 highly pathogenic avian influenza viruses in peridomestic wild birds in the U.S. *Transboundary and Emerging Diseases* 66, 1301–1305. <https://doi.org/10.1111/tbed.13147>
- Briand, F.X, Niqueux, E, Schmitz, A, Hirchaud, E, Quenault, H, Allée, C, Le Prioux, A, Guillou-Cloarec, C, Ogor, K, Le Bras, M.O, Gares, H, Daniel, P, Fediaevsky, A, Martenot, C, Massin, P, Le Bouquin, S, Blanchard, Y, Eterradossi, N, 2018.** Emergence and multiple reassortments of French 2015–2016 highly pathogenic H5 avian influenza viruses. *Infection, Genetics and Evolution* 61, 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.04.007>
- Briand, F.-X, Schmitz, A, Ogor, K, Prioux, A.L, Guillou-Cloarec, C, Guillemoto, C, Allée, C, Bras, M.- O.L, Hirchaud, E, Quenault, H, Touzain, F, Cherbonnel-Pansart, M, Lemaitre, E, Courtillon, C, Gares, H, Daniel, P, Fediaevsky, A, Massin, P, Blanchard, Y, Eterradossi, N, Werf, S. van der, Jestin, V, Niqueux, E, 2017.** Emerging highly pathogenic H5 avian influenza viruses in France during winter 2015/16 : phylogenetic analyses and markers for zoonotic potential. *Eurosurveillance* 22, 30473. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.9.30473>
- Brown, I, Mulatti, P, Smietanka, K, Staubach, C, Willeberg, P, Adlhoch, C, Candiani, D, Fabris, C, Zancanaro, G, Morgado, J, Verdonck, F, 2017.** Avian influenza overview October 2016– August 2017. *EFSA Journal* 15, e05018. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5018>
- Brown, J.D, Swayne, D.E, Cooper, R.J, Burns, R.E, Stallknecht, D.E, 2007.** Persistence of H5 and H7 avian influenza viruses in water. *Avian Diseases* 51, 285–289. <https://doi.org/10.1637/7636-042806r.1>
- Brugère-Picoux J, Vaillancourt J-P, Shivaprasad HL, Venne D, Bouzouaia M, 2020.** Manuel de pathologie aviaire, . 25(16) : p. 127-143.
- Bui, C.M, Adam, D.C, Njoto, E, Scotch, M, MacIntyre, C.R, 2018.** Characterising routes of H5N1 and H7N9 spread in China using Bayesian phylogeographical analysis. *Emerging microbes & infections* 7, 184. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0185-z>
- Busani, L, Pozza, M.D, Bonfanti, L, Toson, M, Marangon, S, 2007.** Evaluation of the Efficacy of Intervention Measures and Vaccination for the Control of LPAI Epidemics in Verona Province (Veneto, Italy). *avdi* 51, 463–466. <https://doi.org/10.1637/7557-033106R.1>

Capua I, Marangaon S (2003). La vaccination en tant qu'outil utilisable contre l'influenza aviaire. In : Organisation Mondiale de la Santé animale. 71ème session générale du Comité International, Paris, 18-23 mai 2003, document 71SG/12/CS3E. Organisation Mondiale de la Santé animale : Paris, 10 p.

Capua, I, Schmitz, A, Jestin, V, Koch, G, Marangon, S, 2009. Vaccination as a tool to combat introductions of notifiable avian influenza viruses in Europe, 2000 to 2006. *OIE Revue Scientifique et Technique* 28, 245–259. <https://doi.org/10.20506/rst.28.1.1861>

Capua, I, Terregino, C, Cattoli, G, Mutinelli, F, Rodriguez, J.F, 2003. Development of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy using a vaccine containing a heterologous neuraminidase for the control of avian influenza. *Avian Pathol.* 32, 47–55. <https://doi.org/10.1080/0307945021000070714>

Caron, A, Cappelle, J, Gaidet, N, 2017. Challenging the conceptual framework of maintenance hosts for influenza A viruses in wild birds. *Journal of Applied Ecology* 54, 681–690. <https://doi.org/10.1111/1365-2664.12839>

Caron, A, Grosbois, V, Etter, E, Gaidet, N. et Garine-Wichatitsky, M, 2014. Bridge hosts for avian influenza viruses at the wildlife/domestic interface : An ecoepidemiological framework implemented in southern Africa. In : *Preventive Veterinary Medicine*. décembre 2014. Vol. 117, n° 3- 4, p. 590- 600. DOI10.1016/j.prevetmed.2014.09.014

Casey, Douglas et Edwards, Scott V, 2008. Ecology of Avian Influenza Virus in Birds. In : *The Journal of Infectious Diseases*. 15 février 2008. Vol. 197, n° s1, p. S29- S33. DOI 10.1086/524991.

CBC. 2009 ; Available from : "<http://www.cbc.ca/news/health/story/2009/09/04/f-flu-myths.html>

CCHST. 2023 Influenza.; Available from : https://www.cchst.ca/oshanswers/biol_hazards/influenza.pdf

CDC, 2023. Avian Influenza (Bird Flu). ; Available from : <https://www.cdc.gov/niosh/topics/avianflu/>

Chen, J, Liang, B, Hu, J, Liu, H, Sun, J, Li, M, Chen, Q, He, Y, Liu, D, 2019. Circulation, Evolution and Transmission of H5N8 virus, 2016–2018. *Journal of Infection* 79, 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.07.005>

Chen, Y, Liang, W, Yang, S, Wu, N, Gao, H, Sheng, J, Yao, H, Wo, J, Fang, Q, Cui, D, Li, Y, Yao, X, Zhang, Yuntao, Wu, H, Zheng, S, Diao, H, Xia, S, Zhang, Yanjun, Chan, K.-H, Tsoi, H.-W, Teng, J.L.-L, Song, W, Wang, P, Lau, S.-Y, Zheng, M, Chan, J.F.-W, To, K.K.-W, Chen, H, Li, L, Yuen, K.-Y, 2013. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry : clinical analysis and characterisation of viral genome. *Lancet* 381, 1916–1925. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60903-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60903-4)

Childs, R.A, et al, 2009. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol.* 27(9) : p. 797-799.

