



Rapport sur
l'influenza aviaire
hautement pathogène
à virus H5N1 d'origine asiatique



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Rapport sur l'influenza aviaire hautement pathogène à virus H5N1 d'origine asiatique

- Février 2008 -

■ **Rédactrice principale, recherche bibliographique**

Christiane Laurent-Monpetit

■ **Coordonnatrices de rédaction**

Morgane Dominguez

Françoise Gauchard

Anne-Marie Hattenberger

■ **Secrétariat administratif**

Sheila Gros-Désirs

Composition du groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire »

■ Présidente

Véronique Jestin

Unité de virologie immunologie et parasitologie aviaire et cunicole
Afssa - Laboratoire d'études et de recherches avicoles, porcines et piscicoles, site de Ploufragan - Brest
Laboratoire national de référence pour l'influenza aviaire et la maladie de Newcastle

■ Membres du groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire »

Isabelle Bonmarin

Département des maladies infectieuses
Institut de veille sanitaire

Jean-Marie Boutin

Centre national d'étude et de recherche appliquée - avifaune migratrice
Office national de la chasse et de la faune sauvage

Olivier Dehorter

Conservation des espèces, restauration et suivi des populations
Muséum national d'histoire naturelle

Barbara Dufour

Maladies contagieuses, épidémiologie et zoonoses
École nationale vétérinaire d'Alfort
Membre du Comité d'experts spécialisé « Santé animale »

Jean Hars

Unité sanitaire de la faune, division des maladies transmissibles
Office national de la chasse et de la faune sauvage

Arlette Laval

Maladies des animaux d'élevage
École nationale vétérinaire de Nantes
Membre du Comité d'experts spécialisé « Santé animale »

Jean-Claude Manuguerra

Cellule d'intervention biologique d'urgence
Institut Pasteur de Paris

Luc Mieli

Laboratoire d'immunoséologie, Laboratoire départemental d'analyses des Côtes-d'Armor
Membre du Comité d'experts spécialisé « Santé animale »

François Moutou

Unité épidémiologie et faune sauvage
Afssa - Laboratoire d'études et de recherches en pathologie animale et zoonoses - site de Maisons-Alfort
Membre du Comité d'experts spécialisé « Santé animale »

Virginie Michel

Unité épidémiologie et bien-être avicole et cunicole
Afssa - Laboratoire d'études et de recherches avicoles, porcines et piscicoles, site de Ploufragan - Brest
Membre du Comité d'experts spécialisé « Santé animale »

Gilles Salvat

Afssa - Laboratoire d'études et de recherches avicoles, porcines et piscicoles, site de Ploufragan - Brest

Rozenn Souillard

Unité épidémiologie et bien-être avicole et cunicole
Afssa - Laboratoire d'études et de recherches avicoles, porcines et piscicoles, site de Ploufragan - Brest

Bernard Toma

Maladies contagieuses, épidémiologie et zoonoses
École nationale vétérinaire d'Alfort
Président du Comité d'experts spécialisé « Santé animale »

Sylvie Van der Werf

Centre national de référence de la grippe
Institut Pasteur de Paris

■ Agence française de sécurité sanitaire des aliments**Morgane Dominguez**

Unité d'évaluation des risques liés à l'alimentation et à la santé animales
Afssa - Direction d'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires
Cellule d'urgence en appui au groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire »

Françoise Gauchard

Afssa - Direction d'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires - Pôle d'appui scientifique à l'analyse de risque
Cellule d'urgence en appui au groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire »

Anne-Marie Hattenberger

Unité d'évaluation des risques liés à l'alimentation et à la santé animales
Afssa - Direction d'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires

Mohamed Kasbari

Afssa - Chargé de mission auprès du directeur de la santé animale et du bien-être des animaux
Cellule d'urgence en appui au groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire »

Christiane Laurent-Monpetit

Unité d'évaluation des risques liés à l'alimentation et à la santé animales
Afssa - Direction d'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires

Marc Savey

Afssa - Conseiller scientifique auprès de la Directrice générale de l'Afssa
Cellule d'urgence en appui au groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire »

■ Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les personnes auditionnées ou consultées suivantes :

Christophe Arnoult

Docteur vétérinaire, colombophile

Charlotte Dunoyer

Secrétaire générale de la fédération nationale des chasseurs

Jean-Roch Gaillet

Direction générale de l'agriculture
Ministère de l'agriculture et de la pêche

Gaëlle Kuntz-Simon

Unité virologie et immunologie porcines
Afssa - Laboratoire d'études et de recherches avicoles, porcines et piscicoles, site de Ploufragan - Brest

Ghislaine Le Gall-Recule

Unité de virologie, immunologie et parasitologie aviaire et cunicole,
Afssa - Laboratoire d'études et de recherches avicoles, porcines et piscicoles, site de Ploufragan - Brest
Laboratoire national de référence pour l'influenza aviaire et la maladie de Newcastle

Jésus Vega

Directeur de la fédération départementale des chasseurs de Gironde

Jean-Luc Venduvre

Centre technique de la salaison, de la charcuterie et des conserves de viandes

Yvette White

Secrétaire générale de la fédération française d'aquaculture, Syndicat français de l'aquaculture marine et nouvelle

Ce rapport est dédié à la mémoire de Frédérique Messud-Petit,

Membre du Comité d'experts spécialisé « Santé animale » de 2003 à 2005
et du groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire »

Liste des figures	8
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	10
Glossaire	11
Résumé du rapport	13
Summary of the AI report	15
Introduction	17
1. Les virus influenza A, les maladies associées et leur épidémiologie (hors virus H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique).....	19
1.1 Les virus influenza A	19
1.1.1 Nomenclature.....	19
1.1.2 Historique: peste aviaire et gripes des mammifères.....	19
1.1.3 Les virus influenza A: génome et rôle biologique des protéines virales	30
1.1.4 Genèse et évolution des virus influenza A	31
1.1.5 Évolution des virus influenza A	34
1.2 Les maladies à virus influenza et leur diagnostic chez les oiseaux et les mammifères.....	35
1.2.1 La maladie et son diagnostic chez les oiseaux	35
1.2.2 La maladie et son diagnostic chez les mammifères	45
1.3 Épidémiologie des virus influenza A	47
1.3.1 Circulation des virus influenza A chez les oiseaux.....	47
1.3.2 Circulation des virus influenza A entre mammifères.....	54
1.3.3 Circulation des virus influenza A entre oiseaux et mammifères.....	54
2. Panzootie à virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique.....	58
2.1 Origine et évolution du virus influenza H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique	58
2.1.1 1990-1996: genèse du virus H5N1 hautement pathogène.....	59
2.1.2 1997 - 2003: événements survenus en Asie.....	59
2.2 Épidémiologie descriptive: panzootie à virus influenza H5N1 hautement pathogène.....	63
2.2.1 Décembre 2003 à mars 2004: émergence en Asie du Sud-Est.....	63
2.2.2 Juin 2004 - mars 2005: résurgence et développement en Asie du Sud-Est.....	63
2.2.3 Avril 2005 - septembre 2005: sortie du virus influenza H5N1 hautement pathogène d'Asie du Sud-Est.....	64
2.2.4 Octobre 2005 - avril 2006: introduction du virus influenza H5N1 hautement pathogène en Europe de l'Ouest, au Moyen-Orient et en Afrique	67
2.2.5 Mai à décembre 2006: accalmie en Europe de l'Ouest, foyers en Roumanie et Hongrie et nouvelle flambée en Asie.....	75
2.2.6 Janvier - mai 2007: enzootie en Afrique et en Asie; résurgence ou réintroduction en Europe centrale et au Moyen-Orient; absence de détection du virus H5N1 hautement pathogène dans l'avifaune sauvage européenne	79
2.2.7 Juin 2007 - octobre 2007: réintroduction en Europe de l'Ouest, enzootie en Afrique et en Asie	82
2.2.8 Synthèse de la chronologie internationale de la panzootie à virus H5N1 HP	84
2.2.9 Nomenclature internationale des clades de virus influenza H5N1	87

2.3 Épidémiologie analytique	89
2.3.1 Remarques préliminaires.....	89
2.3.2 Données d'épidémiologie analytiques disponibles concernant les oiseaux	89
2.3.3 Données d'épidémiologie analytiques disponibles concernant les mammifères	104
2.3.4 Rôle de l'environnement.....	107
2.3.5 Modalités de transmission.....	108
2.3.6 Transmission à l'homme et risque lié aux produits issus des volailles	111
2.3.7 Transmission à l'homme et à l'avifaune : risques liés aux déjections avicoles et au guano.....	115
2.4 Mesures de lutte.....	119
2.4.1 Justifications.....	119
2.4.2 Prophylaxie sanitaire.....	120
2.4.3 Prophylaxie médicale	125
3. Synthèse et discussion.....	134
3.1 Le rôle de l'avifaune sauvage peut-il être apprécié? Comment?.....	134
3.2 Les contraintes de la prévention sanitaire de l'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène sont-elles proportionnées au risque et durablement supportables pour les élevages?.....	135
3.2.1 Cas des élevages de plein air	135
3.2.2 Proposition de régionalisation.....	136
3.3 Quelle peut être la place de la vaccination dans les mesures de lutte?	138
3.3.1 Dans les pays développés	138
3.3.2 Dans les pays en voie de développement dans lesquels la maladie sévit sur un mode enzootique.....	138
3.4 La situation à la fin 2007.....	139
3.4.1 En Europe de l'Ouest.....	139
3.4.2 Au Moyen-Orient et en Russie.....	140
3.4.3 En Afrique	140
3.4.4 En Asie.....	140
3.5 Perspectives	140
3.6 Bilan des questionnements et des recherches en cours ; recommandations.....	141
3.6.1 Épidémiologie de l'influenza aviaire	141
3.6.2 Interactions hôtes-virus	143
3.6.3 Méthodes de détection, de prévention et de lutte.....	144
Conclusion.....	146
Bibliographie.....	148
Annexe I. Décisions relatives au groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire ».....	161
Annexe II. Contexte réglementaire encadrant les déjections avicoles et leurs flux commerciaux.....	169
Annexe III. Données générales sur le guano d'oiseaux marins	170
Annexe IV. Mesures de lutte contre une contamination indirecte : mesures de biosécurité en élevage de volailles	173
Annexe V. Article 4 et annexes 1 et 4 et de l'arrêté du 24 janvier 2008	175
Annexe VI. Chapitres 2, 4 (sections 1 à 3) et 6 de l'arrêté du 18 janvier 2008	177

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique des définitions de l'influenza aviaire à déclaration obligatoire de l'OIE et de l'Union européenne	24
Figure 2 : Structure et organisation d'une particule de virus influenza de type A (source : Murphy et Webster 2003)	30
Figure 3 : Schéma des étapes diagnostiques pour la confirmation de l'influenza aviaire (sources : « Manuel de diagnostic pour l'IA » ; Décision de la Commission du 4 août 2006 (Commission 2006))	41
Figure 4 : Laboratoires agréés pour le diagnostic de l'influenza aviaire en France (source : Afssa Ploufragan)	43
Figure 5 : Représentation schématique des examens de laboratoire permettant de détecter une infection par un virus de l'influenza aviaire à déclaration obligatoire au cours ou à la suite d'une sérosurveillance (source : Code OIE 2007 pour les animaux terrestres)	44
Figure 6 : Représentation schématique des examens de laboratoire nécessaires pour détecter une infection par un virus influenza aviaire à déclaration obligatoire à l'aide des méthodes virologiques (source : Code OIE 2007 pour les animaux terrestres)	44
Figure 7 : Circulation des virus influenza A chez les oiseaux, les mammifères et l'homme (source : D. Swayne modifié par D.A Senne 2005)	55
Figure 8 : Situation de l'influenza aviaire en Asie en août 2005 (source : OMS/OIE, d'après Morris et Jackson 2006)	66
Figure 9 : (a, b, c, d) Localisation géographique des cas d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène notifiés entre le 1 ^{er} janvier et le 1 ^{er} août 2006 dans l'avifaune sauvage de l'Union européenne (source : europa.eu.int)	72
Figure 10 : Nombre d'oiseaux sauvages trouvés morts par État membre entre le 1 ^{er} février et le 7 juillet 2006 et chez lesquels le virus influenza H5N1 hautement pathogène a été détecté (source France : DGAI, source autres pays : ADNS)	77
Figure 11 : Nombre de cas d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène notifiés par semaine en 2006 dans l'avifaune sauvage des États membres (source : ADNS)	77
Figure 12 : Nombre de cas d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène notifiés par semaine dans l'avifaune des États membres entre janvier et fin octobre 2007	82
Figure 13 : Situation internationale de l'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène au 12 octobre 2007 (source : FAO)	86
Figure 14 : Relations phylogéniques entre les gènes de l'hémagglutinine (longueur d'environ 1,659 nt) de 109 virus influenza H5N1 aviaires et humains représentatifs, isolés entre 1996 et 2007 illustrant la nomenclature internationale des clades proposée en 2007 (source : WHO. OIE. FAO. 2007)	88
Figure 15 : Évolution quotidienne de la mortalité observée chez cinq espèces d'oiseaux sauvages au lac Qinghai (Chine occidentale) en mai-juin 2005 (source : Chen, 2006)	99
Figure 16 : Schéma des voies de transmission du virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène	110
Figure 17 : Réponse humorale (titre en anticorps inhibant l'hémagglutinine -IHA-) de plusieurs espèces d'oiseaux de zoos vaccinés avec un vaccin à virus influenza H5N2 inactivé (source : Afssa Ploufragan)	130
Figure 18 : Profil moyen de réponse humorale de canards mulards vaccinés avec un vaccin à virus H5N2 inactivé (titre en anticorps inhibant l'hémagglutination -IHA-) (source : Afssa-Ploufragan)	131
Figure 19 : Illustration des possibilités de mise en œuvre d'une régionalisation du niveau de risque épizootique en matière d'influenza aviaire hautement pathogène dans l'avifaune sauvage, en fonction du nombre de foyers identifiés et de leur risque de diffusion	137

Liste des tableaux

Tableau I	: Les épisodes d'influenza aviaire hautement pathogène recensés dans le monde entre 1955 et 2007.....	21
Tableau II	: Virus influenza de type A isolés chez le porc en Europe et en Amérique du Nord entre 1918 et 2000 (source : Kuntz-Simon et Franck 2007).....	27
Tableau III	: Espèces moléculaires d'hémagglutinine et de neuraminidase de virus influenza de type A isolés chez les Mammifères à la suite d'infections naturelles.....	29
Tableau IV	: Segments génomiques des virus influenza de type A et rôle biologique des protéines virales (Harimoto et Kawaoka 2001).....	31
Tableau V	: Principales espèces de volailles présentes en France et dans l'Union européenne.....	36
Tableau VI	: Évolution de la démographie humaine et des effectifs de porcs, de volailles et de canards domestiques, en Chine, entre 1968 et 2005 (Sources : Ofival, FAO).....	58
Tableau VII	: Informations disponibles sur les virus influenza aviaires isolés en Asie entre 1996 et 2003 (sources : Li <i>et al.</i> 2004; Ellis <i>et al.</i> 2004c).....	61
Tableau VIII	: Répartition par espèce des cadavres collectés, lots analysés et lots positifs envers le virus influenza H5N1 hautement pathogène, dans l'Ain en 2006, en Dombes et hors Dombes (source : Baroux <i>et al.</i> , 2007).....	70
Tableau IX	: Chronologie de la panzootie à virus influenza H5N1 hautement pathogène: mois et année au cours desquels chaque pays touché a officiellement notifié un premier foyer domestique ou un premier cas dans l'avifaune sauvage (source : OIE).....	84
Tableau X	: Pertes en volailles liées aux épizooties d'influenza aviaire apparues dans le monde depuis 1983 (source : Steensels <i>et al.</i> 2005).....	120
Tableau XI	: Foyers d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène notifiés en Europe au cours de l'année 2007 chez des oiseaux captifs et dans l'avifaune sauvage.....	139
Tableau XII	: Espèces d'oiseaux marins producteurs de guano et espèces d'oiseaux pouvant partager le biotope de ces espèces et chez lesquelles la réceptivité au virus influenza H5N1 hautement pathogène a été prouvée dans des conditions naturelles ou expérimentales.....	171

Liste des abréviations

Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Aesa (Efsa)	Autorité européenne de sécurité alimentaire (European food safety authority)
AIRD	Agence inter-établissements de recherche pour le développement
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ATVAP	Autorisation temporaire de vente aux professionnels
Cirad	Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement
Cofrac	Comité français d'accréditation
DDSV	Direction départementale des services vétérinaires
DGAI	Direction générale de l'alimentation
DIVA	Differentiating infected and vaccinated animals Stratégie de vaccination permettant de différencier des sujets vaccinés par rapport à des sujets infectés, à l'aide de tests de diagnostic appropriés
EID₅₀	Egg infective dose: Dose infectante pour l'œuf embryonné
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay: immuno-absorption enzymatique
EOPS (SPF)	Exempt d'organismes pathogènes spécifiés (Specific pathogen free)
FP	<i>cf.</i> IA LP ou FP ou VIA aviaires FP (LP)
FAO	Food and agriculture organisation (organisation onusienne)
Gecu	Groupe d'expertise collective d'urgence à l'Afssa
H ou HA	Hémagglutinine: protéine externe déterminant le sous-type de virus influenza de type A
HP	<i>cf.</i> IA HP ou VIA aviaires HP
IA	Influenza aviaire
IA HP	Influenza aviaire hautement pathogène
IA LP ou FP	Influenza aviaire faiblement pathogène
Inra	Institut national de la recherche agronomique
InVS	Institut de veille sanitaire
IPIV	Indice de pathogénicité par voie intraveineuse
Itavi	Institut technique de l'aviculture
LCR	Laboratoire communautaire de référence
LNR	Laboratoire national de référence
M1	Protéine de matrice
M2	Protéine membranaire de l'enveloppe virale, canal ionique
N ou NA	Neuraminidase: protéine externe déterminant le sous-type de virus influenza de type A
NP	Nucléoprotéine, déterminant le type (A, B ou C) d'un virus influenza
NS1	Protéine non structurale
NS2 ou NEP	Protéine d'export nucléaire des ribonucléoprotéines
OIE	Ancien Office international des épizooties, désormais appelé Organisation mondiale de la santé animale (World organisation for animal health) (organisation non onusienne)
OMS (WHO)	Organisation mondiale de la santé (World health organisation) (organisation onusienne)
ONCFS	Office national de la chasse et de la faune sauvage
PA, PB1, PB2	Sous-unités de la polymérase virale
PB1-F2	Protéine codée par le segment PB1 dans un cadre de lecture alternatif, inductrice d'apoptose
RT-PCR	Transcription inverse - polymérisation en chaîne (Reverse transcription - polymerase chain reaction)
Rt-RT-PCR	Transcription inverse - polymérisation en chaîne en temps réel (Real-time PCR)
TCID₅₀	Tissue culture infective dose: Dose infectante 50 % pour les cultures cellulaires
TMS (MDT)	Temps moyen de survie (Mean death time)
VIA	Virus influenza de type A
VIA aviaires	Virus influenza de type A, isolés chez les oiseaux (segments génétiques sont d'origine aviaire)
VIA aviaires FP* (LP)	Réglementairement: VIA aviaires faiblement pathogènes (low pathogenic)
VIA aviaires HP	Réglementairement: VIA aviaires hautement pathogènes (highly pathogenic)
VIA humains	Virus Influenza de type A inféodés à l'homme
VSF	Vétérinaires sans frontière

* Bien que certains d'entre eux puissent avoir un phénotype modérément pathogène.

Apoptose : Mort cellulaire programmée.

Autre oiseau captif : tout oiseau autre qu'une volaille, détenu en captivité à toute autre fin (que celles visées dans la définition des volailles), y compris ceux détenus aux fins de spectacles, de courses, d'expositions, de compétitions, d'élevage ou de rente.

Biosécurité : prévention, par différents procédés, de l'entrée d'agents pathogènes (ou de leur sortie) dans des endroits où des animaux d'élevage sont présents – ou ont été présents récemment. En matière de biosécurité, la FAO définit quatre secteurs S1 à S4 : S1 concerne les élevages en claustration totale appliquant un haut degré de biosécurité, S2 les élevages en bâtiment semi-ouvert, S3 les élevages de plein air et S4 les volailles de village ou de basse-cour.

Cas d'infection : dans ce rapport : cas apparu dans l'avifaune sauvage.

Cas groupé : lot d'oiseaux sauvages, collectés le même jour, ayant fourni une réponse positive.

Cas index : premier cas d'une maladie, découvert dans une région indemne, mais qui peut ne pas être le premier chronologiquement. Terme plutôt dévolu aux oiseaux sauvages.

Clade : selon la nomenclature OMS/OIE/FAO, ensemble de virus H5N1 HP dont les séquences nucléotidiques du gène entier de l'hémagglutinine sont proches et répondent aux critères précisés en juin 2007.

Cul-de-sac épidémiologique : espèce ou individu hébergeant un agent pathogène et ne permettant pas sa transmission dans les conditions habituelles.

Cycle enzootique : ensemble des processus permettant le maintien d'un agent pathogène au sein d'une population, de façon stable et sur une longue durée, avec ou sans expression clinique.

Enzootie : maladie cliniquement exprimée ou non, sévissant régulièrement chez l'animal dans une région donnée.

Épizootie : maladie affectant brutalement un grand nombre d'animaux à la fois dans une région donnée.

Foyer : unité épidémiologique de cas pathologiques, exprimés cliniquement ou non, survenant dans un même lieu au cours d'une période limitée de temps.

Foyer primaire : dans une région indemne d'une maladie, premier endroit où cette maladie apparaît, après introduction et/ou révélation de son agent responsable.

Foyer secondaire : foyer lié, directement ou indirectement à un foyer primaire, sans nouvelle réintroduction de l'agent responsable.

Foyer index : même notion que cas index, mais terme plutôt dévolu aux volailles.

Génotype : sens restreint dans ce rapport aux virus influenza : le génotypage d'un virus influenza permet de caractériser l'origine de ses différents segments génomiques.

Hôte accidentel : hôte qui peut héberger un agent pathogène, mais de façon inhabituelle.

Hôte habituel (ou hôte principal) : hôte qui héberge habituellement un agent pathogène.

Hôte occasionnel (ou hôte secondaire) : hôte qui peut héberger un agent pathogène, mais peu souvent.

Infecté asymptomatique : porteur d'un agent pathogène demeurant en bonne santé apparente malgré la présence de l'agent pathogène hébergé.

Infectivité : capacité d'un micro-organisme à provoquer une infection chez un hôte réceptif.

Infectiosité : aptitude d'un agent infectieux à se transmettre plus ou moins facilement.

Indice de pathogénicité par voie intraveineuse : permet de caractériser le pouvoir pathogène d'un virus influenza ; il est coté entre 0 et 3 (le plus pathogène) en fonction de la gravité des manifestations cliniques observées après inoculation par voie intraveineuse. Le seuil permettant de caractériser un virus influenza comme FP ou HP est de 1,2.