Council of the European Communities (1992). Council Directive 92/40/EEC of 19th May 1992 introducing Community measures for the control of avian influenza. *Off.J.European Communities*

Cox, N.J, Trock, S.C, Uyeki, T.M, 2016. Public health implications of animal influenza viruses, in : *Animal Influenza*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 92–132. <https://doi.org/10.1002/9781118924341.ch5>

Cox, N.J, Uyeki, T.M, 2008. Public health implications of avian influenza viruses, in : *Avian Influenza*. John Wiley & Sons, pp. 453–484

Cros, J.F. and P. Palese, 2003. Trafficking of viral genomic RNA into and out of the nucleus : influenza, Thogoto and Borna disease viruses. *Virus Res.* 95(1-2) : p. 3-12.

Davis, C.G, Dyck, J, 2015. Shocks to a trading system : Northeast Asia poultry trade and avian influenza. *International Food and Agribusiness Management Review* 18, 16. <https://www.ifama.org/resources/Documents/v18ia/Davis-Dyck.pdf>

De Marco, M.A, Foni, G.E, Campitelli, L, Raffini, E, Trani, L.D, Delogu, M, Guberti, V, Barigazzi, G, Donatelli, I, 2003. Circulation of Influenza Viruses in Wild Waterfowl Wintering in Italy During the 1993–99 Period : Evidence of Virus Shedding and Seroconversion in Wild Ducks. *Avian Dis.* 47, 861–866. <https://doi.org/10.1637/0005-2086-47.s3.861>

Decha, P, et al, 2008. Source of high pathogenicity of an avian influenza virus H5N1 : why H5 is better cleaved by furin. *Biophys J.* 95(1) : p. 128-34.

Dhingra, M.S, Artois, J, Dellicour, S, Lemey, P, Dauphin, G, Von Dobschuetz, S, Van Boeckel, T.P, Castellan, D.M, Morzaria, S, Gilbert, M, 2018. Geographical and historical patterns in the emergences

of novel highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5 and H7 viruses in poultry. *Front. Vet. Sci.* 5. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00084>

DelpontMattias .2021. Observance des mesures de biosécurité dans les élevages de volailles français : pratiques et attitudes. *Sciences agricoles. Institut National Polytechnique de Toulouse - INPT, . Français.* ffNNT : 2021INPT0044ff. fftel-04170665f

Ducouso, J, Duval, R.E, Faou, A.L, 2018. La grippe aviaire : retour sur l'épizootie française. *Revue Méd. Vét.* 14. https://www.revmedvet.com/2018/RMV169_38_51.pdf

Easterbrook, J.D, et al, 2012. Protection against a lethal H5N1 influenza challenge by intranasal immunization with virus-like particles containing 2009 pandemic H1N1 neuraminidase in mice. *Virology,* . 432(1) : p. 39-44.

EFSA, 2007. Opinion of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) on a request from the Commission related with the vaccination against avian influenza of H5 and H7 subtypes as a preventive measure carried out in Member States in birds kept in zoos under Community approved programmes. *EFSA Journal* 5, 450. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2007.450>

Egbendewe-Mondzozo, A, Elbakidze, L, Mccarl, B.A, Ward, M.P, Carey, J.B, 2013. Partial equilibrium analysis of vaccination as an avian influenza control tool in the U.S. poultry sector. *Agricultural Economics (United Kingdom)* 44, 111–123. <https://doi.org/10.1111/j.1574-0862.2012.00634.x>

Elbers, A.R.W, Gonzales, J.L, 2020. Quantification of visits of wild fauna to a commercial free-range layer farm in the Netherlands located in an avian influenza hot-spot area assessed by videocamera monitoring. *Transboundary and Emerging Diseases* 67, 661–677. <https://doi.org/10.1111/tbed.13382>
Emerg Infect Dis, 2004. 10(8) : p. 1385-90.

Eur-lex, 2006. Council directive 2005/94/EC of 20 December 2005 on Community measures for the control of avian influenza and repealing Directive 92/40/EEC, *Official Journal of the European Union.* <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32005L0094>

European Commission, 2004. 2004/159/EC : Commission Decision of 16 February 2004 amending for the second time Decision 2002/975/EC on introducing vaccinations to supplement the measures to control infections with low pathogenic avian influenza in Italy and on specific movement control measures *Official Journal of the European Union.* [http://data.europa.eu/eli/dec/2004/159\(1\)/oj/eng](http://data.europa.eu/eli/dec/2004/159(1)/oj/eng)

European Commission. Scientific Committee on animal health and animal welfare (2000). The definition of avian influenza. The use of vaccination against avian influenza. Document Sanco/B3/AH/R17/2000. European Commission : Brussels, 36p

FAO, 2019a. H5N8 HPAI Global situation update. FAO, Rome, Italy. <http://www.fao.org/WAICENT/faoINFO/AGRICULT/againfo/programmes/en/empres/H5N8/s>

FAO, 2019b. H7N9 situation update http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/h7n9/situation_update.html

FAO, 2020. EMPRES-i - Global Animal Disease Information System <http://empres-i.fao.org/eipws3g/>

FAO, OIE, WHO Regional office for the western Pacific, 2006. FAO/OIE/WHO Consultation on avian influenza and human health : risk reduction measures in producing, marketing and living with animals in Asia (No. RS/2005/GE/28(MAA)). World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Kuala Lumpur, Malaysia. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208368/RS_2005_GE_28_MAA_eng.pdf?s

Ferguson, N.M, A.P. Galvani, and R.M. Bush, 2003. Ecological and immunological determinants of influenza evolution. *Nature,* . 422(6930) : p. 428-33.

Fields, B.N, D.M. Knipe, and P.M. Howley, 2007, Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Fouchier R.A, Munster V, Wallensen A, Bestebroer T.M, Herfst S, Smith D, Rimmelzwaan G.F, Olsen B, Osterhaus A.D (2005). Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls, *J. Virology* 79 : 2814-2822.