Juvénile: stade de la vie d'un oiseau, qui dure environ deux mois et correspond à l'acquisition d'un plumage juvénile. Ce stade est intermédiaire entre celui de l'oisillon et celui du subadulte.

Létalité: fréquence des décès dans une population malade, exprimée par le taux de létalité: nombre de morts/ nombre de malades.

Morbidité: fréquence de la maladie dans une population, exprimée par le taux de morbidité: nombre de malades pendant une période donnée/nombre d'individus dans la population.

Mortalité: fréquence des décès dans une population pendant une période donnée, exprimée par le taux de mortalité = nombre de morts pendant une période donnée/nombre d'individus dans la population.

Oiseau sauvage: tout oiseau autre que ceux appartenant aux catégories « volaille » ou « oiseau captif ».

Pathogénicité: (ou pouvoir pathogène): aptitude d'un agent pathogène à produire une maladie. Le pouvoir pathogène peut être évalué par plusieurs taux, dont les taux de morbidité, de mortalité et de létalité.

Pandémie: maladie qui se propage sur de grandes distances, à travers plusieurs continents et qui affecte une partie importante de la population humaine.

Panzootie: maladie qui se propage sur de grandes distances, à travers plusieurs continents et qui affecte une partie importante de la population animale.

Phylogénétique (nom commun): branche de la génétique traitant des modifications d'ordre génétique qui se produisent chez les organismes vivants au cours de leur évolution.

Phylogénique, phylogénétique (adjectif): qui se rapporte à l'étude de l'évolution des gènes et à leur degré de similitude.

Réceptivité: aptitude à héberger un agent pathogène, à en permettre le développement ou la multiplication, sans forcément en souffrir.

Réservoir: espèce, milieu ou mécanisme permettant la survie d'un agent pathogène, considéré en tant qu'espèce.

Réservoir primaire: réservoir assurant le maintien d'un agent pathogène, dans les conditions naturelles, de façon prépondérante.

Réservoir secondaire: réservoir contribuant à l'entretien d'un agent pathogène, dans les conditions naturelles, de façon secondaire par rapport au réservoir habituel.

Sensibilité: pour une maladie, aptitude à exprimer cliniquement l'infection par un agent pathogène.

Séquençage: détermination de la séquence, dans une chaîne d'acides aminés ou de nucléotides.

Taxonomie: théorie et pratique de la description, de la dénomination et de la classification des êtres vivants.

Volaille: tout oiseau élevé ou détenu en captivité à des fins de production de viande ou d'œufs à consommer, de production d'autres produits, de repeuplement de gibier à plumes ou aux fins d'un programme d'élevage pour la reproduction de ces catégories d'oiseaux.

Fin 2003, un épisode d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène (HP) s'est développé en Asie du Sud-Est, puis s'est propagé, à partir de l'été 2005, à l'Europe et à l'Afrique. Une telle évolution internationale est sans précédent dans l'histoire de la maladie.

Dans le présent rapport, l'évolution de la situation épidémiologique et l'état des connaissances scientifiques portant sur l'influenza aviaire hautement pathogène (IA HP) à virus H5N1 d'origine asiatique sont décrits et analysés avec le recul acquis à la lumière d'une expérience de plus de deux ans d'analyse de risque en rapport avec cette maladie par le groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire », créé par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en août 2005.

Le spectre d'hôtes du virus H5N1 HP d'origine asiatique est modifié par rapport à celui des autres virus influenza aviaries A: il s'étend à certains mammifères qui n'étaient auparavant pas reconnus réceptifs aux virus influenza A dans des conditions naturelles (des félinés essentiellement). Ce virus possède également un caractère zoonotique limité mais certain.

Le virus H5N1 HP d'origine asiatique a par ailleurs démontré sa capacité à infecter non seulement les volailles classiquement sensibles, mais également de nombreuses espèces d'oiseaux sauvages dont l'habitat est aquatique. La transmission du virus à des oiseaux dont l'habitat est terrestre s'est également produite. L'infection asymptomatique dans des conditions naturelles d'oiseaux sauvages, migrateurs ou non, n'a pas été formellement démontrée. Les hôtes-réservoirs de ce virus restent mal connus.

À l'automne 2007, la situation épidémiologique de l'IA HP à virus H5N1 d'origine asiatique est hétérogène sur les trois continents atteints: enzootie en Asie du Sud-Est, dans quelques pays d'Afrique ainsi que sur le pourtour de la mer Noire, foyers sporadiques en Europe de l'Ouest. Cette diversité s'explique, pour l'essentiel, par l'hétérogénéité (i) des relations entre avifaunes domestique et sauvage, (ii) des modalités d'exposition des volailles aux sources de virus, (iii) de la capacité des services vétérinaires à détecter et à contrôler l'en élevage, ainsi que (iv) des politiques mises en œuvre pour le contrôle de la forme enzootique de la maladie animale dans les pays où elle sévit.

En Asie, les structures d'élevage et les relations existant entre avifaunes sauvage et domestique constituent autant de facteurs favorisant le développement enzootique de l'IA HP à virus H5N1 et de sa persistance. Le commerce licite ou illicite de volailles ou de leurs produits a eu une importance prédominante sur ce continent. L'avifaune sauvage a également joué un rôle non négligeable dans la diffusion de l'infection au cours des cycles d'infection réciproque avec les oiseaux domestiques.

En Afrique, le niveau des systèmes de surveillance sanitaire des élevages et de protection vis-à-vis de la principale source d'exposition (le commerce licite ou illicite de volailles ou de leurs produits) ne permet pas de disposer d'information fiable pour décrire la situation réelle et tracer des perspectives d'évolution.

En Europe de l'Ouest, où les contaminations par des mouvements licites ou illicites de volailles infectées ou de leurs produits ont été très rares, le risque essentiel est celui d'une introduction récurrente du virus H5N1 HP par l'avifaune sauvage, à la faveur de déplacements d'oiseaux sauvages infectés le long de certaines voies migratoires ou par des décantonements liés à des conditions météorologiques défavorables. Il semble que les espèces autochtones de l'avifaune sauvage européenne n'aient pas joué le rôle de réservoir permanent de virus H5N1 HP d'origine asiatique.

Depuis l'introduction de ce virus en Europe de l'Ouest au cours de l'hiver 2005-2006, chaque vague de circulation virale apparente dans cette région a été de courte durée et les mesures mises en œuvre pour protéger les élevages ont montré leur efficacité dans la plupart des cas.

L'Amérique et l'Océanie restent indemnes, pourtant l'Amérique du Nord et le nord de l'Australie sont concernées par les déplacements migratoires d'oiseaux sauvages en provenance de régions affectées comme la Sibérie Orientale ou l'Indonésie. Si les conditions requises pour le développement de cas dans l'avifaune sauvage ne semblent pas avoir été rassemblées jusqu'ici, il est impossible d'estimer comment cette situation évoluera.

La vaccination de masse des oiseaux domestiques a été mise en œuvre dans certains pays pour contribuer à assainir une situation enzootique, avec une perspective d'éradication à moyen ou à long terme (Chine, Hong-Kong, Indonésie, Vietnam, Côte-d'Ivoire, Égypte, Tunisie, Russie). Cette méthode de contrôle de l'IA HP à virus H5N1 n'est pas préconisée (hormis pour certaines catégories particulières d'oiseaux) dans l'Union européenne où les mesures sanitaires (prévention et contrôle) associées à une surveillance adaptée ont démontré leur efficacité.

À l'automne 2007, des cas d'infection de l'homme par le virus H5N1 HP d'origine asiatique ont été confirmés dans douze États d'Asie et d'Afrique (chez 335 personnes dont 204 sont décédées). Ces cas, qui restent rares compte tenu de l'importance des populations exposées, sont liés soit à des contacts directs avec des oiseaux infectés (volailles et parfois oiseaux sauvages), soit à l'inhalation d'un aérosol d'excréments d'oiseaux infectés.

Au moment d'éditer ce rapport, le risque de transmission à l'homme en Europe et notamment en France, apparaît limité en raison d'un niveau de risque d'occurrence chez les oiseaux estimé négligeable à faible et de l'existence de mesures de prévention et de contrôle efficaces.

La panzootie d'IA HP à virus H5N1 d'origine asiatique va probablement persister pendant plusieurs années encore, sans qu'il soit possible de prévoir son évolution avec précision, aussi bien sur les continents déjà touchés que sur ceux qui sont encore indemnes. Si les connaissances et les capacités opérationnelles ont beaucoup progressé depuis 2003, les efforts entrepris en Afrique et en Asie pour lutter contre la maladie animale et, en Europe, pour la surveillance de l'avifaune sauvage et domestique doivent être poursuivis. Les résultats des nombreux programmes de recherche, qui vont être disponibles dans les prochaines années, devraient permettre une amélioration sensible des connaissances et des outils de diagnostic et de contrôle.

Summary of the AI report

In late 2003, a H5N1 highly pathogenic avian influenza (HP AI) outbreak occurred in South-East Asia. It spread to Europe and Africa in the summer of 2005. Such an international development is unprecedented in the disease's history.

This report describes and analyses the development of the epidemiological situation and current scientific knowledge on Asian lineage H5N1 HP AI in the light of over two years of risk analysis regarding this disease by the emergency collective expert group "Avian Influenza", which was created by Afssa in August 2005.

The host range of the Asian lineage H5N1 HP AI virus differs from other avian influenza viruses: it has extended to various mammals species that were not previously recognised to be receptive to avian influenza viruses under natural conditions (Felidae in particular). This virus also has a certain, if limited, zoonotic character.

The Asian lineage H5N1 HP AI virus has also demonstrated its ability to infect not only traditionally sensitive poultry but also a wide range of wild aquatic birds, as well as to spread to land-based birds. There has been no formal demonstration of asymptomatic infection of migratory or other wild birds under natural conditions. Knowledge about the host-reservoirs of this virus is still limited.

In the autumn of 2007, the epidemiological situation of the Asian lineage H5N1 HP AI was different on the three continents affected: the disease was enzootic in South-East Asia, some African countries and around the Black Sea, while sporadic outbreaks occurred in Western Europe. This diversity is mainly due to the heterogeneity of (i) relations between domestic and wild birds, (ii) birds ways of exposure to viral sources, (iii) the ability of veterinary authorities to detect and control HP AI on farms and (iv) the policies implemented for the control of the enzootic form of the disease in the countries where it is rife.

In Asia, the farming structures and relations between wild and domestic birds foster both the enzootic development and persistence of the H5N1 HP AI virus. The legal or illegal trading of birds and their products has been very common on this continent. Wild birds also played a significant role in the spread of the infection during the reciprocal infection cycles with domestic birds.

In Africa, the effectiveness of health monitoring and protection systems in farms against the main source of exposure (legal or illegal trade of birds or their products) does not provide reliable enough information to describe the actual situation and determine how it evolved.

In Western Europe, where contamination through legal or illegal trade of infected birds or their products has been very rare, the main risk is the recurring introduction of the HP H5N1 virus by wild birds, due to the movements of infected birds along some migratory routes, or by ungrouping due to unfavourable weather conditions. Autochthonous species of European wild birds do not seem to have acted as a permanent reservoir of the HP H5N1 virus of Asian origin.

Since the introduction of this virus into Western Europe in the 2005-2006 winter, each wave of apparent viral circulation in this region has been short-lived and the measures taken to protect farms have proved effective in most cases.

America and Oceania have not been affected, although they are situated along migratory birds routes from affected regions (such as Western Siberia, and Indonesia). Although the conditions required for a case in wild birds to develop do not seem to have united in these countries until now, it is impossible to estimate how this situation is going to evolve.

Mass vaccination of domestic birds has been carried out in some countries to help clear up an enzootic situation, with a medium to long-term view of eradicating the virus (China, Hong-Kong, Indonesia, Vietnam, Ivory Coast, Egypt, Tunisia, Russia). This method of controlling the HP H5N1 virus has not been recommended (except for certain specific categories of bird) in the European Union where the health measures (prevention and control) coupled with suitable monitoring have proved effective.

In the autumn of 2007, cases of human infection by the Asian lineage H5N1 HP AI virus were confirmed in twelve Asian and African states (in 335 people, 204 of whom have died). These cases, which are rare given the size of the populations exposed, were caused either by direct contact with infected birds (poultry and sometimes wild birds) or by inhaling aerosols of excretates from infected birds.

At the time this report is being published, the risk of the virus spreading to humans in Europe, and particularly France, appears limited due to the negligible to low risk of it occurring in birds and the existence of effective prevention and control measures.

The Asian lineage H5N1 HP AI panzootic will probably persist for some years to come, although its development cannot be predicted accurately, on both infected and thus far unaffected continents. Although knowledge and operational capacities have progressed considerably since 2003, the efforts made in Africa and Asia to combat the animal disease and, in Europe, to monitor wild and domestic birds, must be continued. The results of several research programmes that will become available in the next few years should considerably improve knowledge and the diagnosis and control tools available.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a publié, en décembre 2002, un rapport sur le risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaires⁽¹⁾. L'objectif de ce premier rapport était de rassembler, autant que possible, les informations nécessaires à la formulation de réponses argumentées aux questions posées par le gestionnaire du risque (Ministère de l'Agriculture) et notamment celle relative au risque de transmission à l'homme lors de manipulations d'oiseaux malades ou porteurs de virus. À partir des principaux éléments disponibles à cette époque, une évaluation du risque a été tentée, assortie de recommandations principalement ciblées sur les programmes de surveillance à mettre en œuvre pour mieux évaluer la prévalence des infections à virus influenza A chez les oiseaux et dans les populations humaines ainsi que sur les études à développer et les stratégies à privilégier en matière de vaccination des volailles.

À partir de la fin de l'année 2003, les informations épidémiologiques et les données scientifiques relatives à l'influenza aviaire ont considérablement évolué avec la propagation et la durée sans précédent de la panzootie à virus H5N1 hautement pathogène (H5N1 HP), à partir du sud-est asiatique. En effet, depuis cette date, plus de soixante États appartenant à trois continents ont été atteints. Pour la première fois, en sus des modes de transmission classiques (mouvements licites ou illicites d'oiseaux vivants, des produits qui en sont issus et des équipements à leur contact), le rôle épidémiologique des oiseaux sauvages a été documenté, même si l'importance relative de ce mode de propagation reste à évaluer.

Cette évolution internationale a suscité bien des interrogations sur les risques d'introduction, puis de diffusion du virus H5N1 HP en Europe et en France, sur les possibilités d'infection inapparente ou sub-clinique d'un grand nombre d'espèces d'oiseaux migrateurs et sur le rôle potentiel de l'avifaune sauvage résidente. Ces questions de santé animale et de santé publique ont été relayées par les ministères de tutelle, qui ont alors saisi l'Agence à de multiples reprises.

Ainsi, en réponse à la saisine n°2005-SA-0258 des ministères chargés de la santé et de l'agriculture, en date du 20 août 2005, il a été créé, sur proposition de la Directrice de l'Agence et en accord avec le président du Comité d'experts spécialisé « Santé animale », un groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire » (Gecu Influenza aviaire)⁽²⁾. Ce groupe multidisciplinaire, composé d'une vingtaine de membres issus de l'Afssa, des Écoles nationales vétérinaires, de l'Institut Pasteur de Paris et de l'Institut de veille sanitaire, s'est enrichi d'ornithologues de l'Office national de la chasse et de la faune sauvage et du Muséum national d'histoire naturelle.

Le Gecu a été chargé (i) d'évaluer le risque d'introduction par les oiseaux migrateurs, de virus influenza hautement pathogènes, (ii) d'évaluer l'efficacité de certains dispositifs de protection des élevages avicoles, tout particulièrement des élevages plein air, au regard du risque de contamination de ces élevages par l'avifaune sauvage, (iii) d'étudier l'opportunité de recours à la vaccination des volailles domestiques contre les sous-types du virus influenza présents et plus particulièrement le sous-type H5N1.

Parallèlement, en réponse aux nombreuses sollicitations des ministères de tutelle, le Gecu Influenza aviaire a produit et publié, entre août 2005 et octobre 2007, dans des délais toujours très contraints, une quarantaine d'avis, auxquels s'est ajouté un avis particulier relatif au risque de transmission par l'eau émis par le groupe d'expertise collective d'urgence « Grippe aviaire et eaux »⁽³⁾.

En complément de ces travaux d'expertise d'urgence, le Gecu Influenza aviaire, s'est vu confier la réactualisation du rapport de l'Afssa de 2002, tout particulièrement en ce qui concerne les risques liés à la propagation de la panzootie associée au virus H5N1 HP d'origine asiatique, sur le territoire national.

Le présent rapport synthétise l'ensemble des activités et des réflexions du Gecu. Il décrit et analyse la situation épidémiologique internationale et l'état des connaissances scientifiques portant sur l'influenza aviaire hautement pathogène à virus H5N1 d'origine asiatique, à la fin du mois d'octobre 2007. Il présente la réglementation française en matière d'influenza aviaire hautement pathogène en vigueur au 31 janvier 2008. Il a été présenté et validé par le Comité d'experts spécialisé « Santé animale », le 4 juillet 2007 et le 6 février 2008.

(1) Rapport de l'Afssa sur le risque de transmission à l'homme des virus Influenza aviaires, adopté par le Comité d'experts spécialisé « Santé Animale » le 10 juillet 2002.

(2) Cf. décisions en annexe I de ce rapport.

(3) Créé par décision n°2005/11/437 du 9 novembre 2005.

Ce rapport se compose de trois parties :

- la première actualise le précédent rapport de l'Afssa sur les virus influenza, leur écologie et les maladies qu'ils provoquent ;
- la deuxième est consacrée aux problématiques liées au développement du virus H5N1 HP d'origine asiatique dans le règne animal, sans prétendre traiter ces questions de façon exhaustive. Elle est essentiellement axée sur l'épidémiologie descriptive et analytique ainsi que sur les mesures de lutte mises en œuvre aux plans sanitaire et vaccinal, en cohérence avec les avis relatifs à l'influenza aviaire émis par l'Afssa entre août 2005 et octobre 2007. Les observations cliniques et lésionnelles faites chez les oiseaux sauvages infectés, notamment en France lors de l'épisode de la Dombes, sont présentées. Le caractère zoonotique de la maladie a été pris en compte dans l'épidémiologie descriptive et analytique, en revanche, les aspects strictement liés à la maladie humaine (clinique et thérapeutique) et à la probabilité d'apparition d'une pandémie ont été exclus de ce rapport ;
- une troisième partie de synthèse et de discussion a été nourrie par l'expérience acquise au cours de plus de deux ans d'analyse de risque en rapport avec la situation épidémiologique de l'influenza aviaire au plan international et national. Elle aborde des questions relatives au rôle de l'avifaune sauvage, aux contraintes de la prévention sanitaire en élevage, à la place de la vaccination et aux perspectives d'évolution épidémiologique, avant de recenser les principaux axes de recherche en cours, essentiellement en France et en Europe.

En outre, un recueil regroupant les avis et les communiqués de presse émis par l'Afssa sur l'influenza aviaire hautement pathogène à virus H5N1 entre août 2005 et avril 2008 a été édité et est également disponible sur www.afssa.fr.

1. Les virus influenza A, les maladies associées et leur épidémiologie (hors virus H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique)

1.1. Les virus influenza A

Les virus agents des gripes des mammifères et de l'influenza aviaire appartiennent au genre *Influenzavirus* et à la famille des *Orthomyxoviridae*. On distingue, selon la spécificité des protéines internes, trois types (A, B et C) parmi lesquels seuls les virus de type A infectent à la fois l'homme et une variété d'espèces animales. Les types B et C sont responsables d'épidémies de grippe chez l'homme uniquement⁽⁴⁾. Par conséquent, la première partie du présent rapport traitera essentiellement des virus *Influenza* de type A (VIA).

Depuis les plus anciennes descriptions de peste aviaire et de gripes des mammifères, en passant par l'isolement des premiers virus influenza de type A en 1933 chez l'homme et en 1955 chez les oiseaux, jusqu'à la connaissance récente de la transmission de ce type de virus entre différentes espèces animales et l'homme, les modes de circulation de ces virus, les espèces réceptives et les maladies ont été de mieux en mieux documentés.

1.1.1. Nomenclature

Ce sont les antigènes internes (nucléoprotéine virale) qui permettent de distinguer le type d'*Influenzavirus* (A, B et C) (cf. paragraphe 1.1.3). Parmi les *Influenzavirus* A, les sous-types sont définis selon leurs antigènes de surface : l'hémagglutinine (notée H) et la neuraminidase (notée N). Actuellement, 16 espèces moléculaires sont répertoriées pour l'hémagglutinine (H1 à H16) et 9 pour la neuraminidase (N1 à N9). Ces antigènes de surface sont présents selon un certain nombre de combinaisons, constituant chacune un sous-type de virus.

Chaque souche de virus est identifiée selon la nomenclature officielle, qui indique successivement :

- le type du virus ;
- son hôte primaire ;
- son origine géographique ;
- le numéro d'ordre de la souche ;
- l'année de l'isolement ;
- entre parenthèses : la description antigénique du sous-type auquel elle appartient.

Par exemple, une souche isolée chez le cheval à Prague en 1956 sera désignée ainsi : A/equine/Prague/1/56 (H7N7).

Par convention, aucune espèce-hôte n'est indiquée lorsqu'il s'agit d'une souche isolée initialement chez l'homme, par exemple : A/Paris/908/97 (H3N2).

Enfin, le génotype des *Influenzavirus* caractérise l'origine des différents segments de génomiques.

1.1.2. Historique : peste aviaire et gripes des mammifères

Le nom de genre donné à ces virus provient du mot « influenza », synonyme ancien de « grippe » issu de l'italien « influenza di freddo » (influence du froid) : dès la Renaissance, un médecin italien avait établi un lien entre la saison froide et l'apparition d'épidémies de grippe humaine. Le terme scientifique *Influenzavirus* est resté en usage, tandis qu'« influenza » s'est perdu dans le langage courant et a été remplacé par « grippe ».

Dans le domaine médical et vétérinaire, le terme « grippe » était réservé aux mammifères : grippe humaine, grippe équine ou porcine. Chez les volailles, c'est le terme « peste aviaire » qui désignait les épizooties dues à ce genre de virus. En 1981, la communauté scientifique a décidé l'abandon de ce terme et son remplacement par « influenza aviaire » pour la définition légale de la maladie chez les volailles, réhabilitant ainsi l'expression d'origine.

(4) Ils pourraient cependant circuler chez d'autres mammifères (Pinnipèdes), cf. paragraphe 1.2.2.2.

1.1.2.1. Peste aviaire

Historique

Il est impossible de distinguer l'étiologie des multiples épisodes de « pestes »⁽⁵⁾ signalées chez les oiseaux domestiques ou sauvages au cours de l'histoire : la peste aviaire, la pseudo peste (maladie de Newcastle⁽⁶⁾) et le choléra aviaire ont très certainement été confondus, dans de nombreux pays, jusqu'à l'isolement de leurs agents respectifs (Blancou 2000).

En 1878, en Italie, la description d'une épizootie de « peste des poules » évoluant d'une forme peu virulente vers une forme beaucoup plus grave correspondrait à l'évolution d'une souche de VIA de faiblement pathogène à hautement pathogène. La maladie se propage à toute la Lombardie et devient la « peste aviaire » car elle atteint d'autres espèces de volailles. Elle se propage ensuite à l'Allemagne et à la France par la voie des échanges commerciaux. La maladie a été ensuite décrite sur les autres continents, mais des confusions ont probablement eu lieu entre la peste aviaire vraie et la pseudo peste aviaire ou maladie de Newcastle.

Ce n'est qu'en 1955 qu'a été isolé le premier virus influenza A aviaire. C'est pourquoi seules les épizooties apparues depuis 1955 (la première datant de 1959) sont reconnues comme certaines. Toutes les souches responsables d'épizooties chez les volailles depuis 1959 appartenaient à un sous-type H5 ou à un sous-type H7 (tableau I) et ceci a été pris en compte pour définir les souches de VIA à déclaration obligatoire (cf. paragraphe suivant). Par ailleurs, l'existence de différentes formes cliniques d'influenza aviaire, variant d'une forme fruste à des formes aiguës ou suraiguës de maladie, a conduit à distinguer des souches faiblement pathogènes (FP ou LP) et des souches hautement pathogènes (HP). Les souches HP ont été le plus souvent responsables d'épizooties très graves chez les volailles.

Le tableau I présente les souches responsables des épizooties d'influenza aviaire hautement pathogène apparues entre 1955 (date du premier isolement d'un VIA aviaire) et 2007. Ces épisodes ont été rares (25 recensés dans le monde entier pendant cette période), mais leur ampleur a parfois été considérable : plus de 400 élevages atteints en Italie du Nord de mars 1999 à avril 2000 (Capua *et al.* 2000). L'isolement viral correspondant au cas index a eu lieu chez l'espèce poule (chicken, *Gallus gallus*) dans 17 de ces 27 épisodes cliniques, les autres isolements ayant été faits chez l'espèce dinde (turkey, *Meleagris gallopavo*) et, très récemment, chez l'autruche (ostrich, *Struthio camelus*), en Afrique du Sud.

(5) Terme générique en usage du Moyen-Âge à la fin du XIX^e siècle pour désigner, chez l'homme ou chez l'animal, des maladies à fort taux de mortalité évoluant par vagues (épidémiques ou enzootiques) sur de grandes étendues géographiques.

(6) Car décrite pour la première fois en Europe à Newcastle, introduite par un bateau en provenance d'Indonésie.

Tableau I : Les épisodes d'influenza aviaire hautement pathogène recensés dans le monde entre 1955 et 2007

Année	Pays	Souche responsable
1959	Royaume-Uni	A/Chicken/Scotland/59 (H5N1)
1961	Afrique du Sud	A/Turkey/South Africa/61 (H5N3)
1963	Royaume-Uni	A/Turkey/England/63 (H7N3)
1966	Canada	A/Turkey/Ontario/7732/66 (H5N9)
1976	Australie	A/Chicken/Victoria/76 (H7N7)
1979	Allemagne	A/Chicken/Germany/79 (H7N7)
1979	Royaume-Uni	A/Turkey/England/199/79 (H7N7)
1983	États-Unis	A/Chicken/Pennsylvania/1370/83 (H5N2)
1983	Irlande	A/Turkey/Ireland/1378/83 (H5N8)
1985	Australie	A/Chicken/Victoria/85 (H7N7)
1991	Royaume-Uni	A/Turkey/England/50-92/91 (H5N1)
1992	Australie	A/Chicken/Victoria/1/92 (H7N3)
1994	Australie	A/Chicken/Queensland/667-6/94 (H7N3)
1995	Mexique	A/Chicken/Mexico/8623-607/94 (H5N2)
1995	Pakistan	A/Chicken/Pakistan/447/94 (H7N3)
1997	Australie	A/Chicken/NSW/97 (H7N4)
1997	Hong-Kong	A/Chicken/Hong-Kong/97 (H5N1)
1997	Italie	A/Chicken/Italy/330/97 (H5N2)
1999 - 2000	Italie	A/Turkey/Italy/4580/99/(H7N1)
2002	Chili	A/Chicken/Chile/2002 (H7N3)
2003	Pays-Bas, Belgique et Allemagne	A/Chicken/The Netherlands/2003 (H7N7)
2003- 2007	Asie (2003), Europe (2005), Afrique (2006), Proche-Orient (2005)	A/Chicken/East Asia/2003 (H5N1)
2004	Canada	A/Chicken/Canada-BC/2004 (H7N3)
2004	États-Unis	A/Chicken/USA – TX/2004 (H5N2)
2004	Afrique du Sud	A/Ostrich/S.Africa/2004 (H5N2)
2006	Afrique du Sud	A/Ostrich/Africa/2006/(H5N3)
2007	Canada	H7N3

Définitions légales de l'influenza aviaire

En 1981, lors du premier symposium international sur l'influenza aviaire, il a été décidé d'abandonner le terme « peste aviaire » (« fowl plague ») et de le remplacer par « influenza aviaire hautement pathogène », les formes moins graves de maladie étant désignées par « influenza aviaire faiblement pathogène » (OIE 2004). Les souches HP d'influenza aviaire ont alors été définies sur la base de leur capacité à provoquer au moins 75 % de mortalité en 8 jours chez des poulets âgés de 4 à 8 semaines recevant une inoculation par voie intramusculaire, intraveineuse ou par la voie du sac aérien caudal.

Par la suite, cette définition s'est avérée insatisfaisante lors de son application aux souches responsables de l'épizootie de Pennsylvanie, en 1983. La difficulté principale était la présence d'un virus faiblement pathogène lors des tests de laboratoire, mais qui devenait HP à la suite d'une mutation ponctuelle (cf. paragraphe 1.1.5.1). Pour prendre en compte de telles souches « potentiellement hautement pathogène » et dans la mesure où, d'une part, toutes les souches HP isolées à cette date possédaient une hémagglutinine de sous-types H5 ou H7 et où, d'autre part, une information supplémentaire concernant la pathogénicité potentielle des virus appartenant à un sous-type H5 ou H7 peut être obtenue par séquençage du génome (puisque la pathogénicité est notamment associée à la présence d'acides aminés basiques multiples au site de clivage de l'HA, cf. paragraphe 1.1.4.3), l'OIE a défini en 1992 deux critères de reconnaissance des souches HP: l'un sur la base de l'indice de pathogénicité par voie intraveineuse (IPIV, cf. glossaire) qui doit être supérieur à 1,2 et l'autre, concernant uniquement les sous-types H5 et H7, sur la base du motif du site de clivage de l'HA. L'Union européenne a adopté les mêmes critères en 1992.

C'est pourquoi, de 1992 à 2005, la définition légale de l'influenza aviaire hautement pathogène a été la suivante: « une infection des volailles causée par tout virus influenza de type A ayant un IPIV supérieur à 1,2 (chez le poulet EOPS âgé de six semaines) ou toute infection causée par des virus influenza de type A et de sous-type H5 ou H7 pour lesquels le séquençage des nucléotides a prouvé la présence d'acides aminés basiques multiples au niveau du site de clivage de l'hémagglutinine » (directive européenne 92/40/CEE et arrêté du 8 juin 1994).

En outre, seules les formes hautement pathogènes d'IA étaient à déclaration obligatoire (Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE, chapitre 2.7.1.2).

Les avancées scientifiques ont conduit à la révision de cette définition et l'influenza aviaire à déclaration obligatoire a été étendu aux virus FP appartenant aux sous-types H5 et H7. Les définitions en vigueur de l'influenza aviaire à déclaration obligatoire, selon l'OIE et l'Union européenne, sont présentées dans les encadrés ci-après.

Influenza aviaire à déclaration obligatoire (OIE 2006)

À des fins d'échanges internationaux, l'influenza aviaire sous sa forme dite « à déclaration obligatoire » est définie comme une infection des volailles causée par tout virus influenza de type A appartenant aux sous-types H5 et H7 ou par tout virus influenza d'origine aviaire dont l'indice de pathogénicité par voie intraveineuse est supérieur à 1,2 (ou bien qui est une cause de mortalité dans au moins 75 % des cas), comme décrit ci-dessous. Les virus responsables de la maladie peuvent être classés en deux catégories: les virus de l'influenza aviaire à déclaration obligatoire hautement pathogène et les virus de l'influenza aviaire à déclaration obligatoire faiblement pathogène.

a) **virus HP:** virus dont l'indice de pathogénicité par voie intraveineuse (IPIV) est supérieur à 1,2 chez le poulet âgé de 6 semaines, ou virus entraînant une mortalité d'au moins 75 % chez le poulet âgé de 4 à 8 semaines infecté par voie intraveineuse. Les virus appartenant aux sous-types H5 et H7 n'ayant pas un IPIV supérieur à 1,2, ou qui entraînent une mortalité inférieure à 75 %, doivent être séquencés pour déterminer si de multiples acides aminés basiques sont présents au niveau du site de clivage de l'hémagglutinine; si la séquence d'acides aminés est similaire à celle observée chez d'autres virus d'IA à déclaration obligatoire hautement pathogène isolés précédemment, il doit être considéré qu'il s'agit d'un virus responsable de l'IA à déclaration obligatoire HP;

b) **virus FP:** tous les virus influenza de type A appartenant aux sous-types H5 et H7 qui ne sont pas des virus responsables de l'IA à déclaration obligatoire HP.

La directive européenne 2005/94/CE du 20 décembre 2005 (abrogeant la directive 92/40/CEE) a été élaborée en tenant compte de ces modifications du Code sanitaire pour les animaux terrestres et du Manuel des tests de diagnostic de l'OIE.

Définition légale de l'influenza aviaire à déclaration obligatoire dans l'Union européenne et en France (Directive européenne 2005/94/CE du 20 décembre 2005)

On entend par :

1. « Influenza aviaire », une infection des volailles et d'autres oiseaux captifs par tout virus influenza de type A:
 - a) appartenant au sous-type H5 ou H7,
ou
 - b) présentant, chez les poulets âgés de six semaines, un indice de pathogénicité par voie intraveineuse (IPIV) supérieur à 1,2;
2. « Influenza aviaire hautement pathogène » (IA HP), une infection des volailles et autres oiseaux captifs causée par :
 - a) des virus du genre *influenzavirus A*, appartenant aux sous-types H5 ou H7 avec des séquences génomiques codant pour de multiples acides aminés basiques au niveau du site de clivage de la molécule hémagglutinine similaires à celles observées pour d'autres virus IA HP, indiquant que la molécule d'hémagglutinine peut subir un clivage par une protéase ubiquitaire de l'hôte,
ou
 - b) des virus de l'influenza aviaire présentant, chez les poulets âgés de six semaines, un indice de pathogénicité par voie intraveineuse supérieur à 1,2;
3. « Influenza aviaire faiblement pathogène » (IA FP), une infection des volailles et autres oiseaux captifs causée par des virus de l'influenza aviaire des sous-types H5 et H7 ne répondant pas à la définition figurant au point 2).

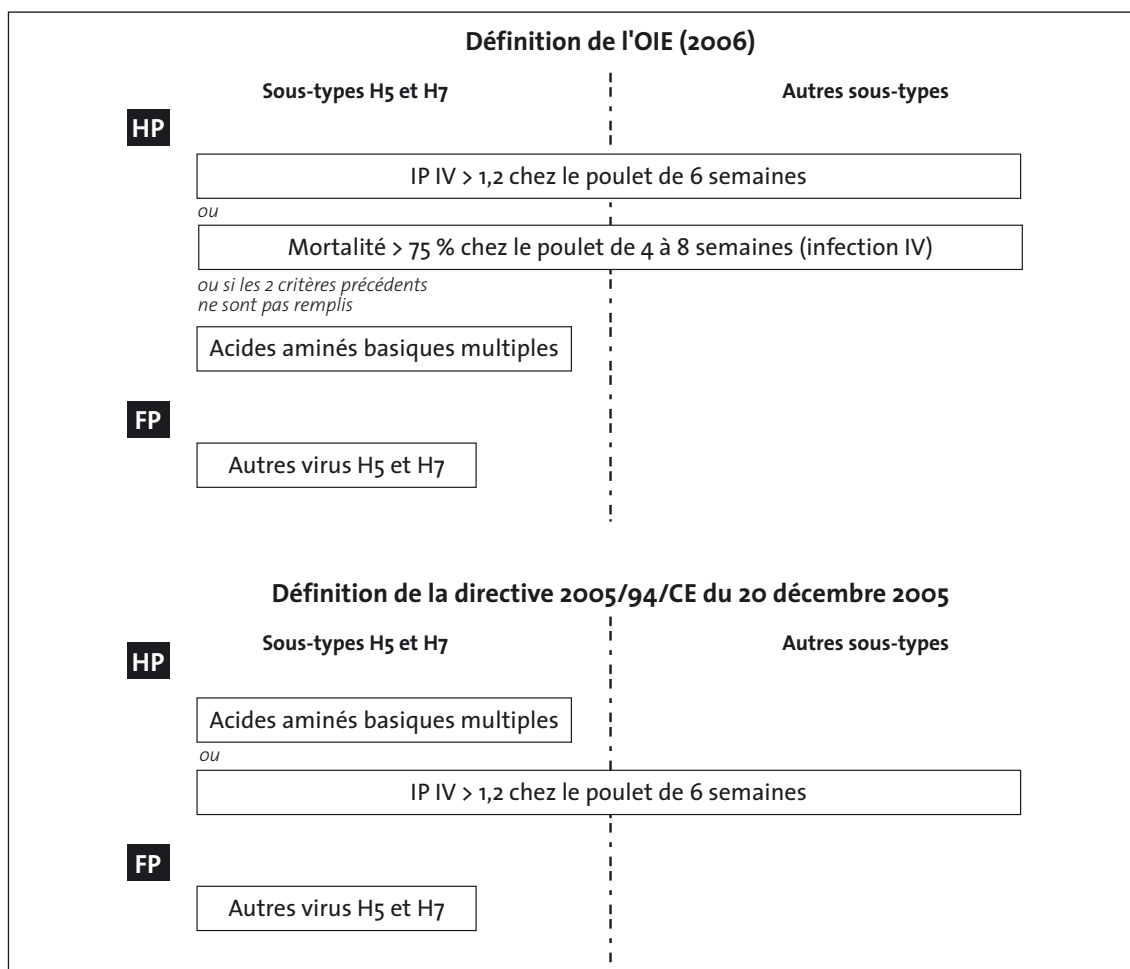
On note que les définitions de l'IA HP à déclaration obligatoire ne s'appliquent pas aux oiseaux sauvages. Le champ d'application de la définition européenne est cependant plus large que celui de la définition de l'OIE puisqu'il porte sur les volailles et les autres oiseaux captifs, alors que la définition de l'OIE s'applique exclusivement aux volailles.

Par ailleurs, la définition de l'OIE privilégie les tests « *in vivo* ». À la différence de la définition de l'OIE, la définition européenne offre la possibilité de porter le diagnostic directement sur la base du séquençage du motif de clivage sans recourir à un test « *in vivo* », dès lors qu'il s'agit de virus IA de sous-types H5 ou H7 (figure 1).

La définition de l'OIE permet de porter le diagnostic sur la base de l'IPIV chez le poulet âgé de 4 à 8 semaines infecté par voie intraveineuse, ce que ne prévoit pas la définition européenne (figure 1).

S'agissant de l'IA FP à déclaration obligatoire, il n'existe pas de différence entre les deux définitions : il s'agit des souches de sous-types H5 et H7 non HP (figure 1).

Figure 1: Représentation schématique des définitions de l'influenza aviaire à déclaration obligatoire de l'OIE et de l'Union européenne



1.1.2.2. Grippe humaine

La grippe humaine a fait l'objet de descriptions cliniques très anciennes. Les premiers virus influenza A humains ont été isolés en 1933.

La grippe humaine de type A sévit le plus souvent sous forme d'épidémies annuelles, à la saison froide. Dans les régions tropicales et intertropicales, la circulation des virus grippaux peut s'observer tout au long de l'année. L'ampleur des épidémies, ainsi que la morbidité et la mortalité qui y sont associées, varient selon le sous-type en cause.

Elle a pris une forme pandémique (atteinte de tous les continents en un temps très court) trois fois au cours du vingtième siècle : en 1918-19 (grippe « espagnole » due à un sous-type H1N1), 1957 (grippe « asiatique », sous-type H2N2) et 1968 (grippe « de Hong-Kong », sous-type H3N2). Le nombre de morts que ces pandémies ont provoqué est estimé entre 20 et 40 millions pour la première et entre un et trois millions pour les deux autres. En 1977, un virus de sous-type H1N1 antigéniquement proche des virus H1N1 ayant circulé dans les années cinquante a réémergé (grippe « russe »), mais n'a pas provoqué de mortalité importante et n'a remplacé que partiellement la souche H3N2 ; à l'heure actuelle, les sous-types H1N1 et H3N2 co-circulent⁽⁷⁾ (Nicholson *et al.* 2003). En effet, les différents sous-types de VIA inféodés à l'espèce humaine (ou à une espèce animale) peuvent circuler simultanément parmi les populations concernées d'un continent ou d'un pays ; des souches « anciennes » peuvent ainsi co-exister avec des souches plus récentes. On parle de « co-circulation ». Certains sous-types peuvent devenir dominants à certaines périodes, d'autres peuvent réapparaître après une période où ils n'ont pas provoqué d'épisodes de maladie.

(7) En même temps que des souches d'influenzavirus de type B.

1.1.2.3. Grippe équine

Bien que des descriptions beaucoup plus anciennes aient probablement concerné des épizooties de grippe équine, c'est en 1956, en Tchécoslovaquie, qu'est isolé le virus équin 1: A/equine/Prague/56 (H7N7).

En 1963, lors d'une épizootie touchant les États-Unis, puis l'Amérique latine le virus équin 2: A/equine/Miami/63 (H3N8) est isolé. Deux ans après le début de l'épizootie aux États-Unis, ce sous-type apparaît en Europe où il cause un nombre important de foyers ; il se propage ensuite au Japon. Seul le sous-type H3N8 circule encore actuellement et continue de provoquer des foyers dans le monde.

Dans les années 1990, une lignée de virus H3N8, d'origine entièrement aviaire, a été détectée chez des chevaux en Chine, mais n'a apparemment pas pu s'établir à l'état enzootique et ne circule plus (Guo *et al.* 1992).

Depuis la fin du mois d'août 2007, une épizootie de grippe équine à virus H3N8 touche l'est du continent australien (Queensland et Nouvelles-Galles du Sud). Au nord-est de la Chine (province du Xinjiang), un foyer apparu début octobre 2007 a été confirmé par l'OIE fin octobre. La maladie s'est propagée à la Mongolie voisine.

1.1.2.4. Grippe du porc

On trouve chez le porc les mêmes sous-types que ceux qui ont circulé récemment chez l'homme : H1N1, H3N2, H1N2. Ils circulent dans le monde entier mais sont antigéniquement et génétiquement différents de leurs homologues humains. Cette variabilité se retrouve sur les souches isolées sur les différents continents.

À noter que chez le porc, lorsque de nouvelles souches émergent, elles ne remplacent pas nécessairement les précédentes, car il existe toujours une population importante de jeunes sujets naïfs qui sont complètement réceptifs (Webby 2006). Les souches qui circulent sont différentes selon les continents, trois zones pouvant être distinguées : l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Asie.

Les virus H3N2 et H1N1 ont des origines différentes en Europe et en Amérique et ont été introduits à des moments différents dans les populations porcines.

En Europe, le type H1N1 prédominant est entièrement d'origine aviaire, alors qu'aux États-Unis deux sortes de virus circulent : des souches dites « classiques » (« classical swine H1N1 ») présentes depuis le début du 20^e siècle et de nouveaux virus recombinants.

En Amérique du Nord, la première souche identifiée est une souche H1N1, dénommée « classical swine H1N1 » (référéncée A/Sw/Iowa/30) qui dérive de la souche pandémique humaine de 1918. Cette souche et ses dérivés sont qualifiés de « souches classiques ». Elles circulent encore en Amérique, mais ont disparu depuis 1993 d'Europe où le relais a été pris par une autre souche H1N1. La souche « avian-like swine H1N1 » (référéncée A/Sw/Finistère/2899/82), qui circule depuis 1979 inclut des gènes de virus aviaires, car ayant été intégralement transmise au porc par les volailles. Des souches H1N1 possédant une HA de virus humain et appelées « human-like swine H1N1 » ont été ponctuellement isolées en France en 2000 et 2006. Des travaux récents ont montré que ces souches sont des recombinants entre la souche « avian-like swine H1N1 » et une souche porcine ayant émergé plus récemment, qui a fourni son gène HA (Franck *et al.* 2007).

En Europe, les deux virus H3N2 qui ont été isolés respectivement à partir de 1973 et 1984 dérivent l'un et l'autre de virus humains. Les variants apparentés au virus Port Chalmers (A/Port Chalmers/1/73), dénommé « human-like swine H3N2 », ne circulent plus depuis la fin des années 80. Le virus « European reassortant human-like swine H3N2 » (A/Sw/Gent/1/84) est un recombinant de la souche Port Chalmers et du virus avian-like swine H1N1. Ce virus recombinant circule encore dans certains pays européens, mais n'a pas été isolé en France depuis plusieurs années (Kuntz-Simon et Franck 2007).

Parmi les souches H1N2 apparues en France, la première a été un recombinant entre les souches « human-like swine H3N2 » et « avian-like swine H1N1 », comportant une hémagglutinine de virus aviaire et une neuraminidase de virus humain. Isolée en 1987 en France, elle ne circule plus depuis 1994. Les souches suivantes, isolées respectivement en 1994, 1997 et 2000 circulent toujours. Ce sont des recombinants « human-like swine H1N2 », dont la neuraminidase et l'hémagglutinine sont toutes les deux codées par des gènes de virus d'origine humaine.

La première souche isolée, A/Sw/Scotland/410440/94, est un recombinant entre les souches « European reassortant human-like swine H3N2 » et « avian-like swine H1N1 ». La souche isolée en 1997, A/Sw/Cotes d'Armor/790/97, est un recombinant de la précédente et d'une souche « avian-like swine H1N1 ». La troisième, A/Sw/Cotes d'Armor/800/00, dériverait de la souche de 1997 et d'une souche « human-like swine H1N1 » (Kuntz-Simon et Franck 2007).