Fouchier, R.A, et al, 2004. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A,* . 101(5) : p. 1356-61.

Fournié, G, Guitian, J, Desvaux, S, Cuong, V.C, Dung, D.H, Pfeiffer, D.U, Mangtani, P, Ghani, A.C, 2013. Interventions for avian influenza A (H5N1) risk management in live bird market networks. *PNAS* 110, 9177–9182. <https://doi.org/10.1073/pnas.1220815110>

- Fowlkes, A.L, et al,2009.** Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) deaths in the United States, April-July . *Clinical Infectious Diseases*, 2011. 52(suppl 1) : p. S60.
- Freidl, G.S, Meijer, A, Bruin, E. de, Nardi, M. de, Munoz, O, Capua, I, Breed, A.C, Harris, K, Hill, A, Kosmider, R, Banks, J, Dobschuetz, S. von, Stark, K, Wieland, B, Stevens, K, Werf, S. van der, Enouf, V, Meulen, K. van der, Reeth, K.V, Dauphin, G, Koopmans, M, Consortium, F, 2014.** Influenza at the animal–human interface : a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Eurosurveillance* 19, 20793. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.18.20793>
- Gaidet, N, Caron, A, 2016.** Rôle des oiseaux sauvages dans la transmission et la dispersion des virus de l’influenza aviaire : apport de l’éco-épidémiologie dans les écosystèmes afro-tropicaux. *Cahiers Agricultures*. <https://doi.org/10.1051/cagri/2016037>
- Gilbert, S.C,2012.** Influenza vaccines and immunopathology. *Expert Rev Vaccines*, . 11(8) : p. 873-5.
- GIPAC, 2017.** Guide de biosécurité dans les élevages avicoles au moyen orient, Disponible sur le site : [Biosecurity-Guide-FRENCH-12.pdf](https://www.ussec.org/Biosecurity-Guide-FRENCH-12.pdf) (ussec.org)
- Glaser, L, et al,2007.** Effective replication of human influenza viruses in mice lacking a major alpha2,6 sialyltransferase. *Virus Res*, . 126(1-2) : p. 9-18.
- Glimour H, H.N. 2010 ;** Available from : [partxx\(H1N1 vaccination\)_f.indd](https://www.statcan.gc.ca/partxx(H1N1_vaccination)_f.indd) (statcan.gc.ca)
- Gourreau, JM ; Hannoun, C ; Kaiser, C ; Jestin, A. 1980.** Excretion of human influenza virus by experimentally infected pigs (author's transl). *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*. 3(1-2), 137-46.
- Gregory, V, et al,2001.** Infection of a child in Hong Kong by an influenza A H3N2 virus closely related to viruses circulating in European pigs. *J Gen Virol*, . 82(Pt 6) : p. 1397-406.
- Guillaume Croville,2013.** Analyse de la variabilité génétique des virus Influenza aviaries par séquençage à très haut débit.. *Sciences du Vivant [q-bio]*. . fhal-01502556f, disponible a l’adresse : HAL Id : hal-01502556 <https://ephe.hal.science/hal-01502556>
- Guinat, C, Artois, J, Bronner, A, Guerin, J.L, Gilbert, M, Paul, M.C, 2019a.** Duck production systems and highly pathogenic avian influenza H5N8 in France.. *Sci Rep* 9, 6177. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42607-x>
- Guinat, C, Nicolas, G, Vergne, T, Bronner, A, Durand, B, Courcou, A, Gilbert, M, Guerin, J.-L, Paul, M.C, 2018.** Spatio-temporal patterns of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N8 spread, France, 2016 to 2017. *Euro Surveill* 23, 1700791. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.26.1700791>
- Guo, Y ; ·w ang, M ; Kawaoka, Y ; Gorman, O ; Ito, T ; Saito, T ; Webster, R G.1992.** Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology*. 188(1), 245-55.
- Guyonnet, V, Peters, A.R, 2020.** Are current avian influenza vaccines a solution for smallholder poultry farmers? *Gates Open Research* 4, 122. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13171.1>
- Hautefeuille Claire, 2021.** Evaluation de l’efficacité des stratégies de vaccination contre l’influenza aviaire dans les réseaux de production de volailles en lien avec les mobilités humaines, matérielles et animales. *Sciences agricoles*. Université Montpellier. Français. ffnNT : 2021MONTG013ff. fftel- 03343935, disponible a l'adresse : <https://theses.hal.science/tel-03343935> HYPERLINK "https://theses.hal.science/tel-03343935"03343935
- Hénaux, V, Samuel, M.D, 2011.** Avian influenza shedding patterns in waterfowl : Implications for surveillance, environmental transmission, and disease spread. *Journal of Wildlife Diseases* 47, 566–578. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-47.3.566>
- Hillaire, M.L, et al,2013.** Human T-cells directed to seasonal influenza A virus cross react with 2009 pandemic influenza A (H1N1) and swine-origin triple-reassortant H3N2 influenza viruses. *J Gen Virol*,. 94(Pt 3) : p. 583-92.
- Hoffmann, I, 2007.** Vaccination : a means for preserving poultry genetic resources? *Developments in biologicals* 130, 111–119
- Huang, J.W. and J.M. Yang, 2011.** Changed epitopes drive the antigenic drift for influenza A (H3N2) viruses. *BMC Bioinformatics*, . 12 Suppl 1 : p. S31.
- Huang, Z, Loch, A, Findlay, C, Wang, J, 2017.** HPAI impacts on Chinese chicken meat supply and demand. *World’s Poultry Science Journal* 73, 543–558. <https://doi.org/10.1017/S0043933917000447>

Humphreys, J.M, Ramey, A.M, Douglas, D.C, Mullinax, J.M, Soos, C, Link, P, Walther, P, Prosser, D.J, 2020. Waterfowl occurrence and residence time as indicators of H5 and H7 avian influenza in North American Poultry. *Scientific Reports* 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59077-1>

Hy-Line International, 2020 ; Available from : [TU LPAI FRN.pdf \(hyline.com\)](https://www.hyline.com)