Les différences antigéniques entre les souches expliquent les difficultés du diagnostic et le défaut d'efficacité des vaccins. Des enquêtes sérologiques réalisées en Belgique en 2001 et 2003 montrent que les truies portent souvent des anticorps vis-à-vis de deux et même trois sous-types, indiquant qu'elles ont été contaminées successivement par des virus différents (van Reeth 2006). La plupart des recombinants porcins ont des gènes à la fois de virus humain, porcin et aviaire, confirmant le fait que le porc peut jouer le rôle d'un creuset d'échange de segments génomiques.

En Amérique du Nord, à côté de la souche classique H1N1, circulent des souches H3N2 et H1N2 (Webby 2006). La souche Port Chalmers a émergé en 1973 et circule toujours. En 1996, elle capture l'hémagglutinine d'une souche d'origine humaine H3N2 et produit un recombinant « human-like H3N2 x classical H1N1 ». En 1997, cette souche capture l'hémagglutinine de la souche humaine circulant cette année-là et produit un autre recombinant H3N2. En 1998, apparaît un triple recombinant intégrant en outre des gènes d'une souche de canard H9N2. En 1999, ce triple recombinant capture l'hémagglutinine de la souche H1N1 humaine, produisant une nouvelle souche H1N2 « reassortant human-like swine H1N2 », dont l'hémagglutinine et la neuraminidase sont l'une et l'autre d'origine humaine (A/Sw/Indiana/9K035/99). En 2001, émerge un nouveau recombinant par capture de l'hémagglutinine et de la neuraminidase du virus H1N1 porcin classique, alors qu'en 2002 le virus H1N2 porcin capture l'hémagglutinine du virus H1N2 humain produisant un nouveau recombinant. En 2004, le réassortiment de la souche H3N2 circulante avec la souche H1N1 de 2001 produit une souche H3N1. En 2005, un nouveau recombinant H1N1 a été produit à partir du virus H1N2 porcin et de la souche humaine H1N1 circulant cette année-là. La diffusion de ces deux souches est encore mal connue aujourd'hui (Webby 2006).

Au Canada, des souches variées d'origine aviaire sont isolées de cas sporadiques : H4N6 en 1999, H3N3 en 2001, H1N1 en 2001-2002 (Karasin *et al.* 2004). Aux États-Unis, le sous-type H2N3 a également été isolé en 2006 sur des porcs présentant des manifestations cliniques. Cette souche est proche d'une souche isolée chez le canard colvert (*Anas platyrhynchos*) ; c'est la première fois qu'elle est identifiée sur des mammifères. Ces porcs avaient accès à l'eau d'étangs fréquentés par des oiseaux sauvages. Le virus infecte facilement le furet et la souris, confirmant le rôle que peut jouer le porc comme creuset de réassortiment (« mixing vessel ») (Ma *et al.* 2007).

La situation, dont il faut reconnaître la complexité, est donc surveillée avec une grande précision en Amérique et en Europe. Le tableau II présente les virus influenza de type A isolés chez le porc en Europe et en Amérique du Nord entre 1918 et 2000.

En Asie, la variabilité antigénique est encore plus large. Des souches H3N2 ont été isolées en 1988 en Chine du Sud et à Taiwan (Kida *et al.* 1988). Des souches H1N1 ont été isolées en 1993-1994 en Chine du Sud, circulant avec une faible prévalence (Guan *et al.* 1996). En 1998-2000, une souche H9N2 circule en Chine du Sud (Peiris *et al.* 2001). Des souches H5N1 ont été isolées en 2001-2003, mais leur circulation n'a jamais été démontrée. Toutes sont d'origine aviaire, le canard apparaissant clairement comme la source d'infection. Une enquête réalisée dans les abattoirs, en Chine, en 2005-2006 (Yu *et al.* 2007a), a permis d'isoler cinq souches : une souche appartenant au sous-type H1N1 et quatre au sous-type H3N2. La souche H1N1 descend d'isolats humains récents et a provoqué des signes respiratoires sévères chez le porc, car elle diffère notablement des souches H1N1 isolées antérieurement chez cette espèce, qui étaient toutes apparentées aux lignées aviaires ou porcines classiques. Parmi les souches H3N2, trois ont été isolées dans la province de Guangdong et sont apparentés à la souche A/Moscow/10/99 des H3N2 humains. Une souche a été isolée dans la province de Heilongliang ; elle appartient à une lignée humaine ancienne. Les virus influenza qui circulent chez le porc en Chine sont donc, pour bon nombre d'entre eux, d'origine humaine.

Tableau II : Virus influenza de type A isolés chez le porc en Europe et en Amérique du Nord entre 1918 et 2000 (source : Kuntz-Simon et Franck 2007)

Souches isolées en Europe				
Année	Sous-type et dénomination	Souche de référence	Source d'infection	Caractéristiques épidémiologiques
1918	Classical Swine H1N1	A/Sw/Iowa/30	Pandémie 1918	Ne circule plus
1979	Avian-like swine H1N1	A/Sw/Finistère/2899/82	Probablement des canards sauvages	En circulation
1973	Human-like swine H3N2	A/Port Chalmers/1/73	Humaine	Ne circule plus
1984	European-reassortant human-like swine H3N2	A/Sw/Gent/1/84	Human-like swine H3N2 X avian-like swine H1N1	En circulation
1987	Recombinant H1N2	A/Sw/France/5027/87	Human-like swine H3N2 X avian-like swine H1N1	Ne circule plus
1987	Recombinant swine H1N2 (HA aviaire, NA humaine)	A/Sw/France/5027/87	Recombinant swine H3N2 x avian-like swine H1N1	Ne circule plus
1994	Recombinant human-like swine H1N2 (HA et NA humaines)	A/Sw/Scotland/410440/94	Recombinant swine H3N2 X human H1N1	En circulation
2000	Recombinant human-like swine H1N2 (HA et NA humaines)	A/Sw/Cotes d'Armor/800/00	Human-like swine H1N2 X avian-like swine H1N1	En circulation

Souches isolées en Amérique du Nord				
Année	Sous-type et dénomination	Souche de référence	Source d'infection	Caractéristiques épidémiologiques
1918	Classical swine H1N1	A/Sw/Iowa/30	Pandémie 1918	En circulation
1973	Human-like swine H3N2	A/Port Chalmers/1/73	Humaine	En circulation
1998	American reassortant human-like swine H3N2	A/Sw/North Carolina/35922/98	Human-like H3N2 x classical H1N1	En circulation
1998	American triple reassortant swine H3N2	A/Sw/Texas/4199-2/98	Human-like H3N2 x classical H1N1 x duck H9N2	En circulation
1999	Reassortant human-like swine H1N2 (HA et NA humaines)	A/Sw/Indiana/9K035/99	Classical swine H1N1 x American triple reassortant H3N2	En circulation

1.1.2.5. Autres mammifères

Cétacés

Différents sous-types de VIA ont été isolés chez des espèces de cétacés appartenant au genre globicéphale (pilot whale, *Globicephala sp.*) du Pacifique, en 1976 et 1984 (Hinshaw *et al.* 1986).

Un virus H7N7 a été isolé en 1979-80 chez des phoques veaux marins (harbour seal, *Phoca vitulina*) de la péninsule de Cap Cod, aux États-Unis (Geraci *et al.* 1982), puis un virus H4N5 en 1983 (Hinshaw *et al.* 1984).

Mustélidés

Un virus H10N4 a été isolé chez des visons américains (mink, *Mustela vison*, famille des mustélidés) d'élevage en Suède en 1984, lors d'un épisode touchant 100 000 visons dans 33 fermes d'une région côtière de Suède, avec une morbidité de 100 % et une létalité de 3 %. Ce virus était d'origine aviaire (Alexander 2000).

Canidés

Un virus H3N8 équin a été isolé dans des populations de chiens (famille des canidés) aux États-Unis, en 2005 puis en 2007 (cf. paragraphe 1.2.2.2).

Félidés

L'infection naturelle d'individus de la famille des félidés par des VIA n'avait jamais été mise en évidence avant l'émergence du virus H5N1 HP d'origine asiatique. Des inoculations expérimentales par des VIA humains ou aviaires (H3N2, H2N2, H7N3, H7N7) ont montré que le chat peut être réceptif, mais aucun chat infecté n'a présenté de signes cliniques de maladie (Paniker et Nair 1970; Hinshaw *et al.* 1981) cités par (Vahlenkamp et Harder 2006). En Italie (Paltrinieri *et al.* 2007), une enquête sérologique a été réalisée sur 196 sérums provenant de chats de la région de Milan pour lesquels des données épidémiologiques étaient disponibles. La recherche d'anticorps dirigés contre des virus influenza de type A a été négative pour l'ensemble des chats testés. Bien que le contact entre ces chats et leurs propriétaires ait pu favoriser la circulation de virus d'origine humaine, la transmission de l'homme au chat n'a donc pas eu lieu.

Bovidés

Plusieurs études sérologiques (Graham *et al.* 2002) suggèrent la présence de virus influenza A chez les bovins, avec des séroprévalences aussi élevées que 50 %. Des séroconversions envers les sous-types viraux humains H3N2 et H1N1 ont également été observées au Royaume-Uni. Elles sont principalement dirigées envers le sous-type humain H3N2, ce qui peut suggérer une transmission virale de l'homme aux bovins et probablement sans implication du porc. L'association de ces infections avec des troubles respiratoires, de l'hyperthermie et de la diarrhée doit être prise avec beaucoup de prudence. Le rôle épidémiologique des bovins dans la grippe humaine n'est pas déterminé.

Synthèse

Le tableau III récapitule l'ensemble des sous-types de virus influenza de type A isolés chez les mammifères à la suite d'infections naturelles. Les souches virales citées sont, soit les souches de référence, soit la première souche isolée chez l'hôte considéré. Ce tableau est actualisé d'après celui figurant dans le rapport précédent⁽⁸⁾ de l'Afssa. Les sous-types inféodés à l'homme sont essentiellement des H1, H2 et H3, bien que certaines souches appartenant aux sous-types H5, H7, H9 et H10 aient pu provoquer des épisodes de courte durée. Seuls des sous-types H3 et H7 chez le cheval et seuls des sous-types H1, H3 et H9 chez le porc ont abouti à des lignées stables; exceptionnellement un sous-type H4 a touché cette espèce au Canada en 1999 (Karasin *et al.* 2000).

(8) Rapport de l'Afssa sur le risque de transmission à l'homme des virus Influenza aviaires, adopté par le Comité d'experts spécialisé « Santé Animale » le 10 juillet 2002.

Tableau III : Espèces moléculaires d'hémagglutinine et de neuraminidase de virus influenza de type A isolés chez les Mammifères à la suite d'infections naturelles

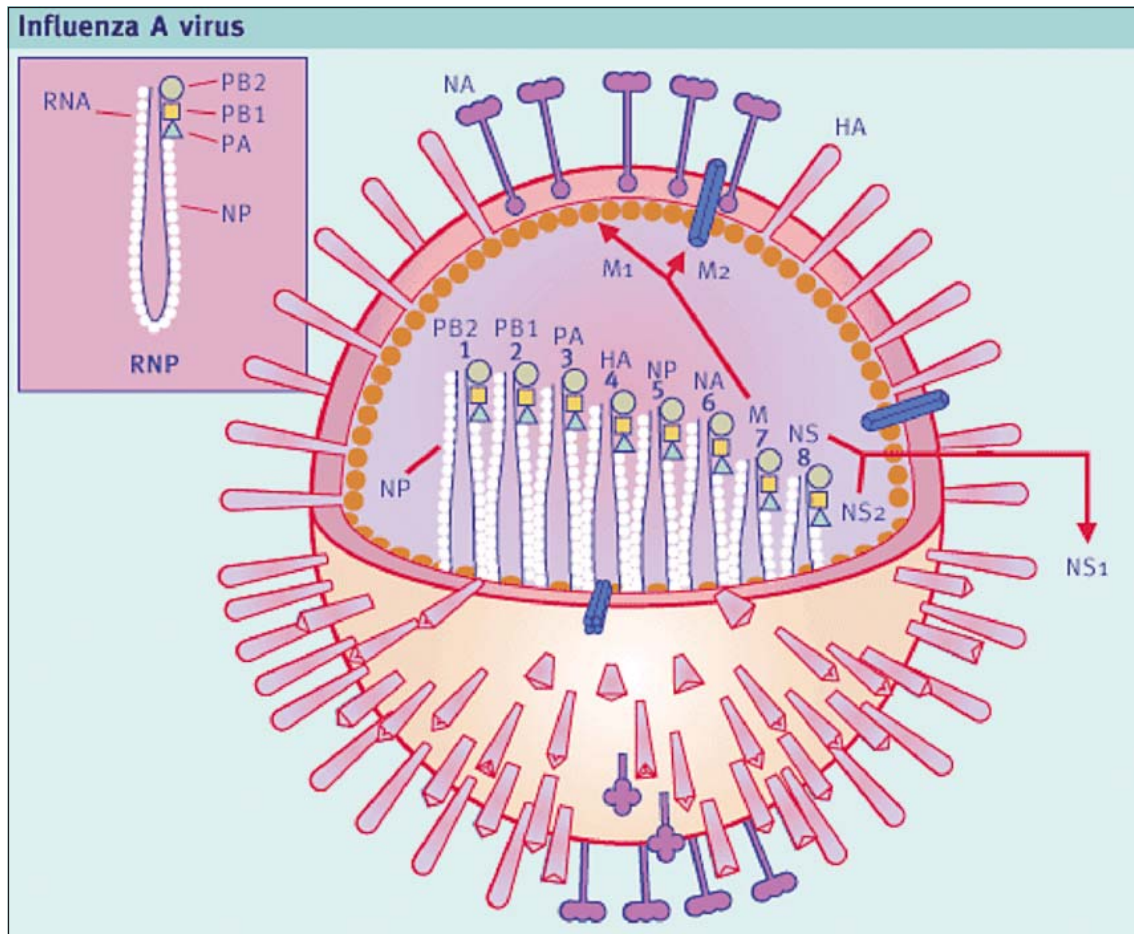
Nature de l'hémagglutinine	Homme	Porc	Cheval	Carnivores (chien, vison)	Pinnipèdes (phoque, veau marin)	Cétacés (globicéphale)
H1	PR/8/34 (H1N1)	Swine/Iowa/15/30 (H1N1)	-	-	-	A/whale/Pacific Ocean./19/76 (H1N3)
H2	Singapore/1/56 (H2N2)	-	-	-	-	-
H3	Hong-Kong/1/68 (H3N2)	Swine/Taiwan/70 (H3N2)	Équine/Miami/1/63 (H3N8)	A/Canine/Florida/43/04 (H3N8)	A/Seal/Massachusetts/3911/92 (H3N3)	-
H4	-	Swine/CanadaONT/1999 (H4N6)	-	-	A/Seal/Massachusetts/133/82 (H4N5)	-
H5	Hong-Kong/156/97 (H5N1)	-	-	-	-	-
H7	England/268/96 (H7N7)	-	Équine/Prague/1/56 (H7N7)	-	Seal/Mass/1/80 (H7N7)	-
H9	Hong-Kong/1073/99 (H9N2)	Swine/HK/9/98 (H9N2)	-	-	-	-
H10	Egypt/04 (H10N7)	-	-	A/mink/Sweden/84 (H10N4)	-	-
H13	-	-	-	-	-	A/whale/Maine/1/84 (H13N9)

Nature de la neuraminidase	Homme	Porc	Cheval	Carnivores (chien, vison)	Pinnipèdes (phoque, veau marin)	Cétacés (globicéphale)
N1	PR/8/34 (H1N1)	Swine/Iowa/15/30 (H1N1)	-	-	-	-
N2	Singapore/1/56 (H2N2)	Swine/Taiwan/70 (H3N2)	-	-	-	-
N3	-	-	-	-	A/Seal/Massachusetts/3911/92 (H3N3)	A/whale/Pacific Ocean./19/76 (H1N3)
N4	-	-	-	A/mink/Sweden/84 (H10N4)	-	-
N5	-	-	-	-	A/Seal/Massachusetts/133/82 (H4N5)	-
N6	-	Swine/CanadaONT/1999 (H4N6)	-	-	Référence non précisée 1991 (H4N6)	-
N7	England/268/96 (H7N7)	Swine/England/92 (H1N7)	Équine/Prague/1/56 (H7N7)	-	Seal/Mass/1/80 (H7N7)	-
N8	-	-	Équine/Miami/1/63 (H3N8)	A/Canine/Florida/43/04 (H3N8)	-	-
N9	-	-	-	-	-	A/whale/Maine/1/84 (H13N9)

1.1.3. Les virus influenza A : génome et rôle biologique des protéines virales

Les VIA sont des virus enveloppés, de forme sphérique ou filamenteuse, dont le diamètre varie de 80 à 120 nanomètres. Les particules virales sont constituées d'une enveloppe phospholipidique revêtant une matrice protéique (M1), entourant huit complexes de ribonucléoprotéines (RNP) de symétrie hélicoïdale. Chacun de ces complexes RNP est composé d'un segment génomique associé à la nucléoprotéine virale, notée NP, ainsi qu'à un complexe polymérase constitué des protéines PB1, PB2 et PA (figure 2) (Murphy et Webster 2003).

Figure 2: Structure et organisation d'une particule de virus influenza de type A
(source : Murphy et Webster 2003)



NP : nucléoprotéine virale : déterminant de type; NA (neuraminidase) et HA : (hémagglutinine) : protéines d'enveloppe déterminant le sous-type; M1 : protéine de matrice; M2 : protéine de membrane à activité de canal ionique; NS1 : protéine non structurale; NS2 ou NEP (protéine d'export nucléaire) : protéine d'export nucléaire des ribonucléoprotéines; PB1, PB2, PA : sous-unités de la polymérase

À la surface externe de l'enveloppe sont exposés deux types de spicules, constitués de deux glycoprotéines qui présentent un intérêt immunologique et épidémiologique particulier :

- l'hémagglutinine (notée H ou HA) : spicule trimérique en forme de bâtonnet ;
- la neuraminidase (notée N ou NA) : spicule tétramérique en forme de champignon.

Les autres protéines structurales du virus constituent la matrice et les complexes de ribonucléoprotéines. Elles sont dénommées « protéines internes ».

La protéine M2 qui possède une activité de canal ionique est également exposée sur la partie externe de l'enveloppe.

Le génome viral est constitué de huit segments d'ARN monocaténaire, de polarité négative (c'est-à-dire que leur séquence nucléotidique est complémentaire de celle de l'ARNm codant les protéines virales).

Le tableau IV présente la structure génomique des virus influenza A, ainsi que le rôle biologique des onze protéines virales codées par les huit segments génomiques.

Tableau IV : Segments génomiques des virus influenza de type A et rôle biologique des protéines virales (Harimoto et Kawaoka 2001)

Segment génomique	Protéine codée	Taille (Nombre d'acides aminés)	Rôle(s) biologique(s)
1	PB2	759	Sous unité de la polymérase Activité de fixation de la coiffe
2	PB1	757	Sous unité catalytique de la polymérase et activité endonucléase
	PB1-F2	79 à 101 selon les souches, le plus souvent 87 à 90	Apoptose de certains types de cellules infectées ; comorbidité due à des infections bactériennes secondaires
3	PA	716	Sous unité de la polymérase active pour la synthèse de l'ARN viral
4	HA	566	Hémagglutinine : attachement au récepteur cellulaire et fusion membranaire
5	NP	498	Nucléoprotéine : liaison à l'ARN viral pour constituer un complexe ribonucléoprotéique (RNP)
6	NA	454	Neuraminidase : hydrolyse du récepteur lors du bourgeonnement de la particule virale
7	M1	252	Protéine de matrice impliquée dans l'assemblage des virions
	M2	97	Canal ionique
8	NS1	230	Protéine non structurale 1, inhibitrice de la réponse en interféron
	NS2 (ou NEP)	121	Protéine d'export nucléaire (précédemment nommée protéine non structurale 2), impliquée dans l'exportation extranucléaire des complexes RNP

1.1.4. Genèse et évolution des virus influenza A

1.1.4.1. Hôtes naturels et possibilités d'extension du spectre d'hôtes

Les oiseaux aquatiques sauvages appartenant aux ordres des **Ansériformes** et des **Charadriiformes** sont considérés comme les hôtes naturels et les réservoirs principaux des VIA : en effet, des sous-types porteurs de chacune des hémagglutinines (H1 à H16) et de chacune des neuraminidases (N1 à N9) ont été isolés chez de nombreuses espèces appartenant à ces deux ordres. Tous les sous-types H1 à 16 ont été détectés chez des oiseaux d'Eurasie ; par contre, les sous-types H14 et 15 ne l'ont pas été en Amérique du Nord. D'un point de vue phylogénétique, une séparation existe entre les sous-lignées nord-américaines, d'une part, et eurasiennes, d'autre part.

L'ensemble des VIA dériverait du réservoir sauvage. Cette théorie s'appuie sur l'étude phylogénétique des séquences d'ARN de virus de différents sous-types, isolés chez différents hôtes et dans des régions géographiques variées. Les analyses du gène codant pour la nucléoprotéine (NP) montrent que les VIA aviaires ont évolué en cinq lignées spécifiques : une lignée équine ancienne et une lignée équine récente, une lignée porcine, une lignée des laridés (gulls) et enfin une lignée humaine (Webster 1998).

Jusqu'à l'émergence du virus H5N1 HP d'origine asiatique, à l'exception de l'épizootie survenue chez des sternes d'Afrique du Sud en 1961, les cas d'infection de l'avifaune sauvage par des VIA HP ont été extrêmement limités et se sont révélés consécutifs à des foyers préexistants chez les volailles. Autrement dit, seuls des VIA faiblement pathogènes (VIA FP) étaient hébergés par les oiseaux sauvages, un équilibre entre le virus et son hôte ayant été atteint en raison d'une adaptation ancienne, avec pour conséquence la création d'un réservoir assurant la persistance du virus (Webster, 1998). Il semble toutefois que ce « dogme » puisse actuellement être remis en question (van Gils *et al.* 2007).

Chez les espèces aviaires sauvages, le lieu principal de réplication virale est le tractus digestif et l'excrétion fécale des particules virales permet la contamination du milieu aquatique. En effet, lors d'infection expérimentale par voie orale et intratrachéale de canards colverts (mallard, *Anas platyrhynchos*) âgés de six à huit mois par plusieurs souches de VIA d'origine aviaire⁽⁹⁾, les virus ont été réisolés dans le système respiratoire, mais surtout dans les cellules à mucus du tractus digestif. Malgré le pH très bas du tractus digestif supérieur (pH du gésier voisin de 2,9) le virus peut conserver son pouvoir infectieux en raison d'un transit rapide et d'une protection par les aliments et gagner rapidement (détection de virus dans le cloaque une heure après l'infection) le tractus digestif inférieur pour s'y multiplier. Le virus n'est réisolé ni dans le sang, ni dans le rein, la rate ou le foie. Il est détecté dans le tractus respiratoire le deuxième jour post-infection seulement, mais des titres viraux élevés sont détectés dans le cloaque pendant six à sept jours (selon les souches). Lors d'infection par voie cloacale, la réplication virale est également possible : une réplication initiale dans le tractus respiratoire n'est donc pas indispensable à la réplication dans le tractus digestif inférieur. Ces données, associées à celles concernant la survie des VIA dans un environnement aquatique (cf. paragraphe 1.1.4.3), ont conduit à considérer les VIA comme des virus entériques des oiseaux sauvages, dont la transmission est assurée par les fortes concentrations en particules virales atteintes dans les plans d'eau fréquentés par ces espèces (Webster *et al.* 1978).

Lorsqu'un VIA issu des oiseaux sauvages est transmis à des volailles, ce changement d'hôte se traduit par une évolution rapide du virus pouvant aboutir, dans certains cas, à l'acquisition d'un pouvoir pathogène plus élevé. Ensuite, le lieu de réplication virale chez les volailles varie selon qu'il s'agit d'une souche faiblement pathogène ou d'une souche devenue hautement pathogène (cf. paragraphe 1.1.4.3).

Les VIA peuvent également infecter certains mammifères, mais c'est la spécificité des différentes protéines virales (cf. paragraphe 1.1.3) qui limite les possibilités qu'ont les VIA d'infecter d'autres espèces animales. Plutôt que de barrière d'espèce, on parle de limitation du spectre d'hôtes. En outre, la pathogénicité d'une souche donnée pour les différentes espèces repose sur des caractéristiques moléculaires, en particulier (mais pas uniquement) celles du site de clivage de l'hémagglutinine (Ha *et al.*). Il est donc nécessaire de descendre à l'échelle moléculaire pour comprendre les possibilités d'extension du spectre d'hôtes des VIA et leur pouvoir pathogène pour les espèces réceptives.

1.1.4.2. Déterminants moléculaires de la spécificité d'hôte

Lors des étapes successives du cycle viral, la spécificité des différentes protéines virales (tableau IV) peut arrêter ou limiter la progression de ce cycle (Ha *et al.* 2001; Hatta *et al.* 2001; Hatta *et al.* 2006).

La première étape est la reconnaissance du récepteur cellulaire⁽¹⁰⁾ par l'hémagglutinine (H ou HA). La première restriction au spectre d'hôte est liée à la nature des acides sialiques (AS) (N-acétyl ou N-glycolyl) et au type de liaisons associant ces acides sialiques au galactose (liaison α -2,3 ou liaison α -2,6). Les VIA aviaires s'attachent aux AS liés en α -2,3 au galactose, ce type de récepteurs étant prédominant à la surface des cellules de l'épithélium digestif des oiseaux mais pouvant aussi être présent sur les cellules alvéolaires pulmonaires ou sur la conjonctive de l'homme. À l'inverse, les VIA humains reconnaissent préférentiellement les AS N-acétyl liés en α -2,6 au galactose. Les cellules épithéliales de la trachée du porc contiennent les deux types d'AS et les deux types de liaisons, ce qui explique probablement la sensibilité de cette espèce aux VIA humains et aviaires.

Le cycle viral se poursuit par l'internalisation de la particule virale par endocytose. L'abaissement du pH dans l'endosome induit un changement conformationnel de la HA qui se traduit par l'exposition du peptide de fusion porté par la sous-unité HA2 de la HA et aboutit à la fusion de la membrane endosomale cellulaire avec l'enveloppe virale. Par ailleurs, l'abaissement de pH dans l'endosome permet l'activation de la protéine M2 et l'acidification de l'intérieur de la particule virale conduisant à la libération des complexes ribonucléoprotéiques (RNP) dans le cytoplasme et à leur migration dans le noyau, siège de la transcription des différents gènes et de la réplication de l'ARN viral. Sans que l'on en connaisse les implications dans la restriction du spectre d'hôte, il existe dans M2 une dizaine d'acides aminés spécifiques, soit aux virus aviaires, soit aux virus humains. Ensuite,

(9) Isolées chez le canard d'élevage et le canard colvert retourné à l'état sauvage (feral mallard duck).

(10) Acide sialique lié aux molécules de galactose des glycanes portés par les glycoprotéines, glycolipides et gangliosides situés à la surface de la cellule de l'hôte.

la capacité de l'ARN viral à se répliquer dans la cellule-hôte va notamment dépendre de la compatibilité entre elles des trois sous-unités (PB1, PB2, PA) de la polymérase, de leur capacité à interagir avec la NP et à fonctionner de façon plus ou moins optimale à une température de 33 ou de 37 °C⁽¹¹⁾ ainsi que de la nature de certains acides aminés. En particulier, la présence de lysine en position 627 de PB2 influence la transmission et la virulence des VIA aviaires pour la souris et le furet⁽¹²⁾. De plus, la présence de lysine à cette position de PB2 est importante pour une multiplication efficace des virus influenza dans des cellules de mammifères (homme compris) à température basse (33 °C) ainsi que dans le tractus respiratoire supérieur de la souris.

Pour poursuivre les étapes du cycle, les RNP néoformées interagissent avec la protéine M1 qui elle-même interagit avec la protéine NEP. Un motif bien précis de la protéine NEP (NS2) est impliqué dans l'exportation extra-nucléaire des complexes ribonucléoprotéiques néoformés : on peut donc concevoir qu'une mutation à ce niveau bloque la poursuite du cycle. Par ailleurs, le mécanisme d'assemblage et de bourgeonnement des néoparticules virales est très complexe et requiert une coordination parfaite pour que tous les constituants viraux soient empaquetés et génèrent des particules virales infectieuses. Enfin, pour que le largage des particules virales néoformées hors de la cellule soit efficace, la spécificité de clivage des liaisons précitées (en α -2,3 ou α -2,6) de AS avec le galactose doit être compatible avec celle de la neuraminidase (NA).

Les propriétés de la neuraminidase (NA), en particulier la longueur de la tige, jouent un rôle lors de la libération des particules virales : à partir du moment où la libération efficace de virus des cellules infectées nécessite l'élimination de l'acide sialique (SA) par la NA, les propriétés d'attachement au récepteur et de destruction du récepteur de l'HA et de la NA respectivement doivent s'équilibrer.

La tige de la NA, qui sépare la région de la tête (contenant le centre enzymatique) des domaines transmembranaire et cytoplasmique, varie en séquence et en longueur, en fonction du virus. Typiquement, des tiges de longueur réduite ont pour résultat une libération du virus moins efficace puisque le site actif de la région de la tête ne peut accéder efficacement à son substrat. Cependant, des virus aviaires responsables d'infections naturelles présentant des tiges raccourcies sont virulents chez les volailles.

1.1.4.3. Déterminants moléculaires viraux de la virulence

Bien que l'hémagglutinine virale ne soit pas le seul support moléculaire de la virulence, elle en constitue un déterminant majeur (Ha *et al.* 2001). Ce rôle a été prouvé par des approches de génétique inverse. En effet, outre sa propriété d'attachement au récepteur cellulaire évoquée ci-dessus, l'hémagglutinine commande aussi la pénétration du virus dans la cellule-hôte, par fusion des membranes virale et endosomale. Pour que cette fonction soit effective, la protéine précurseur doit être clivée en deux sous-unités (HA1 et HA2) par les protéases de la cellule-hôte. L'hémagglutinine des souches de VIA avirulentes ou faiblement virulentes ne contient qu'une seule arginine au site de clivage. Elle ne peut être clivée que par des enzymes cellulaires de type trypsine présentes dans un nombre restreint de cellules des tractus respiratoire et intestinal, ce qui limite les infections par ces virus à ces organes.

Au contraire, l'hémagglutinine des souches virulentes présente à son site de clivage des acides aminés basiques multiples, qui sont reconnus par des protéases intracellulaires de type furine ubiquitaires présentes dans de nombreux organes, ce qui explique la dissémination de ces virus dans tout l'organisme infecté.

En raison de la richesse de l'ARN viral en bases de type purine au niveau de la région codant le site de clivage de l'HA, la polymérase virale aurait tendance à faire davantage d'erreurs (« bégaiement »), ce qui rend la probabilité de mutations à cet endroit de la séquence particulièrement élevée. Jusqu'à présent, c'est uniquement chez des VIA de sous-types H5 et H7 que s'est produit ce mécanisme de genèse de souches hautement pathogènes à partir de souches faiblement pathogènes. Ces sous-types ont été à l'origine des épisodes cliniques graves recensés dans le monde (tableau I), certains aboutissant à des épizooties catastrophiques. Les caractéristiques du site de clivage de l'HA constituent de ce fait un critère officiel d'évaluation de la virulence des sous-types H5 et H7 pour les oiseaux.

D'autres mécanismes entrent en jeu dans l'expression de la pathogénicité : la protéine NS1, codée par le segment 8, joue un rôle central d'antagonisme des réponses de l'hôte en contrecarrant la production de l'interféron cellulaire de type 1 (Garcia-Sastre *et al.* 1998). La protéine PB1-F2 induit l'apoptose cellulaire en se fixant sur la paroi des mitochondries, puis en la perforant ce qui provoque une fuite de cytochrome C. Cette même protéine occasionne chez la souris une dérégulation de la production de cytokines et aggrave les infections secondaires pulmonaires (Conenello et Palese 2007).

(11) 33°C Correspond à la température de l'appareil respiratoire supérieur, et 37°C à celle de l'appareil respiratoire profond.

(12) Les souches de virus H5N1 HP isolées chez l'homme à Hong-Kong en 1997 ont été classées en deux groupes selon leur pathogénicité pour la souris ; cette classification correspond aussi en général à la sévérité de la maladie chez l'homme.

1.1.5. Évolution des virus influenza A

Les VIA présentent une grande variabilité génétique, qui a conduit certains auteurs à les qualifier de « champions de la métamorphose » (de Jong *et al.* 2000). Deux mécanismes principaux participent à cette variabilité : les mutations ponctuelles et les réassortiments génétiques.

1.1.5.1. Mutations ponctuelles

Chez les **VIA humains**, les mutations ponctuelles sont importantes pour l'évolution antigénique du virus sans changement d'identité du sous-type. En effet, elles peuvent être bénéfiques pour le virus si elles affectent un site antigénique (on parle alors de glissement ou dérive antigénique ou « antigenic drift ») car elles peuvent contribuer à l'échappement à l'immunité humorale et cellulaire antigrippale.

Les mutations des virus influenza A humains, très fréquentes, peuvent se traduire par une variation antigénique lorsqu'elles résultent en une substitution de certains acides aminés. Les souches vaccinales humaines sont susceptibles d'être modifiées deux fois par an pour tenir compte de cette évolution.

Chez les **VIA aviaires**, l'importance évolutive des mutations ponctuelles est variable selon le gène et le type d'hôte considérés :

- chez les oiseaux aquatiques sauvages qui sont considérés comme leurs hôtes naturels habituels, ou encore « hôtes ancestraux », les VIA évoluent peu car ils ont atteint un niveau d'adaptation optimal et les mutations ne procurent pas d'avantage sélectif⁽¹³⁾. Pour chacun des gènes, deux sous-lignées se distinguent en fonction de l'origine géographique des virus isolés : la sous-lignée américaine et la sous-lignée eurasiennne, ce qui est en rapport avec les trajets migratoires des espèces sauvages contribuant au cycle des virus influenza aviaires ;
- chez les volailles et les oiseaux sauvages terrestres, qui sont des hôtes occasionnels, une évolution rapide se produit. Elle concerne notamment les gènes codant l'hémagglutinine et la neuraminidase. Les virus sélectionnés possèdent des gènes permettant de coder une hémagglutinine moins spécifique du récepteur d'origine (par addition de sites de glycosylation au niveau de la partie globulaire de la molécule) et une neuraminidase moins efficace pour détacher les particules virales néoformées (par délétion du fragment codant la tige de la molécule), aboutissant ainsi à compenser le manque d'affinité au récepteur par un attachement prolongé. Les gènes codant la protéine de matrice (M1) ou la nucléoprotéine (NP) sont par contre conservés.

Des erreurs répétées lors de la copie de l'ARN par la polymérase virale (mécanisme dit de « bégaiement ») sont par ailleurs responsables de l'insertion de résidus basiques au site de clivage de l'hémagglutinine, principal mécanisme d'acquisition de la virulence (*cf.* paragraphe 1.1.4.3).

1.1.5.2. Réassortiment génétique

Ce mécanisme, rendu possible par la nature segmentée du génome viral, aboutit au remplacement complet d'un ou plusieurs segments de génome et par conséquent d'une ou plusieurs protéines virales d'une souche de VIA⁽¹⁴⁾.

À l'occasion de la co-infection d'une cellule par deux particules virales provenant de souches différentes, des particules virales hybrides peuvent être produites dont une partie des segments génomiques provient de l'un des virus parentaux et le reste des segments génomiques de l'autre virus parental. Ce phénomène est particulièrement important pour l'évolution antigénique des virus influenza humains, dans la mesure où il peut conduire au changement complet d'une protéine de surface telle que l'HA. Cet événement, appelé cassure antigénique *stricto sensu* (« antigenic shift »), est caractérisé par le remplacement de la HA et/ou de la NA par une HA et/ou une NA d'un type moléculaire différent. C'est ce mécanisme qui a été à l'origine de l'émergence chez l'homme de nouveaux sous-types de virus pandémiques en 1957 et 1968.

Deux espèces animales domestiques peuvent jouer un rôle particulier dans le réassortiment des VIA : un oiseau, la caille et un mammifère, le porc.

(13) Plus précisément, le taux de mutation est identique quel que soit l'hôte, mais chez les oiseaux aquatiques une stase évolutive est observée pour les séquences d'acides aminés ; chez les autres hôtes (mammifères, oiseaux terrestres), les mutations se traduisent par des modifications des séquences protéiques.

(14) Il existe aussi chez les virus influenza de type B ou C, mais aucun cas de réassortiment n'a été décrit entre des virus appartenant à des types différents.

La trachée du porc contient des récepteurs à la fois aux virus influenza d'origine aviaire (acides sialiques liés au galactose par une liaison α -2,3) et humaine (acides sialiques liés au galactose par une liaison α -2,6). Ce point permet de comprendre pourquoi les porcs sont sensibles à la fois aux virus humains et aviaires. Il explique aussi pourquoi des recombinants viraux portant à la fois des gènes aviaires et humains émergent fréquemment chez le porc. Une hypothèse classique faisait du porc un hôte intermédiaire pour transférer le virus à l'homme. Il est cependant clair aujourd'hui que l'homme possède aussi des récepteurs aux virus humains et aviaires, qui prédominent respectivement dans le tractus respiratoire supérieur et inférieur (van Reeth *et al.* 2006 ; van Riel *et al.* 2006).

Les virus influenza aviaires peuvent s'adapter à l'homme sans l'intervention d'une autre espèce animale et le réassortiment génétique peut se produire chez l'homme sans intervention d'une espèce intermédiaire.

La caille possède aussi les deux types de récepteurs, AS α -2,3 et α -2,6, sur les cellules de la trachée et de l'intestin, ce qui explique la circulation de souches de virus influenza aviaires avec la spécificité des récepteurs humains dans cette espèce. Dans la trachée, les récepteurs α -2,3 au galactose sont présents sur les cellules non ciliées, alors que les récepteurs α -2,6 sont retrouvés sur les cellules ciliées. Dans l'intestin, les deux types de récepteurs sont retrouvés sur les cellules épithéliales aussi bien que dans les cryptes. Ces récepteurs sont *in vitro* parfaitement fonctionnels pour se lier aux virus influenza de différentes espèces (Wan et Perez 2006).

La caille peut, comme le porc, constituer un environnement favorable à l'émission de virus influenza recombinants et constituer un hôte intermédiaire potentiel.

1.2. Les maladies à virus influenza et leur diagnostic chez les oiseaux et les mammifères

1.2.1. La maladie et son diagnostic chez les oiseaux

La pathogénicité des virus influenza peut être très différente selon l'ordre, la famille et l'espèce d'oiseau infecté. C'est pourquoi il est important de préciser au préalable la taxonomie des différentes espèces de volailles et de rappeler les définitions des différentes catégories d'oiseaux (volailles, oiseaux captifs et oiseaux sauvages) en France et dans l'Union européenne. Ces définitions seront également utiles à la compréhension de la partie 2 de ce rapport consacrée à la panzootie à virus H5N1 HP d'origine asiatique.

Les volailles sont définies comme « tout oiseau élevé ou détenu à des fins de production de viande ou d'œufs à consommer, de production d'autres produits, de repeuplement de gibier à plumes ou aux fins d'un programme d'élevage pour la reproduction de ces catégories d'oiseaux » (directives européennes 92/40/CE et 2005/94/CE).

Le tableau V présente les ordres et familles auxquels appartiennent les **principales espèces** d'oiseaux domestiques entrant dans cette définition des volailles (il existe de nombreuses races et variétés différentes)⁽¹⁵⁾.

Les oiseaux élevés pour le repeuplement du gibier, également considérés comme des volailles, appartiennent soit à l'ordre des Galliformes, soit à celui des Ansériformes. Ainsi, la perdrix et le faisan sont taxonomiquement (et donc génétiquement) plus proches de la poule que ne l'est le canard, ce qui peut expliquer que ces espèces de gibier puissent être très sensibles aux souches HP, contrairement au canard colvert.

Bien qu'il existe de nombreuses espèces de canards sauvages (pilet, souchet, chipeau...), c'est le canard colvert qui est de loin l'espèce la plus répandue. Cette espèce est également élevée pour des raisons cynégétiques (lâchers annuels dans un but de repeuplement pour la chasse de plus d'un million d'individus en France).

Les canards domestiques présents en France sont dérivés du canard colvert sauvage : le canard de Pékin est une variété domestique blanche du colvert et le canard mulard est un hybride du colvert et du canard de Barbarie. En effet, il n'existe pas de barrière génétique insurmontable entre ces deux espèces.

De manière générale, l'hybridation est possible entre différentes espèces de canards sauvages et se produit parfois dans des conditions naturelles.

(15) Pour la France, l'arrêté du 11 août 2006 (JO du 7 octobre 2006) fixe la liste des espèces, races ou variétés d'animaux domestiques.

Tableau V : Principales espèces de volailles présentes en France et dans l'Union européenne

Ordre	Famille	Nom français	Nom anglais	Nom scientifique
Galliformes	Gallinacés	Coq, poule, poulet	Cock, hen, chicken	<i>Gallus gallus</i>
		Dindon, dinde	Turkey	<i>Meleagris gallopavo</i>
		Caille	Quail	<i>Coturnix japonica</i> , <i>Coturnix sinensis</i>
		Pintade	Guineafowl	<i>Numida meleagris</i>
		Perdrix rouge Perdrix grise	Partridge	<i>Alectoris rufa</i> <i>Perdrix perdrix</i>
	Phasianidés	Faisan ordinaire Faisan doré	Pheasant Golden pheasant	<i>Phasianus colchicus</i> <i>Chrysolophus pictus</i>
		Oie cendrée	Greylag goose	<i>Anser anser</i>
Anseriformes	Anatidés	Canards domestiques dérivés du colvert		<i>Anas platyrhynchos</i>
		Canard colvert	Mallard	
		Canard de Pékin (variété blanche du colvert)	Pekin duck	
		Mulard = Canard colvert x Canard de Barbarie		<i>Anas platyrhynchos</i> x <i>Carina moschata</i>
		Canard de Barbarie	Muscovy duck	<i>Carina moschata</i>
		Columbiformes	Columbidés	Pigeon
Struthioniformes	Struthionidés	Autruche	Ostrich	<i>Struthio camelus</i>

Les Anatidés pour lesquels la présence d'eau est indispensable au développement physiologique, apparaissent en grisé.

Par opposition aux volailles, les « **autres oiseaux captifs** » sont définis comme « tout oiseau autre qu'une volaille, détenu en captivité à toute autre fin (que celles visées dans la définition des volailles), y compris ceux détenus aux fins de spectacles, de courses, d'expositions, de compétitions, d'élevage ou de rente ». Entrent donc dans cette catégorie les oiseaux des parcs publics et des parcs zoologiques, les pigeons voyageurs et les oiseaux d'ornement détenus par des particuliers, ainsi que les oiseaux (majoritairement des canards colverts) utilisés pour la chasse aux appelants. Ces oiseaux appartiennent à des ordres et à des familles très divers. On trouve, parmi les oiseaux détenus par les particuliers, des gallinacés (paons, par exemple), des anatidés (cygnes, canards, oies), des columbidés (pigeons) mais aussi des falconidés (faucons) élevés en captivité pour la chasse.

Il est important de noter que, réglementairement, lorsque des « autres oiseaux captifs » sont trouvés infectés par un virus influenza à déclaration obligatoire, ils sont comptabilisés comme des volailles (foyer domestique).

Enfin, les « **oiseaux sauvages** » sont définis comme l'ensemble des oiseaux autres que ceux appartenant aux catégories « volailles » ou « autres oiseaux captifs ».

Par ailleurs, il est important de distinguer les oiseaux en fonction de leur habitat d'origine, puisque, comme le montre l'étude de l'écologie des VIA (cf. chapitre 1.3), la capacité des différentes espèces à jouer le rôle de « réservoir » de VIA est fortement liée à un environnement aquatique, l'interaction entre l'oiseau et l'eau pouvant permettre la transmission du virus et sa persistance d'une année à l'autre. On distinguera donc des espèces d'oiseaux « **aquatiques** » domestiques ou sauvages et des espèces « **terrestres** » également domestiques ou sauvages. La présence d'eau est indispensable au développement physiologique des volailles appartenant à la famille des anatidés (canards, oies) dont l'habitat d'origine est aquatique, à l'exception du canard de Barbarie qui peut s'en passer en élevage. Ces espèces apparaissent en grisé dans le tableau V.

1.2.1.1. *Maladie chez les oiseaux sauvages et les oiseaux captifs*

Sans relation avec un foyer d'influenza hautement pathogène chez les volailles

Chez les oiseaux sauvages, jusqu'en 2002 l'infection par les VIA était considérée comme généralement asymptomatique, à l'exception d'un épisode apparu chez des sternes pierregarins (common stern, *Sterna hirundo*) d'Afrique du Sud en 1961, au cours duquel environ 1300 oiseaux avaient trouvé la mort (Becker 1966); cet épisode n'avait pas été précédé d'une infection rapportée chez des volailles et le sous-type responsable était un H5N3.

Quelques souches HP ont pu être isolées de façon sporadique chez des oiseaux sauvages en Allemagne : une souche H7N1 chez un passereau en 1972 et une souche H7N7 chez un goéland en 1979 (Swayne et Halvorson 2003).

En relation avec un foyer d'influenza hautement pathogène chez les volailles

Lors de certaines épidémies d'IA HP, des oiseaux sauvages morts ont pu être retrouvés à proximité des élevages infectés. Ce fut le cas lors de l'épidémie due à un virus H7N1 HP, survenue en Italie entre fin 1999 et le printemps 2000. Le virus H7N1 HP a été isolé chez quelques dizaines d'oiseaux sauvages morts.