Ip, H.S, Flint, P.L, Franson, J.C, Dusek, R.J, Derksen, D.V, Gill, R.E, Ely, C.R, Pearce, J.M, Lanctot, R.B, Matsuoka, S.M, Irons, D.B, Fischer, J.B, Oates, R.M, Petersen, M.R, Fondell, T.F, Rocque, D.A, Pedersen, J.C, Rothe, T.C, 2008. Prevalence of Influenza A viruses in wild migratory birds in Alaska : Patterns of variation in detection at a crossroads of intercontinental flyways. *Virology Journal* 5, 71. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-71>

Jiang, W, Hou, G, Li, J, Peng, C, Wang, S, Liu, S, Zhuang, Q, Chen, J, Liu, H, 2019. Prevalence of H7N9 subtype avian influenza viruses in poultry in China, 2013–2018. *Transboundary and Emerging Diseases* 66, 1758–1761. <https://doi.org/10.1111/tbed.13183>

Kageyama, T, et al, 2013. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro Surveill.* 18(15).

Kaleta, E, Rülke, C, 2008. The Beginning and Spread of Fowl Plague (H7 High Pathogenicity Avian Influenza) Across Europe and Asia (1878–1955), in : *Avian Influenza*. John Wiley & Sons, pp. 145–190.

Kang, H.-M, Lee, E.-K, Song, B.-M, Heo, G.-B, Jung, J, Jang, I, Bae, Y.-C, Jung, S.C, Lee, Y.-J, 2017. Experimental infection of mandarin duck with highly pathogenic avian influenza A (H5N8 and H5N1) viruses. *Veterinary Microbiology* 198, 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.12.005>

Kapczynski, D.R, Swayne, D.E, 2009. Influenza Vaccines for Avian Species, in : Compans, R.W, Orenstein, W.A (Eds.), *Vaccines for Pandemic Influenza, Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 133–152. https://doi.org/10.1007/978-3-540-92165-3_6

Khomenko, S, Abolnik, C, Roberts, L, Waller, L, Shaw, K, Dhingra, M, Pittiglio, C, Mugyeom, M, Roche, X, Fredrick, K, Kamata, A, Okuthe, S, Kone, P, Wiersma, L, Von Dobschuetz, S, Soumare, B, Makonnen, Y, Morzaria, S, Lubroth, J, 2018. 2016–2018 Spread of H5N8 highly pathogenic avian influenza (HPAI) in sub-Saharan Africa : epidemiological and ecological observations (No. 12). Food and Agricultural Organization of the United Nations. <http://www.fao.org/documents/card/fr/c/CA1209EN/>

Kim, D.K. and B. Poudel, Tools to detect influenza virus. Yonsei Med J, 2013. 54(3) : p. 560-6.

Klimov, A.I, et al, 1995. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients : detection by polymerase chain reaction restriction analysis. *J Infect Dis.* 172(5) : p. 1352-5.

Krug, R.M, 1981. Priming of influenza viral RNA transcription by capped heterologous RNAs. *Curr Top Microbiol Immunol.* 93 : p. 125-49.

Kuiken, T ; Rimmelwaan, G ; van Riel, D ; van Amerongen, G ; Baars, M ; Fouchier, R. 2004. Grippe H5N1 aviaire chez les chats. *La science.* ; 306 : 241.

Lalaurette, C, Hercule, J, 2019. Impact économique des épidémies d'influenza aviaire sur la filière palmipède à foie gras. *Revue TeMA* 10. <https://www.itavi.asso.fr/content/impacteconomique-des-epidemies-dinfluenza-aviaire-sur-la-filiere-palmipede-foie-gras>

Lee, D.-H, Bertran, K, Kwon, J.-H, Swayne, D.E, 2017. Evolution, global spread, and pathogenicity of highly pathogenic avian influenza H5Nx clade 2.3.4.4. *Journal of Veterinary Science* 18, 269–280. <https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.S1.269>

Lee, D.-H, Kwon, J.-H, Noh, J.-Y, Park, J.-K, Yuk, S.-S, Erdene-Ochir, T.-O, Lee, J.-B, Park, S.-Y, Choi, I.-S, Lee, S.-W, Song, C.-S, 2016. Pathogenicity of the Korean H5N8 highly pathogenic avian influenza virus in commercial domestic poultry species. *Avian Pathology* 45, 208–211. <https://doi.org/10.1080/03079457.2016.1142502>

Lee, D.-H, Torchetti, M.K, Hicks, J.T, Killian, M.L, Bahl, J, Pantin-Jackwood, M, Swayne, D.E, 2018. Transmission Dynamics of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus A(H5Nx) Clade 2.3.4.4, North America, 2014–2015. *Emerging Infectious Diseases journal* 24, 1840–1848. <https://doi.org/10.3201/eid2410.171891>

Lee, D.-H, Torchetti, M.K, Winker, K, Ip, H.S, Song, C.-S, Swayne, D.E, 2015. Intercontinental Spread of Asian-Origin H5N8 to North America through Beringia by Migratory Birds. *Journal of Virology* 89, 6521–6524. <https://doi.org/10.1128/JVI.00728-15>

Lee, M.S. and J.S. Chen, 2013. Predicting antigenic variants of influenza A/H3N2 viruses.