Quelques mois après cette même épidémie d'Italie du Nord, un faucon sacré (saker falcon, *Falco cherrug*) utilisé pour la chasse près de Milan a présenté des signes cliniques de faiblesse et d'anorexie et est mort après deux jours d'évolution de la maladie. Une souche de virus H7N1 HP a été isolée chez ce rapace, dont l'exposition au virus a probablement été liée à son comportement alimentaire prédateur. Le virus n'a pas pu être détecté dans les fèces de trois autres faucons apparemment en bonne santé vivant dans les mêmes locaux; l'oiseau infecté était âgé et les symptômes étaient apparus après une journée de chasse (Magnino *et al.* 2000).

Une autre publication (Manvell *et al.* 2000) rapporte l'isolement d'un virus H7N3 HP chez un faucon pèlerin (*Falco peregrinus*) mort dans les Émirats Arabes Unis (date de la mort de l'oiseau non précisée dans la publication). Aucun foyer d'influenza à H7N3 n'avait été rapporté dans le pays; cependant, en 1995 une épidémie à H7N3 HP avait sévi au Pakistan (tableau I). Les voies de contamination possibles de l'oiseau ont pu être la nourriture fournie par l'éleveur ou la prédation d'oiseaux sauvages. À la suite de ce cas d'infection, une enquête sérologique portant sur un effectif limité (21 individus) de faucons captifs et sauvages des Émirats Arabes Unis a été réalisée, mais elle n'a pas permis de mettre en évidence des anticorps anti H7. Les faucons captifs présents dans la péninsule arabe proviennent en majorité d'autres pays où ils ont été capturés, ce qui rend difficiles les enquêtes épidémiologiques.

Surveillance active lors d'épidémie d'influenza aviaire hautement pathogène

En 1979, lors d'un épisode d'influenza aviaire dû à un sous-type H10N7 (FP) ayant touché des élevages de dindes du Minnesota avec un taux de mortalité variant de 5,7 à 31 %, le virus responsable a été isolé chez des canards colverts en bonne santé apparente vivant sur un plan d'eau à 500 m de l'un des élevages. Par contre, les sérologies effectuées sur 26 mouettes (laridés) n'ont pas permis de prouver la circulation du virus chez ces oiseaux et il n'a pas été possible d'isoler le virus (Karunakaran *et al.* 1983).

Lors de l'épidémie de Pennsylvanie de 1983-84, due à un sous-type H5N2, une surveillance active des oiseaux sauvages a été mise en place. Près de 6 000 oiseaux sauvages représentant 30 espèces ont fait l'objet de prélèvements cloacaux et trachéaux pendant l'épidémie et quelques mois après environ 8 000 oiseaux essentiellement sauvages (en partie migrateurs, en partie sédentaires) ont été prélevés : en effet, la question se posait déjà d'une contribution éventuelle de l'avifaune sauvage à la dissémination du virus. Un seul isolement viral a été possible, mais chez une perdrix élevée en volière. Ces études n'ont pas permis de prouver que les oiseaux sauvages pouvaient disséminer le virus H5N2 HP (Nettles *et al.* 1985). Des études de séroprévalence chez des oiseaux aquatiques captifs dans un zoo voisin ont prouvé l'exposition au virus, mais aucune morbidité ni mortalité n'ont été observées (Walker *et al.* 1985).

1.2.1.2. *Symptômes chez les volailles*

Chez les volailles, la durée d'incubation et les aspects cliniques de l'infection par un VIA varient selon l'espèce atteinte, l'âge, l'immunité, les facteurs d'environnement et le risque de surinfection (Swayne et Halvorson, 2003).

La durée d'incubation est variable, généralement courte : un à trois jours (Swayne et Halvorson, 2003), mais elle a pu atteindre jusqu'à 14 jours dans certains élevages (Easterday *et al.* 1997). Elle a été fixée réglementairement à 21 jours (OIE 2006).

Selon le sous-type en cause, les VIA aviaires provoquent chez les volailles une gamme très diverse de maladies, allant d'une forme fruste, voire asymptomatique, à des formes aiguës ou suraiguës. Cette grande variabilité des VIA a conduit à distinguer depuis 1981 des VIA aviaires faiblement (ou low) pathogènes (VIA FP ou LP), responsables des formes frustes, voire inapparentes de maladie et des VIA hautement (highly) pathogènes (VIA HP) provoquant des formes aiguës ou suraiguës de maladie, avec développement possible d'une épizootie. Cliniquement, certains auteurs distinguent des formes faiblement pathogènes (FP), moyennement pathogènes (MP) et hautement pathogènes (HP). Cependant, les définitions légales ne différencient que des formes d'IA FP et d'IA HP (cf. paragraphe 1.1.2.1).

Le caractère faiblement ou hautement pathogène des souches de VIA aviaire est déterminé par des tests effectués sur des poulets (espèce poule, *Gallus gallus*). Le pouvoir pathogène pour les volailles appartenant à la même famille (gallinacés) est généralement voisin de la pathogénicité pour le poulet, l'espèce dinde étant la plus sensible. Par contre, le canard (ordre des Ansériformes, famille des anatidés), plus éloigné taxonomiquement, est très peu sensible cliniquement ; l'oie présente généralement une sensibilité intermédiaire entre celle du poulet et celle du canard. L'émeu et l'autruche (ordre des Struthioniformes) sont sensibles à la maladie, mais l'âge joue un rôle important. Le pigeon (Columbiformes) est généralement considéré comme peu sensible à la maladie.

Les descriptions cliniques de la maladie concernent donc essentiellement les espèces poule, dinde, caille, pintade et oie ; des descriptions ont également été faites chez l'émeu et l'autruche.

Les infections à VIA aviaire HP se traduisent généralement par une élévation brutale de la mortalité, une morbidité très élevée, avec des morts subites sans symptôme préalable. Dans les formes moins aiguës, évoluant sur trois à sept jours, apparaissent une chute de la consommation d'eau et d'aliment, des signes de prostration et de dyspnée, des symptômes nerveux⁽¹⁶⁾, des suffusions hémorragiques et, chez les reproducteurs adultes, un arrêt ou une chute brutale de la ponte. Le taux de mortalité peut varier de 50 à 100 %.

Les infections à VIA aviaire FP se traduisent principalement par des symptômes respiratoires (toux, râles, jetage, larmolement), une baisse du taux de ponte, une apathie, une diminution de la consommation d'eau et d'aliment, parfois de la diarrhée. Le taux de mortalité est en général faible et peut atteindre 40 à 70 % en raison d'infections associées. Les formes les moins sévères peuvent s'avérer d'un diagnostic clinique délicat ; ainsi, en Italie en 2002, les premiers cas d'infection par un virus H7N3 n'ont été révélés que par une surveillance sérologique en abattoir.

L'évolution différente de la maladie selon le caractère hautement ou faiblement pathogène des souches est liée à la diffusion du virus dans l'organisme : l'hémagglutinine des souches HP pouvant être clivée par des protéases ubiquitaires, la réplication virale n'est donc pas limitée au tractus respiratoire comme pour les souches FP (cf. paragraphe 1.1.4.3).

Chez les volailles appartenant à la famille des **gallinacés** (poule, dinde, caille, perdrix (tableau V)) la voie d'entrée des VIA aviaires peut être respiratoire ou digestive. La présence d'enzymes trypsine-like dans les cellules épithéliales respiratoires et intestinales permet la réplication virale dans le tractus respiratoire et/ou digestif, suivie du relargage des particules virales infectieuses. Le virus peut donc être excrété par les deux voies. L'excrétion par voie respiratoire donne lieu à la production d'un aérosol infectieux responsable de la contamination par contact direct entre oiseau infecté et oiseau sensible. L'excrétion par voie fécale entraîne une contamination de l'environnement. Bien que la concentration des particules virales soit plus faible dans les fèces que dans les sécrétions respiratoires (chez les gallinacés, c'est la cavité nasale qui est le site principal de réplication initiale des VIA aviaires HP), l'importance de ces matières virulentes en volume entraîne une contamination importante de l'environnement, ce qui explique le rôle joué par les vecteurs passifs (eau, aliment, matériel, personnel) dans la dissémination de l'infection (Swayne et Halvorson, 2003).

La présence de VIA HP à l'intérieur ou à l'extérieur d'œufs pondus par des volailles infectées a été décrite : un sous-type hautement pathogène H5N2 (responsable de l'épizootie de Pennsylvanie en 1983) a pu être isolé dans l'albumen et le vitellus (Bean *et al.* 1985) et dans l'albumen, le vitellus et à la surface (Cappucci *et al.* 1985) d'œufs pondus par des poules infectées. En outre, lors de contamination expérimentale de poules pondeuses par ce même virus isolé en Pennsylvanie, la plupart des œufs pondus trois ou quatre jours après l'infection contenaient du virus (Easterday *et al.* 1997). L'infection de l'œuf a donc été démontrée, mais l'embryon n'est alors pas viable. Une pseudo-transmission verticale du virus par l'œuf, lors de contamination externe (coquille souillée par les déjections), est possible. La transmission verticale vraie du virus n'est pas démontrée.

(16) Tremblements de la tête, incoordination, paralysie des ailes, pertes d'équilibre, démarche anormale, décubitus latéral ou dorsal avec mouvements de pédalage, opisthotonos.

Lors d'infection par un virus influenza A (VIA) aviaire, les volailles peuvent présenter toute une gamme de signes cliniques :

- les souches faiblement pathogènes de VIA aviaires provoquent une forme atténuée de maladie : chute de ponte, apathie, symptômes respiratoires, avec un taux de mortalité variable, selon l'âge et les co-infections, pouvant aller jusqu'à 70 %. L'infection peut même être asymptomatique (diagnostic de laboratoire uniquement) ;
- les souches hautement pathogènes de VIA aviaires provoquent une maladie généralisée aiguë ou suraiguë, avec un taux de mortalité beaucoup plus élevé pouvant aller jusqu'à 100 %.

1.2.1.3. Diagnostic de l'infection chez les oiseaux

Lors d'infection par un VIA aviaire, les signes cliniques sont polymorphes (cf. paragraphe précédent) et varient en fonction des caractéristiques propres du virus (FP ou HP), de l'espèce de volaille, du type de production, de l'âge, du sexe et de l'état sanitaire, du niveau d'immunité et des modalités d'élevage. Le tableau clinique peut être confondu avec d'autres maladies aviaires (maladie de Newcastle mais aussi des affections respiratoires ou nerveuses, des maladies à dominante hémorragique, etc.). De plus, chez certaines espèces peu sensibles, l'infection peut être subclinique. Aussi un diagnostic de laboratoire est-il indispensable.

Contexte du diagnostic de laboratoire et méthodologie afférente

Le diagnostic de laboratoire est mis en œuvre dans des contextes variés :

- pour la détection et la confirmation d'un foyer ;
- en complément d'un examen clinique dans les élevages situés dans les zones réglementées (i) en cas d'anomalies constatées et (ii) systématiquement en cas de mouvements de volailles ou de leurs œufs ;
- au moment du repeuplement des exploitations touchées, à la suite des opérations de nettoyage-désinfection et de vide sanitaire, en complément d'un examen clinique et de manière à s'assurer de la disparition de toute source de ré-infection ;
- en cas de vaccination, sont alors prévus les principes de mise en œuvre régulière d'un diagnostic de laboratoire à la fois dans les élevages vaccinés et non vaccinés de la zone de vaccination. Ces contrôles sont renforcés en cas de mouvements de volailles ou d'anomalies constatées, de façon à détecter toute circulation inapparente de virus influenza à déclaration obligatoire.

Par ailleurs, c'est encore au diagnostic de laboratoire qu'il est fait appel dans le cadre :

- de la surveillance annuelle active des différentes productions avicoles par rapport au risque de circulation de virus IA faiblement pathogènes de sous-types H5 ou H7 ;
- de la surveillance continue des mortalités groupées dans l'avifaune sauvage ;
- de la surveillance des oiseaux sauvages capturés, tués à la chasse ou des sentinelles placées dans des sites d'observation ;
- des contrôles préliminaires à l'exportation de volailles vivantes ou de leurs œufs à couver.

Selon l'objectif et le contexte, des méthodes virologiques ou sérologiques peuvent être mises en œuvre. Les bases réglementaires et les principes du diagnostic de l'influenza aviaire figurent dans la décision de la Commission européenne du 4 août 2006 (JOUE du 31 août 2006) et dans le chapitre 2.7.12 du Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres de l'OIE (OIE 2004).

Les prélèvements requis pour les méthodes virologiques sont précidément définis selon le contexte. En cas de suspicion, ces prélèvements standards (Manuel de diagnostic pour l'influenza aviaire) doivent être effectués rapidement après l'apparition des premiers symptômes et consistent en un large panel d'organes internes prélevés sur au moins cinq oiseaux venant de mourir ou malades sacrifiés et/ou, sur des oiseaux vivants, une vingtaine d'écouvillons trachéaux/oropharyngés et une vingtaine d'écouvillons cloacaux, voire des prélèvements de fèces fraîches pour les individus de petite taille. Les possibilités de détection de l'infection par ces méthodes virologiques sont en général limitées à une, voire deux semaines après l'infection.

Méthodes sérologiques

Des méthodes de groupe permettent de détecter la présence d'anticorps anti virus influenza, quel que soit le sous-type viral : la présence d'un virus influenza de type A [possédant la nucléoprotéine (NP) ou la protéine de matrice commune à ce type] peut être déterminée par des tests d'immunodiffusion double en gélose (IDG) ou par des tests ELISA. L'IDG est uniquement qualitative, mais elle demeure la méthode de référence pour les espèces poule et dinde chez lesquelles elle permet une détection assez précoce des anticorps (dès 5-6 jours après infection). Des tests ELISA bloquants ou de compétition utilisant un anticorps monoclonal spécifique de la NP sont disponibles dans les laboratoires de référence ou dans le commerce et permettent en théorie de détecter les anticorps spécifiques du virus de l'influenza aviaire dans toutes les espèces.

Pour le titrage des anticorps spécifiques d'un sous-type déterminé, en particulier les sous-types H5 ou H7, des tests d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) spécifiques de chaque sous-type d'hémagglutinine sont nécessaires. Pour que la méthode soit fiable, les antigènes utilisés doivent être réactualisés autant que nécessaire ; de plus, il est indispensable de vérifier l'absence d'activité auto-hémagglutinante des sérums à tester et, le cas échéant, de traiter les sérums pour la supprimer. Compte tenu des réactions croisées possibles avec les anticorps anti-neuraminidases, pour établir de façon fiable la présence d'anticorps dirigés contre un sous-type d'hémagglutinine donné, il faut obtenir des résultats positifs à l'aide d'au moins deux antigènes combinant le même sous type d'hémagglutinine avec un sous-type de neuraminidase différent (par exemple H5N7 et H5N2). Le délai d'apparition des anticorps IHA post-infection est plus tardif qu'en IDG (environ 10 jours). Chez certaines espèces aviaires, les canards en particulier, la réponse IHA est faible et concerne peu d'individus dans un troupeau. De ce fait, il est nécessaire d'augmenter la taille de l'échantillon de sérums. C'est pourquoi, dans les enquêtes de surveillance européenne, un nombre minimal de 40 sérums est requis par bande de canards testée, alors que pour la plupart des autres espèces ce nombre est de 20. Des tests ELISA spécifiques de chacun des sous-types H5 et H7 devraient constituer une alternative à court ou à moyen terme.

Des tests ELISA permettant de titrer les anticorps anti-neuraminidase (N1 en particulier) sont disponibles mais, à ce jour, ils n'ont pas fait l'objet d'une validation internationale. Les tests permettant de différencier des oiseaux vaccinés d'oiseaux infectés, fondés sur la détection des anticorps spécifiques de la protéine non structurale (NS) et de la protéine de matrice 2 (M2), restent encore expérimentaux ou à valider de manière plus approfondie.

Quoi qu'il en soit, toutes ces méthodes sérologiques, même conjuguées, ne permettent pas d'établir avec certitude une infection par un sous-type déterminé, le sous-type étant la combinaison de l'espèce moléculaire de l'hémagglutinine Hx et de la neuraminidase Ny. À titre d'exemple, la présence, d'une part, d'anticorps spécifiques de H5 et, d'autre part, d'anticorps spécifiques de N1, ne constitue pas une preuve d'une infection par un virus H5N1, en l'absence de connaissance des autres anticorps spécifiques des autres H et N éventuellement présents, ce qui est pratiquement irréalisable car requérant près d'une trentaine d'analyses pour chaque sérum.

Méthodes virologiques

Ces méthodes ont considérablement évolué au cours des dix dernières années. Jusqu'à la prise en compte récente de méthodes moléculaires (détection d'un fragment de gène de VIA), seul l'isolement viral était reconnu officiellement. Celui-ci reste d'ailleurs encore en vigueur pour le diagnostic d'un foyer primaire, tant au niveau des exigences européennes qu'internationales (OIE), car on peut toujours craindre une défaillance des méthodes moléculaires, liée soit à des mutations du virus, soit à la présence d'inhibiteurs dans les échantillons rendant le diagnostic peu sensible, voire inopérant.

Les méthodes basées sur une immunocapture, ne sont pas recommandées en Europe, du fait :

- (i) du manque de sensibilité, voire de spécificité, des tests commerciaux actuellement disponibles recourant à ce principe ;
- (ii) du niveau élevé d'équipement des laboratoires en thermocycleurs ;
- (iii) du délai rapide de réponse inhérent aux méthodes moléculaires basées sur la RT-PCR (réponse dans la journée en ce qui concerne la présence ou non de virus influenza de sous types H5) ;
- (iv) des coûts supplémentaires que l'utilisation de ces techniques d'immunocapture engendrerait inutilement, compte tenu de la nécessité de mise en œuvre en parallèle de techniques officiellement reconnues.

Ainsi, pour l'identification et la caractérisation d'un virus influenza, deux approches co-existent (figure 3) :

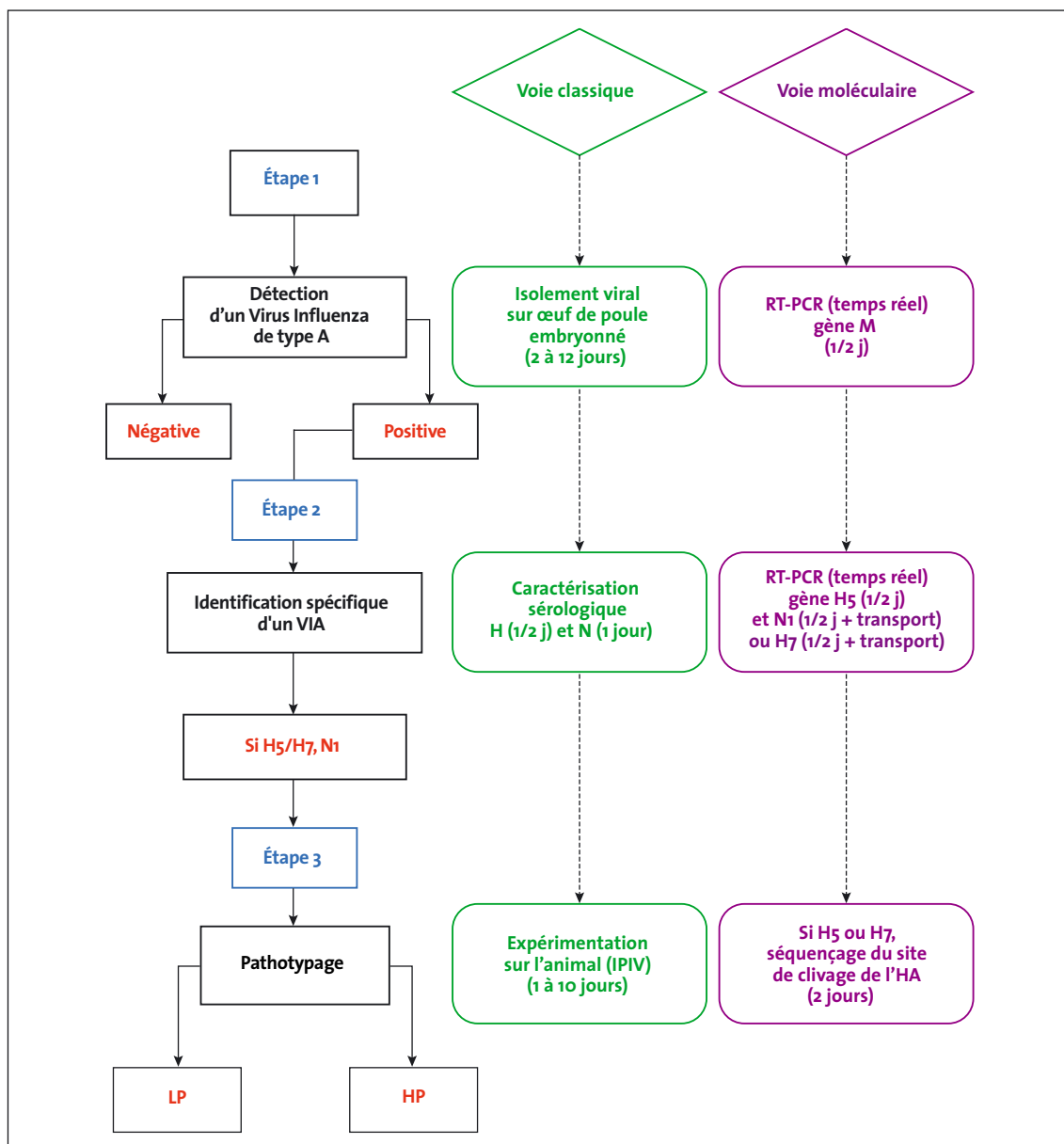
- une voie « classique » : isolement du virus sur œuf embryonné, puis caractérisation du sous-type de l'hémagglutinine au moyen d'antisérums de référence et détermination du pouvoir pathogène par le test IPIV sur l'animal (ou par la méthode de séquençage du site de clivage de l'hémagglutinine décrite ci-après) ;

- ou une voie moléculaire : test RT-PCR (temps réel ou « classique ») permettant de détecter la présence du gène M (protéine de matrice) ou NP (nucléoprotéine), puis test RT-PCR (temps réel ou « classique ») pour caractériser l'hémagglutinine (H5 ou H7) et séquençage du site de clivage de l'HA afin de prédire le caractère HP ou FP du virus identifié sur la base de la présence ou non d'acides aminés basiques (arginine ou lysine) multiples.

Selon le contexte, les deux approches sont mises en œuvre (suspicion de foyer primaire), alors que, dans un contexte de foyer secondaire, la seconde est privilégiée. En effet, la rapidité de détection, puis de confirmation de l'influenza aviaire, est primordiale en raison de l'extrême contagiosité de la maladie chez les volailles et certains oiseaux captifs, afin de mettre en œuvre dans les plus brefs délais les mesures de contrôle de la maladie.

Pour la voie moléculaire, un chevauchement des durées indiquées dans la figure 3 est possible. En effet, selon le contexte, une étape est effectuée au laboratoire de criblage (H5, 1/2 journée) et une étape au LNR (N1, 1/2 journée, délai auquel s'ajoute le temps de transport des prélèvements au LNR), le séquençage étant mis en œuvre en parallèle par le LNR. Ce chevauchement explique le délai très court (36 heures) de réponse du LNR lors du début de l'épisode de février à avril 2006, puis de celui de juillet 2007.

Figure 3 : Schéma des étapes diagnostiques pour la confirmation de l'influenza aviaire (sources : « Manuel de diagnostic pour l'IA » ; Décision de la Commission du 4 août 2006 (Commission 2006))



Les tests correspondant à la voie classique sont parfaitement harmonisés depuis plusieurs décennies au plan mondial. Les tests moléculaires recommandés ont été récemment harmonisés et validés au niveau européen. Le laboratoire national de référence (LNR) français pour l'influenza aviaire (Afssa-Ploufragan) a fait partie des cinq LNRs pilotes qui y ont contribué avec le Laboratoire communautaire de référence du VLA-Weybridge (LCR) (Slomka *et al.* 2007).

Par ailleurs, des tests de diagnostic rapide basés sur des techniques d'immunocapture sont commercialement disponibles. Ils peuvent apporter une aide dans des pays ne disposant pas des structures de laboratoires équivalentes à celles des pays développés. Dans l'Union européenne, ces tests ne sont pas recommandés du fait de leur manque de sensibilité.

Organisation du réseau de laboratoires et garantie de la fiabilité des résultats

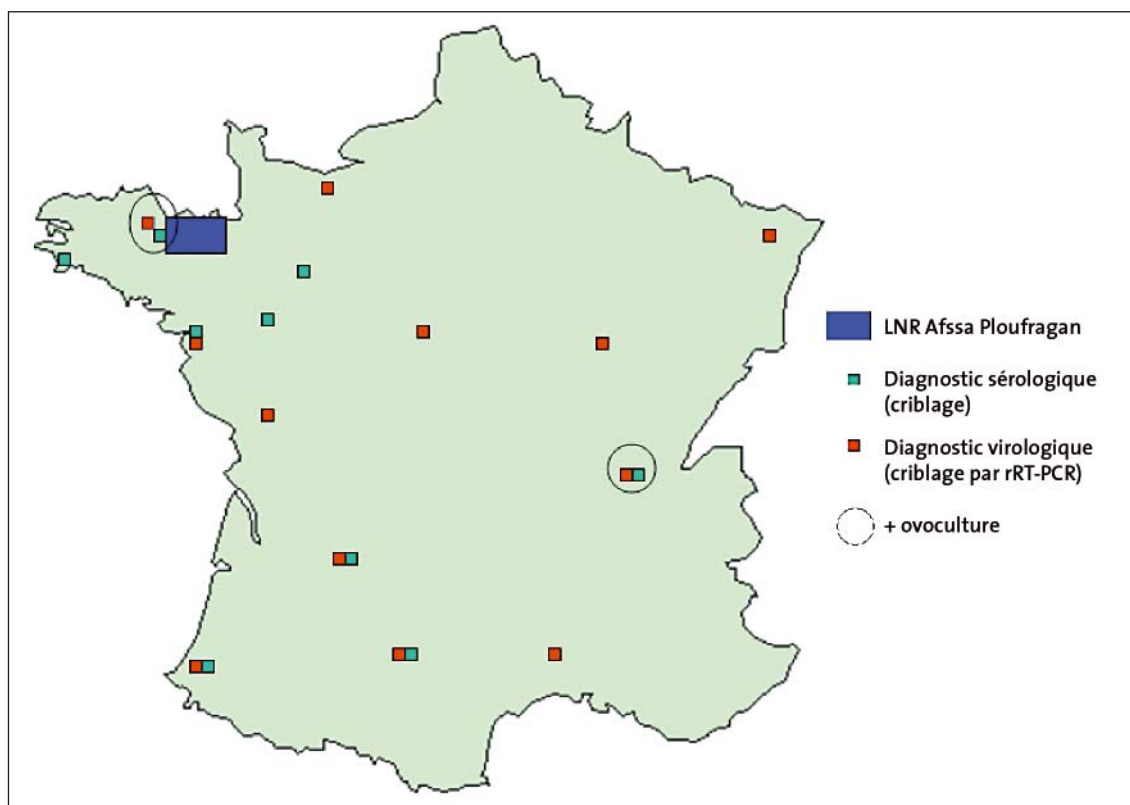
En France, outre le LNR pour l'influenza aviaire, qui a compétence pour l'ensemble des techniques précitées et est accrédité par le COFRAC, 12 laboratoires publics de diagnostic répartis sur le territoire national (figure 4) et formés par le LNR sont agréés pour le diagnostic virologique de l'IA par des tests de RT-PCR (en temps réel). Deux de ces laboratoires sont agréés pour l'isolement du virus par ovoculture. Neuf laboratoires (pas nécessairement les mêmes que les précédents) sont agréés pour les tests IDG et/ou IHA IA (note de service DGAL/SDSPAR/N2007/8002 du 2 janvier 2007 réactualisée par la DGAL le 7 mai 2007 par l'addition de deux laboratoires supplémentaires).

Ce réseau (impliquant à ce jour quinze laboratoires agréés, tous tests IA confondus et hors LNR) est animé par le LNR qui assure la formation du personnel des laboratoires, la fourniture des réactifs nécessaires et l'organisation d'essais inter-laboratoires annuels permettant de garantir la fiabilité des résultats rendus.

Le dispositif est à présent organisé de telle sorte que ces laboratoires de diagnostic jouent un rôle de criblage en effectuant les diagnostics de première intention, à charge ensuite au LNR de confirmer immédiatement soit le diagnostic virologique en identifiant précisément le sous-type du virus en cause ainsi que ses caractéristiques de virulence, soit le diagnostic sérologique en mettant en œuvre les antigènes de référence adaptés.

Néanmoins, dans des cas d'extrême urgence, cette organisation peut être modifiée. Ainsi, dans le cas du diagnostic de l'unique foyer H5N1 HP survenu chez des dindes de chair dans l'Ain en février 2006, alors que le laboratoire de proximité n'était opérationnel que pour le test de RT-PCR temps réel sur le gène M, le LNR a assumé l'intégralité du diagnostic et a apporté en 36 heures après réception des échantillons, un diagnostic précis avec le sous-type complet, la séquence du motif de clivage et l'indication du degré de parenté du virus identifié avec les virus H5N1 HP déjà répertoriés. Ensuite, le LNR français réalise la caractérisation approfondie aux plans génétique et antigénique des VIA obtenus; ce qui requiert de procéder à l'isolement de la souche virale, si celui-ci n'a pas été effectué en première intention. Cette étude permet au LNR de suivre l'évolution des virus au plan national, par comparaison avec la situation mondiale, et de contribuer avec le LCR à réadapter en conséquence les antigènes et tests de diagnostic moléculaire. Dans le cadre des cas H5N1 français de 2006, l'étude phylogénétique qui a ainsi été réalisée au LNR a permis de mettre en évidence, au même moment et dans la même zone géographique, deux introductions différentes de virus.

Figure 4 : Laboratoires agréés pour le diagnostic de l'influenza aviaire en France (source : Afssa Ploufragan)



À l'échelle européenne, le LCR aide les laboratoires des États membres qui en ont besoin à réaliser les étapes décrites précédemment et confirme tous les foyers primaires de VIA HP, quel que soit le niveau de compétence du LNR considéré ; il reçoit des laboratoires nationaux les souches VIA représentatives, ce qui lui permet de suivre leur évolution au plan européen et d'actualiser les méthodes en conséquence.

Dans un souci de vérification de la fiabilité des résultats rendus par les LNRs des différents États membres, des tests comparatifs interlaboratoires sont organisés annuellement à l'échelle communautaire. Le LNR français y a toujours totalement satisfait.

À l'échelle mondiale, il existe six laboratoires de référence OIE : trois en Europe (dont le LCR précité) qui couvrent également le continent africain, deux sur le continent américain (États-Unis et Canada) et un en Australie qui couvre à la fois l'Asie et l'Océanie.

La « fenêtre » de détection de l'infection est courte pour les méthodes virologiques et limitée à une, voire deux semaines. En Europe, des techniques de RT-PCR (en temps réel ou non) ont été harmonisées ; elles sont particulièrement recommandées pour la confirmation des foyers secondaires alors que les méthodes classiques d'isolement viral et de sous-typage à l'aide d'antisérums de référence restent recommandées pour la détection d'un foyer primaire.

Les méthodes sérologiques ne permettent pas de détecter l'infection à un stade précoce, la séroconversion ne se produisant qu'en cinq à dix jours au plus tôt. L'intérêt de la sérologie est la détection d'infections subcliniques par des virus influenza aviaries faiblement pathogènes, notamment dans le cadre des programmes annuels de surveillance.

En France, un réseau de quinze laboratoires agréés, animé par le LNR, est impliqué dans le diagnostic de l'influenza aviaire.

Le Code de l'OIE pour les animaux terrestres fournit des représentations schématiques des examens de laboratoire à mettre en œuvre pour la détection d'une infection par un virus influenza aviaire à déclaration obligatoire, soit dans le cadre d'une sérosurveillance, soit dans celui de la recherche du virus (figures 5 et 6).

Figure 5 : Représentation schématique des examens de laboratoire permettant de détecter une infection par un virus de l'influenza aviaire à déclaration obligatoire au cours ou à la suite d'une sérosurveillance (source : Code OIE 2007 pour les animaux terrestres)

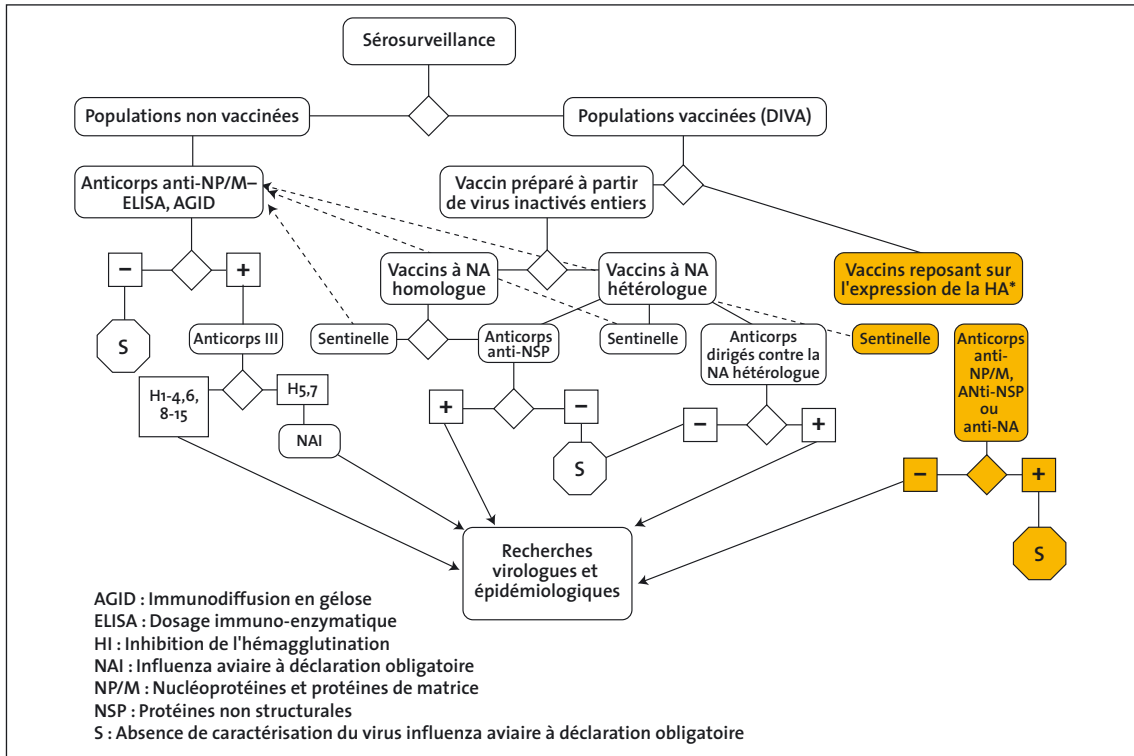
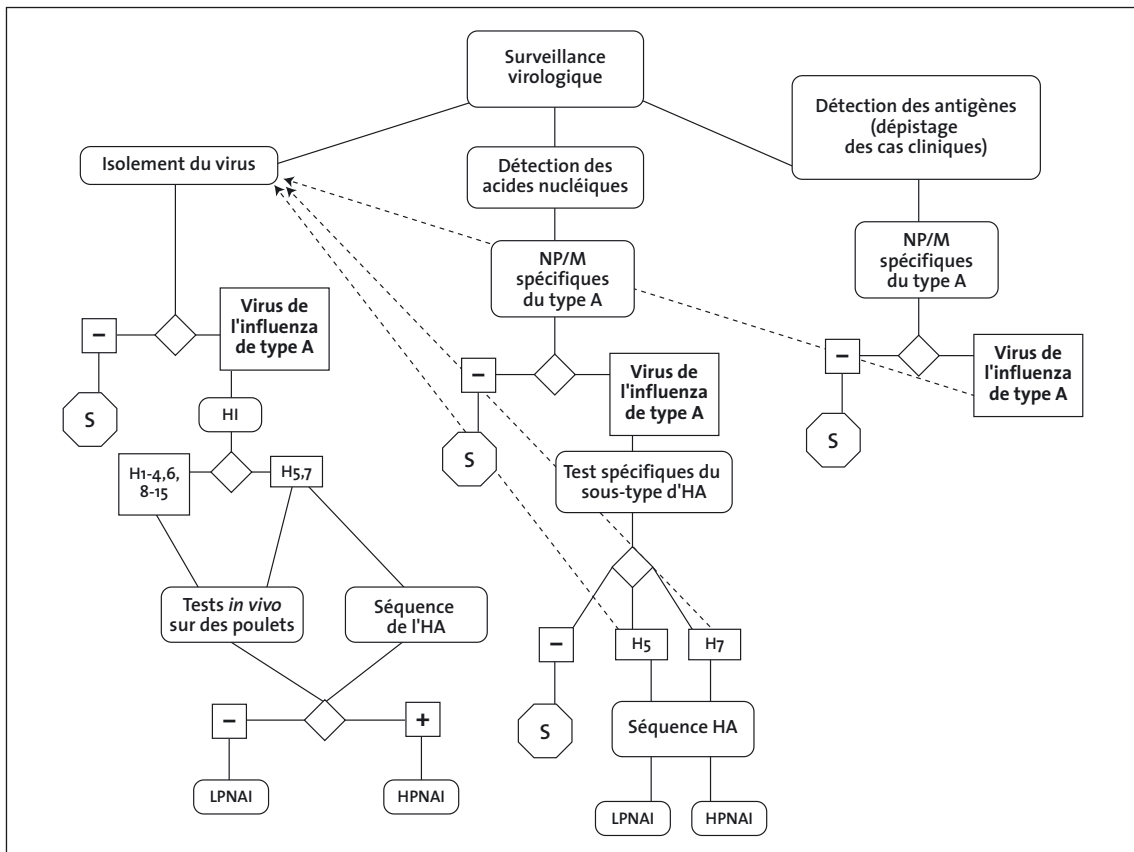


Figure 6 : Représentation schématique des examens de laboratoire nécessaires pour détecter une infection par un virus influenza aviaire à déclaration obligatoire à l'aide des méthodes virologiques (source : Code OIE 2007 pour les animaux terrestres)



1.2.2. La maladie et son diagnostic chez les mammifères

Les virus inféodés à une espèce donnée sont responsables de l'apparition d'affections respiratoires spécifiques, les gripes « typiques ». Par ailleurs, le franchissement de la barrière d'espèce entre l'homme et d'autres mammifères, ou entre différentes espèces de mammifères, a eu lieu en un certain nombre d'occasions, entraînant l'apparition d'infections croisées. Dans la grande majorité des cas, ces épisodes ont été de courte durée et le virus n'a pas persisté dans les populations touchées.

1.2.2.1. Infections propres à l'espèce

Homme

Chez l'homme, les VIA humains provoquent un syndrome grippal évoluant, en l'absence de complications, vers la guérison en sept jours environ. Chez les personnes âgées ou très jeunes, cette convalescence est plus longue et les surinfections bactériennes responsables de bronchite ou de pneumonie sont plus fréquentes. Lors des pandémies, le taux de complications et la létalité sont beaucoup plus élevés.

Cheval

La grippe équine se manifeste par une forte fièvre, des symptômes respiratoires et un abattement marqués. Le taux de létalité est pratiquement nul chez l'adulte, mais plus élevé chez le poulain. Le virus influenza équin 2 (H₃N₈) est le seul influenza virus circulant actuellement. Il provoque généralement une maladie plus grave.

Porc

La grippe porcine classique présente une symptomatologie assez proche de la grippe humaine : fièvre, dyspnée, conjonctivite, jetage oculaire et nasal, prostration. En l'absence de complications, le taux de létalité est faible (1 à 3 %). Les surinfections bactériennes peuvent entraîner des complications de pneumonie ou broncho-pneumonie.

Ces symptômes sont beaucoup moins nets dans les formes atténuées, pour lesquelles le diagnostic sérologique peut s'avérer nécessaire.

Diagnostic chez les mammifères

Lors des épidémies de grippe humaine, le diagnostic repose sur le tableau clinique associé aux données de la surveillance. En dehors ou au début des périodes d'épidémie, le diagnostic repose sur la recherche du virus grippal dans les sécrétions respiratoires. L'isolement viral est nécessaire au suivi de la variation antigénique des souches.

Chez les autres mammifères, le diagnostic clinique est plus facile lors d'apparition de symptômes classiques de grippe (porcine, équine). Le diagnostic différentiel repose sur l'intensité des symptômes et la contagiosité de la grippe, par comparaison avec les autres viroses respiratoires. Seul le recours au laboratoire (sérologie, isolement du virus, RT-PCR) permet un diagnostic de certitude, en particulier dans le cas des formes cliniques atténuées.

1.2.2.2. Infections croisées (inter-espèces)

La transmission accidentelle d'un VIA à une espèce de mammifère à laquelle il n'est pas habituellement inféodé a pu être mise en évidence à la suite à l'apparition de syndromes respiratoires (avec mortalité dans certains cas) dans des populations ou chez quelques individus, suivie de l'isolement d'un virus issu d'une espèce différente ; dans d'autres cas, ce sont des résultats sérologiques qui ont permis de prouver la circulation inter-espèces de certains sous-types de VIA.

Homme/Porc

Les échanges de virus de l'homme au porc et du porc à l'homme se font dans les deux sens. Mais, alors que le passage de l'homme au porc est fréquent et a conduit à une évolution des souches porcines, l'inverse est rare et d'extension très limitée. Alors que l'on compte cinq génotypes de virus grippaux du porc d'origine humaine en Amérique du Nord, on n'a pas encore décrit un seul virus porcin circulant activement chez l'homme (Webby 2006). Le seul virus porcin isolé de cas humain appartient au sous-type H₁N₁ : des anticorps ont été retrouvés sur des porchers, des vétérinaires porcins et des techniciens d'abattoir. Tous ces cas sont isolés, hormis l'épisode de Fort Dix, survenu en 1976 dans le New Jersey dans un camp de militaires, au cours duquel 13 cas cliniques, dont un mortel, ont été décrits, 500 soldats ayant présenté une séroconversion (Gaydos *et al.* 2006 ; Kuntz-Simon et Franck 2007). En Europe, quelques cas de transmission du porc à l'homme ont été identifiés. Il s'agit à la fois de souches H₁N₁ et H₃N₂. Cette transmission est une zoonose occasionnelle qui concerne des personnes ayant des contacts étroits avec ces animaux, mais ces infections n'ont jamais revêtu d'allure épidémique, en tout cas jusqu'à présent (Claas *et al.* 1994 ; Gregory *et al.* 2003).

En 1993, aux Pays-Bas, deux cas d'infection humaine chez des enfants ont été dus à un virus H₃N₂ d'origine aviaire circulant chez les porcs européens à la même période, ce qui a soulevé la possibilité d'une transmission de gènes du virus aviaire au virus humain après réassortiment chez le porc (Claas *et al.* 1994; Alexander et Brown 2000). Ces virus résultaient du réassortiment entre des virus humains dont ils portaient les gènes codant les protéines de surface H₃ et N₂ et des virus aviaires dont ils contenaient les gènes codant pour toutes les autres protéines (protéines internes). La transmission à deux enfants de ces virus recombinants n'a pas été suivie d'épidémie, sans doute pour deux raisons : la circulation antérieure des types moléculaires d'HA et de NA et la difficulté pour des virus d'origine aviaire à être transmis d'un humain à un autre.

Réciproquement, l'homme constitue une source de virus influenza pour le porc (Brown, 2000). C'est le cas notamment pour la souche H₃N₂ qui a causé des problèmes dans le cheptel européen à partir du milieu des années 1980. Par contre, les souches H₁N₁ humaines semblent causer des infections occasionnelles chez le porc sans s'établir dans le cheptel.

À ce jour, les souches inféodées au porc n'ont donc pas été à l'origine d'épidémies significatives de grippe chez l'homme.

Homme/chien

Le chien a longtemps été considéré comme non réceptif aux VIA (Buonavoglia et Martella 2007). Cependant, le virus humain A/Hong-Kong/68 (H₃N₂) a été isolé chez des chiens en ex-URSS et à Taiwan (Acha et Szyfres 2005) et, en 1983, en Italie, des chiens ont présenté des sérologies positives aux virus humains H₃N₂ et H₁N₁ (Buonavoglia et Sala 1983).

Cheval/chien

En 2004, en Floride, une maladie respiratoire est apparue chez des lévriers de course (Smith *et al.* 2005; Daly 2006). Certains d'entre eux ont présenté un épisode de fièvre, puis une toux ayant guéri en deux semaines et d'autres un syndrome suraigu de pneumonie hémorragique fatale. Le taux de létalité a été de 36 %. Pendant l'année 2005, plusieurs épisodes de ce type ont concerné près de 20 000 lévriers de course. Le génotypage du virus isolé chez ces chiens a montré qu'il était identique à plus de 96 % au virus équin 2 (H₃N₈) : il s'agit d'une transmission directe d'un VIA équin dans son intégralité (*in toto*) à une autre espèce de mammifère. Des sérologies positives ont ensuite été décelées chez des chiens de compagnie en Floride et à New York, indiquant la propagation horizontale du virus au sein de ces populations canines (Crawford *et al.* 2005). Les animaux atteints se trouvaient pour la plupart dans des refuges, des chenils, des commerces d'animaux et des cliniques vétérinaires. Un épisode analogue s'est produit aux États-Unis (New York, Floride) au début de l'année 2007.

Aucun cas de transmission de la grippe équine à l'homme n'a été rapporté.