- Levine, A.T, 1992.** Viruses : W. H. Freeman & Co New York.
- Li, L, Bowman, A.S, DeLiberto, T.J, Killian, M.L, Krauss, S, Nolting, J.M, Torchetti, M.K, Ramey, A.M, Reeves, A.B, Stallknecht, D.E, Webby, R.J, Wan, X.-F, 2018.** Genetic Evidence Supports Sporadic and Independent Introductions of Subtype H5 Low-Pathogenic Avian Influenza A Viruses from Wild Birds to Domestic Poultry in North America. *Journal of Virology* 92, e00913- 18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00913-18>
- Lipatov, A.S, et al,2004.** Influenza : emergence and control. *J Virol*, . 78(17) : p. 8951-9.
- Liu, J, Xiao, H, Lei, F, Zhu, Q, Qin, K, Zhang, X. -w, Zhang, X. -l, Zhao, D, Wang, G, Feng, Y, Ma, J, Liu, W, Wang, J, Gao, G.F, 2005.** Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Infection in Migratory Birds. *Science* 309, 1206–1206. <https://doi.org/10.1126/science.1115273>
- Liu, K, Gao, R, Wang, X, Han, W, Ji, Z, Zheng, H, Gu, M, Hu, J, Liu, X, Hu, S, Chen, S, Gao, S, Peng, D, Jiao, X.-A, Liu, X, 2020.** Pathogenicity and transmissibility of clade 2.3.4.4 highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N6 in pigeons. *Veterinary Microbiology* 247. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108776>
- Liu, S, Zhuang, Q, Wang, S, Jiang, W, Jin, J, Peng, C, Hou, G, Li, J, Yu, J, Yu, X, Liu, H, Sun, S, Yuan, L, Chen, J, 2020.** Control of avian influenza in China : Strategies and lessons. *Transboundary and Emerging Diseases* 67, 1463–1471. <https://doi.org/10.1111/tbed.13515>
- Loevenbruck, C, 2009.** L'hémagglutinine, la neuraminidase et l'acide sialique. ; Available from : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemies-et-agents%20infectieux/comprendre/grippe-aviaire/lhemagglutinine>
- Longworth, N, Mourits, M.C.M, Saatkamp, H.W, 2014.** Economic Analysis of HPAI Control in the Netherlands II : Comparison of Control Strategies. *Transboundary and Emerging Diseases* 61, 217–232. <https://doi.org/10.1111/tbed.12034>
- Lowen, A.C, et al,2007.** Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog.* . 3(10) : p. 1470-6.
- Lycett, S.J, Duchatel, F, Digard, P, 2019.** A brief history of bird flu. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences* 374, 20180257. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0257>
- Manzoli, L, et al,2012.** Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly : a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Hum Vaccin Immunother.* . 8(7) : p. 851-62.
- Martin, K. and A. Helenius, 1991.** Nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins : the viral matrix protein (M1) promotes export and inhibits import. *Cell*, . 67(1) : p. 117-30.
- Martin, P.M. and Martin-GranelE.,2006.** 2,500-year evolution of the term epidemic. *Emerg Infect Dis.* . 12(6) : p. 976-80.
- Martin, V, Sims, L, Lubroth, J, Pfeiffer, D, Slingenbergh, J, Domenech, J, 2006.** Epidemiology and ecology of highly pathogenic avian influenza with particular emphasis on South East Asia. *Developments in Biologicals* 124, 23–36.
- Mashonganyika, C, et al, 2009.** Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.*, 361(20) : p. 1925-34.
- Matlin, K.S, et al,1981.** Infectious entry pathway of influenza virus in a canine kidney cell line. *J Cell Biol*, . 91(3 Pt 1) : p. 601-13.
- Matrosovich, M.N, et al,2004.** Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *J Virol*, . 78(22) : p. 12665-7.
- McLeod, A, 2009.** The economics of avian influenza, in : *Avian Influenza*. John Wiley & Sons, pp. 537–560.
- McLeod, A, Morgan, N, Prakash, A, Hinrichs, J, 2008.** Economic and social impacts of avian influenza. Food and Agricultural Organization of the United Nations, Rome, Italy. <http://www.fao.org/avianflu/documents/Economic-and-social-impacts-of-avian-influenzaGeneva.pdf>
- McLeod, A, Rushton, J, Riviere-Cinnamond, A, Brandenburg, B, Hinrichs, J, Loth, L, 2007.** Economic Issues in Vaccination against Highly Pathogenic Avian Influenza in Developing Countries. *Developments in biologicals* 130, 67-72.
- McMinn, P, et al,1999.** Antigenic drift of influenza A (H3N2) virus in a persistently infected immunocompromised host is similar to that occurring in the community. *Clin Infect Dis*, . 29(2) : p. 456-8.

- Medina, R.A. and A. Garcia-Sastre, 2011.** Influenza A viruses : new research developments. *Nature Reviews Microbiology*, . 9(8) : p. 590-603.
- Mokhtar Mahache Ikram, ,2022-2023.** Etude des programmes de vaccinations AVIAIRE Appliqué dans la région de chlef, Université Ibn Khaldoun Tiaret
- Mubareka, S, et al, 2009.** Transmission of influenza virus via aerosols and fomites in the guinea pig model. *J Infect Dis*, . 199(6) : p. 858-65.
- Napp, S, Majó, N, Sánchez-Gonzalez, R, Vergara-Alert, J, 2018.** Emergence and spread of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) in Europe in 2016-2017. *Transboundary and Emerging Diseases* 65, 1217–1226. <https://doi.org/10.1111/tbed.12861>
- Nava, G.M, et al,2009.** Origins of the new influenza A(H1N1) virus : time to take action. *Euro Surveill*, . 14(22).
- Nazir, J, Haumacher, R, Ike, A.C, Marschang, R.E, 2011.** Persistence of avian influenza viruses in lake sediment, duck feces, and duck meat. *Applied and Environmental Microbiology* 77, 4981– 4985. <https://doi.org/10.1128/AEM.00415-11>
- Nicholson, K.G, J.M. Wood, and M. Zambon, 2003.** Influenza. *Lancet*, . 362(9397) : p. 1733-45.
- OCDE, 2020.** Perspectives économiques de l'OCDE, juin 2020. OCDE. URL <http://www.oecd.org/perspectives-economiques/juin-2020/>
- Nzamba Tiffany . 2009.** L'influenza aviaire A virus A (H5N1) chez les oiseaux domestiques et sauvages. *Sciences pharmaceutiques*. . fhal-01739134f, <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739134>
- OIE et THE CENTER FOR FOOD SECURITY AND PUBLIC HEALTH, 2016.** Avian Influenza. février 2016. S.l. : s.n.
- OIE, 2007.** Avian influenza vaccination. OIE, Paris, France. <https://www.oie.int/doc/ged/D4410.PDF>
- OIE, 2015.** Chapter 3.3.4 Avian influenza (infection with avian influenza viruses), in : *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. OIE, Paris, France. https://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/3.03.04_AI.pdf
- OIE, 2018.** Infection with avian influenza viruses, Chapter 10.4, in : *Terrestrial Animal Health Code 2018*. OIE, Paris. http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahc/current/chapitre_avian_influ
- OIE, 2019.** HPAI Situation – Monthly update - December 2019. OIE. https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/OIE_AI_si
- Olsen, B, Munster, V.J, Wallensten, A, Waldenström, J, Osterhaus, A.D.M.E, Fouchier, R.A.M, 2006.** Global Patterns of Influenza A Virus in Wild Birds. *Science* 312, 384–388. <https://doi.org/10.1126/science.1122438>
- Olsen, C.W, et al,2006.** Triple reassortant H3N2 influenza A viruses, Canada, 2005. *Emerg Infect Dis*, . 12(7) : p. 1132-5.
- Ong, C.W.M, et al, 2009.** Reacting to the emergence of swine-origin influenza A H1N1. *The Lancet infectious diseases*, . 9(7) : p. 397-398.
- Osterhaus, A.D.2004** Emerging virus infections "in a changing world". ; Available from : http://ec.europa.eu/research/biotechnology/eu-us-task-force/pdf/workshop04/prof_albert_osterhaus_en.pdf
- Palese, P, et al, 1976.** Genetic composition of a high-yielding influenza A virus recombinant : a vaccine strain against "Swine" influenza. *Science*, . 194(4262) : p. 334-5.
- Palese, P,2004.** Influenza : old and new threats. *Nat Med*, . 10(12 Suppl) : p. S82-7.
- Patterson, K.D. and G.F. Pyle, 1991.** The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. *Bull Hist Med*, . 65(1) : p. 4-21.
- Peiris, M, et al, 1999.** Human infection with influenza H9N2. *Lancet*, . 354(9182) : p. 916-7.
- Peyre, M, Fusheng, G, Desvaux, S, Roger, F, 2009.** Avian influenza vaccines : a practical review in relation to their application in the field with a focus on the Asian experience. *Epidemiology and Infection* 137, 1–21. <https://doi.org/10.1017/S0950268808001039>
- PHAC. 2014** ; Available from : http://www.phac-aspc.gc.ca/eri%20ire/h7n9/risk_assessment-evaluation_risque-eng.php
- PHAC.** Available from : <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index-fra.php>.

- Plateforme ESA, 2017.** Situation épidémiologique des virus IAHP issus du clade 2.3.4.4. en Europe depuis octobre 2016 : point de situation au 29/05/2017. <https://www.platformeesa.fr/article/situation-epidemiologique-des-virus-iahp-issus-du-clade-2344-en-europe-depuis-octobre-2016-2>
- Plosker, G.L, 2012.**A/H5N1 pre-pandemic influenza vaccine (whole virion, vero cell derived, inactivated) [Vepacel(R)]. *Drugs*, . 72(11) : p. 1543-57.
- Poland, G.A, R.M. Jacobson, and P.V. Targonski, 2007.**Avian and pandemic influenza : an overview. *Vaccine*, . 25(16) : p. 3057-61.
- Potter, C.W, 2001.**A history of influenza. *J Appl Microbiol*, . 91(4) : p. 572-9.
- Ramos, S, MacLachlan, M, Melton, A, 2017.** Impacts of the 2014-2015 Highly Pathogenic Avian Influenza Outbreak on the U.S. Poultry Sector. USDA. Rappole, J.H, 2013. The Avian Migrant : The Biology of Bird Migration. Columbia University Press. <https://doi.org/10.7312/rapp14678>
- Reid, A JH ; Fanning, TG ; Hultin, J V ; Taubenberger, J K.1999.** Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 96(4), 1651-6.
- Rushton, J, Ngongi, S, 1998.** Poultry, women and development : old ideas, new applications and the need for more research FAO. <http://www.fao.org/ag/AGA/AGAP/FRG/FEEDback/War/W9980T/w9980e07.htm>
- Rushton, J, Viscarra, R, Bleich, E.G, McLeod, A, 2005.** Impact of avian influenza outbreaks in the poultry sectors of five South East Asian countries (Cambodia, Indonesia, Lao PDR, Thailand, Viet Nam) outbreak costs, responses and potential long term control. *World's Poultry Science Journal* 61, 491–514 <https://doi.org/10.1079/WPS200570>
- Russell, C.A, et al, 2008.**The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. *Science*, . 320(5874) : p. 340-6.
- Scholtissek, C ; Burger, H ; Bachmann, P A ; Hannoun, C.1983.** Genetic relatedness of hemagglutinins of the H1 subtype of influenza A viruses isolated from swine and birds. *Virology*. 129(2), 521-3.
- Scholtissek, C.1994.** Source for influenza pandemics. *European Journal of Epidemiology* 10 (4), 455-8.
- Scotch, M. and C. Mei,2013.**Phylogeography of swine influenza H3N2 in the United States : translational public health for zoonotic disease surveillance. *Infect Genet Evol*. 13 : p. 224-9.
- Sharshov, K.A, Yurlov, A.K, Li, X, Wang, W, Li, L, Bi, Y, Liu, W, Saito, T, Ogawa, H, Shestopalov, A.M, 2017.** Avian influenza virus ecology in wild birds of Western Siberia. *Avian Research* 8, 12. <https://doi.org/10.1186/s40657-017-0070-9>
- Shors, T, 2013.**Understanding viruses, Burlington, MA : Jones & Bartlett Learning.
- Shortridge, K.F, Zhou, N.N, Guan, Y, Gao, P, Ito, T, Kawaoka, Y, Kodihalli, S, Krauss, S, Markwell, D, Murti, K.G, Norwood, M, Senne, D, Sims, L, Takada, A, Webster, R.G, 1998.** Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology* 252, 331–342. <https://doi.org/10.1006/viro.1998.9488>
- Simon, P, 2010.**Caractérisation in vitro des capacités répliquatives de souches saisonnières d'influenza résistantes à l'oseltamivir,.
- Sims, L, Harder, T, Brown, I, Gaidet, N, Belot, G, von Dobschuetz, S, Kamata, A, Kivaria, F, Palamara, E, Bruni, M, Dauphin, G, Raizman, E, Lubroth, J, 2017.** Highly pathogenic H5 avian influenza in 2016 and 2017 – observations and future perspectives 16. <http://www.fao.org/3/ai8068e.pdf>

- Sims, L.D, Domenech, J, Benigno, C, Kahn, S, Kamata, A, Lubroth, J, Martin, V, Roeder, P, 2005.** Origin and evolution of highly pathogenic H5N1 avian influenza in Asia. *Veterinary Record* 157, 159–164. <https://doi.org/10.1136/vr.157.6.159>
- Sims, L.D, Ellis, T.M, Liu, K.K, Dyrting, K, Wong, H, Peiris, M, Guan, Y, Shortridge, K.F, 2003.** Avian Influenza in Hong Kong 1997–2002. *Avian Diseases* 47, 832–838. <https://doi.org/10.1637/0005-2086-47.s3.832>
- Singh, M, Toribio, J.-A, Scott, A.B, Groves, P, Barnes, B, Glass, K, Moloney, B, Black, A, HernandezJover, M, 2018.** Assessing the probability of introduction and spread of avian influenza (AI) virus in commercial Australian poultry operations using an expert opinion elicitation. *PLoS ONE* 13, e0193730. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193730>
- Skowronski, D.M, et al, 2012.** Cross-reactive and vaccine-induced antibody to an emerging swine-origin variant of influenza A virus subtype H3N2 (H3N2v). *J Infect Dis*, . 206(12) : p. 1852-61.
- Slusher, M.J, Wilcox, B.R, Lutrell, M.P, Poulson, R.L, Brown, J.D, Yabsley, M.J, Stallknecht, D.E, 2014. Are passerine birds reservoirs for influenza A viruses? *Journal of Wildlife Diseases* 50, 792–809. <https://doi.org/10.7589/2014-02-043>
- Smith, W, C.H. Andrewes, and P.P. Laidlaw, 1933.** a virus obtained from influenza patients. *The Lancet*, . 222(5732) : p. 66-68.
- Songserm, T, Jam-on, R, Sae-Heng, N, Meemak, N, Hulse-Post, D.J, Sturm-Ramirez, K.M, Webster, R.G, 2006. Domestic Ducks and H5N1 Influenza Epidemic, Thailand. *Emerg Infect Dis* 12, 575– 581. <https://doi.org/10.3201/eid1204.051614>
- Spackman, E, Stallknecht, D.E, Slemons, R.D, Winker, K, Suarez, D.L, Scott, M, Swayne, D.E, 2005.** Phylogenetic analyses of type A influenza genes in natural reservoir species in North America reveals genetic variation. *Virus Research* 114, 89–100. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.05.013>
- Stallknecht, D.E, Brown, J.D, 2008.** Ecology of avian influenza in wild birds, in : *Avian Influenza*. John Wiley & Sons, pp. 43–58.
- Stallknecht, D.E, Shane, S.M, 1988.** Host range of avian influenza virus in free-living birds. *Veterinary Research Communications* 12, 125–141. <https://doi.org/10.1007/BF00362792>
- Su, S, Gu, M, Liu, D, Cui, J, Gao, G.F, Zhou, J, Liu, X, 2017.** Epidemiology, Evolution, and Pathogenesis of H7N9 Influenza Viruses in Five Epidemic Waves since 2013 in China. *Trends in Microbiology* 25, 713–728. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.06.008>
- Sud Ouest, 2017.** Le foie gras peut de nouveau être exporté au Japon. *Sud Ouest*. <https://www.sudouest.fr/2017/10/27/le-foie-gras-peut-de-nouveau-etre-exporte-au-japon3898999-708.php>
- Swayne D.E, Suarez D.L (2000).** Highly pathogenic avian influenza. *Rev.Sci.tech.Off.int.epiz* 20 : 463-482.
- Swayne DE. 2008.** Avian influenza. In : *Foreign animal diseases*. Boca Raton, FL : United States Animal Health Association ; . p. 137-46.
- Swayne DE. 2014.** Overview of avian influenza. In : Aiello SE, Moses MA, editors. *The Merck veterinary manual* [online]. Whitehouse Station, NJ : Merck and Co ; . Available at : http://www.merckmanuals.com/mvm/poultry/avian_influenza/overview_of_avian_influenza.html
- Swayne, D.E, Suarez, D.L, & Sims, L.D (2020).** Influenza. *Maladies des volailles*, p : 210-256.
- Swayne, D.E, 2000.** Understanding the Ecology and Epidemiology of Avian Influenza Viruses : Implications for Zoonotic Potential. *Emerging Diseases of Animals* 101–130. <https://doi.org/10.1128/9781555818050.ch6>
- Swayne, D.E, 2008a.** Epidemiology of Avian Influenza in Agricultural and Other Man-Made Systems, in : *Avian Influenza*. John Wiley & Sons, pp. 59–86.
- Swayne, D.E, 2008b.** Avian Influenza. John Wiley & Sons. Swayne, D.E, 2008c. High Pathogenicity Avian Influenza in the Americas, in : *Avian Influenza*. John Wiley & Sons, pp. 191–216.

- Swayne, D.E, Kapczynski, D.R, 2008.** Vaccines, vaccination, and immunology for avian influenza viruses in poultry, in : *Avian Influenza*. pp. 407–451.
- Taubenberger, J K ; Reid, A H ; Krafft, A E ; Bijwaard, K E ; Fanning, TG.1997.** Initial Genetic Characterization of the 1918 Spanish Influenza Virus. *Science*. 275(5307), 1793-1796.
- Taubenberger, J.K, et al, 2005.** Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*, . 437(7060) : p. 889-93.
- The Global Consortium for H5N8 and Related Influenza Viruses, 2016.** Role for migratory wild birds in the global spread of avian influenza H5N8. *Science* 354, 213–217. <https://doi.org/10.1126/science.aaf8852>
- Tian, Huaiyu, Zhou, Sen, Dong, Lu, Van boeckel, Thomas P, PEI, Yao, Wu, Qizhong, Yuan, Wenping, Guo, Yan, Huang, Shanqian, Chen, Wenhuan, Lu, Xueliang, Liu, Zhen, Bai, Yuqi, Yue, Tianxiang, Grenfell, Bryan et Xu, Bing, 2015.** Climate change suggests a shift of H5N1 risk in migratory birds. In : *Ecological Modelling*. juin 2015. Vol. 306, p. 6- 15. DOI 10.1016/j.ecolmodel.2014.08.005.
- Trifonov, V, H. Khiabani, and R. Rabadan, 2009.** Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med*, . 361(2) : p. 115-9.
- Tweed, S.A, et al, 2004.** Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis*, . 10(12) : p. 2196-9.
- Ungchusak, K, et al, 2005.** Probable person-to-person transmission of avian influenza A(H5N1). *N Engl J Med*, . 352(4) : p. 333-40.
- Urig, H.E, Nolting, J.M, Mathys, D.A, Mathys, B.A, Bowman, A.S, 2017.** Influenza A Virus Surveillance in Underrepresented Avian Species in Ohio, USA, in 2015. *JDPI* 53, 402–404. <https://doi.org/10.7589/2016-05-106>
- USDA, 2016.** Final Report for the 2014–2015 Outbreak of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) in the United States. https://www.aphis.usda.gov/animal_health/emergency_management/downloads/hpai/201
- Valley-Omar, Z, Cloete, A, Pieterse, R, Walaza, S, Salie-Bassier, Y, Smith, M, Govender, N, Seleka, M, Hellferscee, O, Mtshali, P.S, Allam, M, Ismail, A, Anthony, T, Seutloali, M, McCarthy, K, van Helden, L, Cohen, C, Treurnicht, F.K, 2020.** Human surveillance and phylogeny of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) during an outbreak in poultry in South Africa, 2017. *Influenza and other Respiratory Viruses* 14, 266–273. <https://doi.org/10.1111/irv.12724>
- Van den Brand, J.M.A, Verhagen, J.H, Kroeze, E.J.B.V, Bildt, M.W.G. van de, Bodewes, R, Herfst, S, Richard, M, Lexmond, P, Bestebroer, T.M, Fouchier, R.A.M, Kuiken, T, 2018.** Wild ducks excrete highly pathogenic avian influenza virus H5N8 (2014–2015) without clinical or pathological evidence of disease. *Emerging Microbes & Infections* 7, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0070-9>
- Van Dijk, J.G.B, Hoyer, B.J, Verhagen, J.H, Nolet, B.A, Fouchier, R.A.M, Klaassen, M, 2014.** Juveniles and migrants as drivers for seasonal epizootics of avian influenza virus. *Journal of Animal Ecology* 83, 266–275. <https://doi.org/10.1111/1365-2656.12131>
- Van Kerkhove, M.D, Mumford, E, Mounts, A.W, Bresee, J, Ly, S, Bridges, C.B, Otte, J, 2011.** Highly Pathogenic Avian Influenza (H5N1) : Pathways of Exposure at the Animal-Human Interface, a Systematic Review. *PLOS ONE* 6, e14582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014582>
- Velkers, F.C, Blokhuis, S.J, Veldhuis Kroeze, E.J.B, Burt, S.A, 2017.** The role of rodents in avian influenza outbreaks in poultry farms : A review. *Veterinary Quarterly* 37, 182–194. <https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1325537>
- Wan, X.F, 2012.** Lessons from Emergence of A/Goose/Guangdong/1996-Like H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses and Recent Influenza Surveillance Efforts in Southern China. *Zoonoses Public Health* 59, 32–42. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2012.01497.x>
- Watanabe, T, et al, 2014.** Pandemic potential of avian influenza A (H7N9) viruses. *Trends Microbiol*, .

Webster, R G ; Sharp, G B ; Claas, E C. 1995. Interspecies transmission of influenza viruses. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 152(4 Pt 2), S25-30.

Welti M-A, 2019. VIRUS INFLUENZA". ; Available from : [VIRUS_INFLUENZA.pdf \(sfm-microbiologie.org\)](#)

WHO, 1980. Influenza nomenclature. *Weekly Epidemiological Record* 55, 294–295. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/223221>

WHO, 2020. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO. WHO. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/e

WHO. 2010. Pandemic H1N1 (2009) - update 112. 2010. Global Alert and Response Weekly Update ; Available from : http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/index.html" /en/index.html

Yamaji, R, Saad, M.D, Davis, C.T, Swayne, D.E, Wang, D, Wong, F.Y.K, McCauley, J.W, Peiris, J.S.M, Webby, R.J, Fouchier, R.A.M, Kawaoka, Y, Zhang, W, 2020. Pandemic potential of highly pathogenic avian influenza clade 2.3.4.4 A(H5) viruses. *Reviews in Medical Virology* 30. <https://doi.org/10.1002/rmv.2099>

Yang, L, Zhu, W, Li, X, Bo, H, Zhang, Y, Zou, S, Gao, R, Dong, J, Zhao, X, Chen, W, Dong, L, Zou, X, Xing, Y, Wang, D, Shu, Y, 2017. Genesis and Dissemination of Highly Pathogenic H5N6 Avian Influenza Viruses. *Journal of Virology* 91. <https://doi.org/10.1128/JVI.02199-16>

Yang, P.C, et al, 2012. Safety and immunogenicity of a split-virion AS03A-adjuvanted A/Indonesia/05/2005 (H5N1) vaccine in Taiwanese adults. *J Formos Med Assoc*, . 111(6) : p. 333-9.

Zhao, Y, Richardson, B, Takle, E, Chai, L, Schmitt, D, Xin, H, 2019. Airborne transmission may have played a role in the spread of 2015 highly pathogenic avian influenza outbreaks in the United States. *Scientific Reports* 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47788-z>