Pinnipèdes/homme

Pendant l'hiver 1979-1980, aux États-Unis, une forte mortalité (500 animaux) due à une pneumonie hémorragique a été remarquée chez des phoques veaux marins (*Phoca vitulina*) sur la péninsule du Cap Cod. Un virus d'origine aviaire H₇N₇ a pu être isolé dans le poumon et le cerveau de ces phoques (Lang *et al.* 1981). Le taux de létalité a été estimé à 20 %.

En 1983, un autre foyer est apparu chez des phoques mais avec un taux de létalité plus faible (4 %) et le sous-type de virus responsable était H₄N₅. Des cas humains de conjonctivite sont apparus après manipulation des phoques et le virus a pu être isolé par écouvillonnage conjonctival.

La surveillance ultérieure des populations de phoques du Cap Cod a permis l'isolement de virus de sous-types H₄N₆ en 1991 et H₃N₃ en 1992 chez des phoques morts de pneumonie. Ces virus étaient très proches génétiquement des VIA aviaires, il pourrait donc y avoir eu transmission à partir d'oiseaux sauvages marins tels que les laridés.

La surveillance sérologique de différentes espèces de phoques a également montré que, dans certaines zones⁽¹⁷⁾, des anticorps dirigés contre des virus influenza de type A peuvent être décelés dans ces populations sans que des signes de maladie soient apparus au préalable (Ohishi *et al.* 2006). Notamment, des anticorps dirigés contre des souches appartenant au sous-type H₃ ayant circulé récemment dans la population humaine ont été détectés chez des phoques de la mer Caspienne, de la Russie arctique et du lac Baïkal. D'autres études indiquent également la présence d'anticorps spécifiques des virus influenza de type B chez des phoques, ce qui indiquerait une origine humaine de l'infection (Osterhaus *et al.* 2000; Ohishi *et al.* 2002 : cités par Vahlenkamp et Harder, 2006).

(17) La mer de Barents, la mer du Nord et le détroit de Béring, l'Alaska, l'Arctique canadien, l'Arctique russe et le lac Baïkal.

Cétacés/homme

La surveillance sérologique de plusieurs espèces de cétacés a permis de détecter des anticorps spécifiques des virus influenza humains de type A, avec une séroprévalence faible (voisine de 5 %), chez le béluga (beluga, *Delphinapterus leucas*) dans la région arctique du Canada (Nielsen *et al.* 2001) et dans l'Océan Pacifique Nord-Ouest et l'Antarctique, chez le petit rorqual (common mink whale, *Balaenoptera acurostrata*) et le marsouin de Dall (Dall's porpoise, *Phocoenoides dalli*) (Ohishi *et al.* 2006).

1.3. Épidémiologie des virus influenza A

1.3.1. Circulation des virus influenza A chez les oiseaux

1.3.1.1. Réservoir principal des virus influenza A aviaires : les oiseaux sauvages aquatiques

Identification des réservoirs naturels des virus influenza A

Les recherches effectuées depuis une quarantaine d'années ont conduit à identifier les oiseaux sauvages aquatiques comme le réservoir naturel de l'ensemble des VIA.

Le premier isolement d'un VIA chez des oiseaux sauvages a été fait en 1961 chez des sternes pierregarins (common stern, *Sterna hirundo*, ordre des Charadriiformes), à la suite d'une importante mortalité apparue en Afrique du Sud. Il s'agissait d'une souche hautement pathogène H5N3.

Puis, à la suite de la pandémie de grippe de 1968, des recherches systématiques ont été effectuées chez des oiseaux sauvages apparemment en bonne santé : en 1971, une souche H5N5 FP a été isolée chez un puffin (shearwater, espèce non précisée, ordre des Procellariiformes), capturé sur la grande barrière de corail en Australie et en 1974 d'autres souches FP ont été isolées chez des canards sauvages apparemment en bonne santé d'Amérique du Nord (Webby et Webster 2001).

Depuis, l'isolement chez les oiseaux sauvages de très nombreux sous-types de VIA représentant une multitude de combinaisons différentes des 16 types moléculaires d'HA et des 9 types moléculaires de NA (Alexander et Brown, 2000) a conduit à les considérer comme réservoirs naturels des VIA. Les sous-types isolés sont essentiellement FP.

En outre, les espèces dont l'habitat est aquatique sont apparues comme de « bons » réservoirs des VIA : la grande majorité des isollements a eu lieu chez des oiseaux aquatiques appartenant aux ordres des Anseriformes et, dans une moindre mesure, des Charadriiformes (limicoles en particulier⁽¹⁸⁾) qui, malgré leur éloignement d'un point de vue taxonomique, ont en commun leur adaptation à un habitat aquatique. De plus, il semble que les oiseaux de chacun de ces deux ordres puissent héberger préférentiellement, mais non exclusivement, des sous-types distincts (Webby et Webster 2001). À l'inverse, les isollements chez des oiseaux dont l'habitat est purement terrestre sont plus rares (Wallensten 2006). De nombreuses espèces d'oiseaux ont été trouvées porteuses de VIA, mais il est difficile d'estimer l'importance du rôle qu'elles jouent dans l'écologie de ces virus, l'isolement d'un sous-type chez une espèce d'oiseau ne permettant pas de déterminer si l'espèce concernée joue le rôle de réservoir. Le spectre d'espèces aviaires hôtes est probablement illimité. À ce jour, des VIA ont été isolés chez plus de 105 espèces⁽¹⁹⁾ appartenant à 26 familles différentes et à 12 des 50 ordres d'oiseaux (Stallknecht et Shane 1988 ; Alexander 2000 ; Olsen *et al.* 2006). Les données acquises avec les méthodes virologiques classiques (isolement viral) ont été confirmées par l'utilisation récente des méthodes moléculaires (RT-PCR) : ainsi, en Europe du Nord, la surveillance effectuée de 1998 à 2006 par RT-PCR sur plus de 36 000 oiseaux a permis de détecter des VIA chez seulement sept nouvelles espèces.⁽²⁰⁾

Une preuve indirecte du rôle des oiseaux sauvages aquatiques comme réservoir des VIA provient d'études sur l'évolution de ces virus au cours du temps : les souches présentes chez le canard ne présentent qu'une évolution temporelle très limitée, ce qui a conduit certains auteurs (Bean *et al.* 1992 ; Webster *et al.* 1992) à en déduire que les VIA sont, chez les espèces-réservoirs, dans un état d'équilibre, ou encore de « stase évolutive ». D'autres auteurs (Olsen *et al.*, 2006) considèrent plutôt que l'évolution des VIA chez leurs hôtes naturels est lente, mais non négligeable.

(18) Des souches appartenant à la plupart des sous-types de HA et à tous les sous-types de NA ont été isolées chez des limicoles dans la région de la baie de Delaware, située sur un seul des couloirs migratoires d'Amérique du Nord (Webster *et al.* 1992).

(19) Le nombre total d'espèces d'oiseaux connues est d'un peu moins de 10 000.

(20) Oie des moissons (bean goose, *Anser fabalis*), bernache cravant (brent goose, *Branta bernicla*), bernache nonnette (barnacle goose, *Branta leucopsis*), oie à bec court (pink-footed goose, *Anser brachyrhynchus*) cygne de Bewick (Bewick swan, *Cygnus bewickii*), goéland cendré (common gull, *Larus canus*) et guillemot (murre, *Uria sp.*).

L'évolution limitée des virus influenza A chez les oiseaux aquatiques sauvages est cohérente avec une adaptation ancienne de ces virus à leurs hôtes, permettant leur persistance à long terme.

Sous-types isolés, lignées géographiques

L'une des énigmes concernant l'écologie des VIA est la circulation de nombreux sous-types dans les populations d'oiseaux sauvages et leur persistance d'une année à l'autre, bien que certains sous-types soient rarement isolés et que les prévalences varient considérablement selon l'espèce étudiée, le lieu et la période de l'année. Certains sous-types sont isolés très fréquemment, d'autres au contraire (H13, H16) le sont rarement, dans des lieux spécifiques et chez des espèces particulières : mouettes, goélands (« gulls » : famille des laridés, ordre des Charadriiformes). Des sous-types comme H9 et H13 qui ont été isolés chez des Charadriiformes le sont beaucoup plus rarement (H9) ou ne l'ont jamais été (H13) chez les Ansériformes. D'un point de vue phylogénétique, les virus influenza de sous-type H13 et H16 appartiennent à une lignée différente des sous-types rencontrés chez d'autres hôtes, ce qui suggère qu'ils ont évolué isolément pendant une durée suffisante pour permettre une différenciation génétique (Webster *et al.* 1992).

En Amérique du Nord, les sous-types les plus fréquemment isolés chez les canards sauvages sont des H3N8, H6N2 et H4N6 : il semblerait que ces sous-types soient bien inféodés à ces populations et empêchent d'autres co-infections. Par contre, le fait d'isoler un sous-type donné chez une espèce ne préjuge en rien de l'adaptation de ce sous-type à cette espèce : les sous-types les moins fréquents sont souvent des coinfectants à l'origine de recombinants (Sharp *et al.* 1997).

En Europe du Nord, les sous-types les plus fréquemment trouvés chez les canards sauvages lors des études les plus anciennes en Allemagne de l'Est ont été H2N3, H4N6, H1N1, H6N2 et H7N7 et, lors d'études plus récentes, H4N6, H7N7 et H6N2 (Munster *et al.* 2005 ; Wallensten 2006 ; Munster *et al.* 2007), ce qui montre une persistance dans le temps de la prédominance de certains sous-types, ceci alors même que les méthodes de détection ont changé (isolement viral classique remplacé par les méthodes moléculaires RT-PCR). Les études européennes les plus récentes (Munster *et al.*, 2007) ont permis de détecter 55 combinaisons différentes de H et de N. H6 est le sous-type d'hémagglutinine qui est présent chez le plus grand nombre d'espèces-hôtes et qui est souvent détecté chez des oiseaux autres que les canards colverts.

Des différences significatives existent entre les sous-types isolés en Amérique du Nord et ceux isolés en Europe : ainsi H14 et H15 n'ont pas été isolés sur le continent américain.

D'un point de vue phylogénétique (étude de la NP et d'autres segments génomiques), il existe deux sous-lignées de VIA distinctes, l'une eurasienne et l'autre nord-américaine : peu d'oiseaux se déplaçant d'est en ouest, les déplacements longitudinaux jouent un rôle négligeable⁽²¹⁾ dans l'écologie des VIA et au contraire les oiseaux dont les déplacements s'effectuent du nord au sud (migrations latitudinales) jouent un rôle-clé dans le cycle de ces virus (Webster, 1998). Des études (Krauss *et al.* 2007) portant sur plus de 6 767 gènes de VIA et sur 248 génomes complets ont confirmé que les échanges de gènes entre les VIA des oiseaux migrateurs du continent eurasien et ceux du continent nord-américain sont très limités.

Facteurs de variation de la prévalence

Les prévalences des VIA⁽²²⁾ chez les oiseaux sauvages ont fait, avant l'émergence du virus H5N1 HP d'origine asiatique, l'objet d'études sur tous les continents, à l'exception de l'Afrique et de l'Amérique du Sud : en France (Hannoun et Devaux 1980 ; Rousset *et al.* 2003 ; Hars et Jestin 2004), en Amérique du Nord (Stallknecht *et al.* 1991 ; Webster *et al.* 1992 ; Hanson *et al.* 2003) ; en Allemagne (Süss *et al.* 1994) et plus récemment au Japon (Shengqing et Shinya 2002), en Australie (Tracey *et al.* 2004), en Italie (de Marco *et al.* 2003) et en Europe du Nord : Pays-Bas et Suède (Wallensten *et al.* 2004 ; Munster *et al.* 2005 ; Olsen *et al.* 2006 ; Wallensten 2006). En Afrique, les premières études concernant les virus influenza ont été effectuées au cours du développement de la panzootie d'IA HP à H5N1, début 2006 (Gaidet 2006 ; Gaidet *et al.*, 2007 ; Munster *et al.*, 2007) et elles ont été poursuivies en 2007. En ce qui concerne l'Amérique du Sud, il n'est pas fait état de la mise en place de telles études, à l'exception de prélèvements réalisés en Argentine dans le cadre d'études européennes récentes (Munster *et al.*, 2007).

L'ensemble des études disponibles montre de grandes variations de la prévalence des différents sous-types de VIA selon l'espèce d'oiseau étudiée, son biotope et son comportement alimentaire, la zone géographique

(21) Cependant un cas de transport d'un H2N8 par un goéland entre l'Asie et l'Amérique a été décrit en 1988.

(22) Obtenues le plus souvent par isolement viral sur écouvillonnage cloacal, et très récemment par RT-PCR (Munster, 2007) sur écouvillonnage oro-pharyngé et/ou cloacal.

considérée (et donc les caractéristiques de l'environnement) et la saison. En outre, de grandes variations apparaissent d'une année à l'autre : les conditions climatiques jouent un rôle important, entre autres en influant sur les déplacements des populations d'oiseaux. Or, l'écologie des VIA est fortement liée au comportement des espèces-hôtes, en particulier au comportement migratoire.

Les **espèces étudiées** sont surtout représentées par les canards sauvages ; parmi les canards, c'est le colvert qui représente la majorité des prélèvements.

En Amérique du Nord, ce sont essentiellement le canard colvert (mallard, *Anas platyrhynchos*), le canard pilet (pintail, *Anas acuta*) et la sarcelle à ailes bleues (blue-winged teal, *Anas discors*) qui ont été trouvés porteurs de VIA. En Europe du Nord, le colvert, la sarcelle d'hiver (Eurasian teal, *Anas crecca*) et le canard pilet sont les espèces chez lesquelles les prévalences sont les plus élevées.

Olsen *et al.* ont regroupé l'ensemble des données (limitées à celles pour lesquelles l'espèce précise est fournie) existantes concernant la prévalence des VIA chez les oiseaux aquatiques (Olsen *et al.* 2006). Sur 84 espèces étudiées, 36 sont des canards (plus de 36 500 prélèvements). Les espèces les plus étudiées (nombre d'oiseaux prélevés) sont le canard colvert, le canard pilet puis la bernache du Canada, les foulques et les sarcelles. Les prévalences moyennes les plus élevées sont celles du canard colvert (12,9 %), du canard pilet (11,2 %) et de la sarcelle d'hiver (11,5 %). Les canards de surface (dabbling ducks, qui regroupent le canard colvert, le canard pilet et les sarcelles) sont beaucoup plus souvent trouvés infectés que les canards plongeurs (diving ducks) et les tadornes (common shelduck, *Tadorna tadorna*) : la prévalence moyenne est respectivement de 10,1 % pour les premiers et de 1,6 % pour les seconds. Chez les autres anatidés, la prévalence moyenne est de 1,9 % pour les cygnes (trois espèces étudiées, 5 000 prélèvements environ) et de 1 % pour les oies (huit espèces étudiées, 4 800 prélèvements). La prévalence chez les Charadriiformes varie de 0,4 à 1,4 % selon les espèces (28 espèces étudiées, près de 20 000 prélèvements).

La prévalence des VIA chez les autres membres de la famille des anatidés, c'est-à-dire les oies (genre *Anser*) et les cygnes (genre *Cygnus*) est beaucoup plus faible. D'autres oiseaux aquatiques, comme les tadornes (shelduck, ordre des Ansériformes), présentent une prévalence intermédiaire. La prévalence est faible chez les foulques (ordre des Gruiformes). Les limicoles (waders, ordre des Charadriiformes) sont trouvés porteurs de VIA en Amérique du Nord, mais pas en Europe du Nord. Leur rôle dans l'écologie des VIA serait donc différent entre ces deux continents (Webster, 2006 ; Munster *et al.* 2007).

Les canards de surface (« dabbling ducks ») appartenant au genre *Anas* (canard colvert, canard pilet, sarcelle) représentent le réservoir le plus important de virus influenza A (VIA) (prévalence des VIA supérieure à 10 %). Les canards plongeurs et les tadornes sont moins souvent trouvés infectés (prévalence des VIA respectivement de 10 et 2 %), de même que les cygnes et les oies (prévalence des VIA respectivement de 2 et 1 %). Les limicoles européens ne joueraient pas de rôle dans l'écologie des VIA, contrairement aux limicoles d'Amérique du Nord. Les mouettes et les goélands hébergent des sous-types particuliers (H13 et H16).

Les variations saisonnières de la prévalence sont très importantes :

Les études nord-américaines ont montré que la prévalence chez certaines espèces de canards est la plus élevée à l'automne, pouvant atteindre 30 % (Webster *et al.*, 1992). Elle diminue ensuite, pour atteindre des niveaux proches de 1 % pendant l'hiver (Stallknecht *et al.*, 1991) ; elle reste faible pendant le printemps et l'été. D'autres études nord-américaines montrent un schéma inverse chez les limicoles : une prévalence élevée au printemps et faible en automne (Kawaoka *et al.*, 1988 ; Krauss *et al.*, 2004).

En Europe du Nord, cette variation saisonnière est moins marquée : elle passe de 15 % à l'automne à 4 % en moyenne au printemps (moyenne sur quatre années, selon Munster *et al.*, 2005). Les études européennes confirment les observations déjà faites en Amérique du Nord : la variation de la prévalence est déterminée par la période où les prélèvements sont effectués **par rapport à la migration** et non par rapport à la date absolue.

La prévalence varie également dans **l'espace** : ainsi, pour le canard colvert, la prévalence peut varier de 30 % pour des oiseaux prélevés au nord des États-Unis à 5 % pour ceux prélevés dans les États du sud (Stallknecht 2006). En Europe, la prévalence chez le canard colvert est trois fois plus élevée en Suède qu'aux Pays-Bas (Munster *et al.*, 2007). D'autres interactions spatio-temporelles existent : ainsi, en cas de migration précoce, la prévalence chez la sarcelle est plus élevée (Stallknecht, 2006 ; Olsen *et al.*, 2006).

Les classes d'âge représentent un autre facteur de variation de la prévalence au sein d'une population : selon Hanson *et al.*, l'étude de la prévalence des VIA chez le canard colvert pendant trois années consécutives (1998 à 2000) à l'automne (septembre), dans deux comtés du Minnesota, montre que celle-ci varie de 10,9 à 23,4 % chez les canards colverts juvéniles et seulement de 2,1 à 2,3 % chez les adultes de cette espèce (Hanson *et al.* 2003). Ces résultats sont cohérents avec des études antérieures (Hinshaw *et al.* 1981; Hinshaw *et al.* 1985). En Europe du Nord (Munster *et al.*, 2007), la prévalence moyenne sur six années est de 6,8 % chez les canards colverts et les canards siffleurs (Eurasian wigeon, *Anas penelope*) juvéniles et de 2,8 % seulement chez les adultes de ces populations.

Par contre, aucune différence significative n'est notée entre les oiseaux mâles et femelles.

Les caractéristiques de **l'environnement** (pH, salinité, température) ont également un impact sur la prévalence puisqu'elles conditionnent la survie des VIA dans l'environnement et leur transmission. En Amérique du Nord, les canards plongeurs vivent davantage en habitat marin (salinité plus élevée) que les canards de surface, ce qui pourrait expliquer une transmission moins efficace des VIA chez les premiers. **Le comportement alimentaire** joue probablement aussi un rôle : la prévalence est beaucoup plus élevée chez les canards de surface, qui excrètent le virus dans l'eau de surface des plans d'eau, que chez les canards plongeurs qui se nourrissent dans l'eau plus profonde ou marine et que chez les oies et les cygnes qui se nourrissent assez fréquemment sur la terre ferme (Munster *et al.* 2007).

Les prévalences des différents sous-types de VIA peuvent donc être liées à une zone géographique (environnement), mais également aux espèces présentes à un moment donné et aux interactions entre ces espèces (canards de surface permettant la diffusion des virus excrétés dans l'eau vers des sous-populations hôtes). C'est pourquoi les variations de ces prévalences peuvent être très importantes d'une année à l'autre.

Les études faites pendant plusieurs années consécutives au Canada (Krauss *et al.* 2004; Stallknecht 2006) montrent que la prévalence d'un sous-type donné présente des variations cycliques, indiquant des périodes de présence de deux ou trois ans suivies de déclin, voire de disparition. Ces données, qui ne sont pas encore confirmées en Europe, pourraient conduire à de nouvelles approches de l'écologie des VIA chez leurs hôtes naturels (immunité de groupe, structure d'âge des populations). Les populations de canards se renouvellent très rapidement : chez le colvert environ un tiers des individus est remplacé chaque année (Johnson *et al.* 1992), ce qui signifie qu'un tiers de la population est immunologiquement naïve. Chez la sarcelle, c'est la moitié de la population qui est renouvelée chaque année. Les oiseaux juvéniles sont beaucoup plus réceptifs à l'infection que les oiseaux adultes, qui ont pu acquérir une certaine immunité. La réponse immunitaire des oiseaux sauvages à l'infection est très mal connue, de même que les modalités de circulation des VIA entre les différentes espèces sauvages (Stallknecht, 2006).

Les variations de la prévalence des virus influenza A chez les oiseaux sauvages sont très importantes selon la saison, la période de prélèvement par rapport au départ en migration, la classe d'âge des oiseaux (juvéniles ou adultes) et leur mode d'alimentation (canards de surface ou canards plongeurs) et l'environnement (eau douce ou milieu marin).

1.3.1.2. Transmission aux hôtes occasionnels : volailles, oiseaux terrestres captifs et sauvages

Les volailles appartenant à l'ordre des Galliformes, ou à celui des Struthioniformes (tableau V) ne sont pas des hôtes naturels des VIA. C'est la modification par l'homme des écosystèmes dans lesquels vivent ces oiseaux (captivité puis domestication, élevage de type industriel, commerce national et international, pratiques d'élevage traditionnelles ou non) qui a créé de nouvelles niches écologiques pour les VIA et a modifié l'incidence et la circulation de ces virus. Cinq pratiques d'élevage ayant un impact sur l'écologie des VIA peuvent être identifiées : l'élevage en claustration, l'élevage en plein air, les marchés d'oiseaux vivants (importants en Asie, mais également en Amérique du Nord), les basses-cours et oiseaux de compagnie et enfin les collections d'oiseaux et leur commerce (Swayne et Halvorson 2003).

L'introduction des VIA à partir du réservoir sauvage dans ces écosystèmes peut avoir lieu par contact direct ou indirect entre oiseaux sauvages et oiseaux domestiques ou captifs. Une fois introduits, des sous-types de VIA peuvent persister et continuer de circuler chez les espèces domestiques, dans certains écosystèmes tels que les marchés d'oiseaux vivants.

Transmission par contact direct ou indirect entre oiseaux sauvages et oiseaux domestiques

Les souches de VIA (pour la plupart FP) présentes chez les oiseaux sauvages pourraient être transmises aux volailles ainsi qu'aux oiseaux d'ornement et de parcs zoologiques par contamination fécale de l'environnement, de l'eau ou de la nourriture par les oiseaux excréteurs (élevage de plein air, basse-cour, oiseaux d'ornement en plein air) ou par des supports inertes ou des vecteurs passifs contaminés (élevage en claustration). Chez ces nouveaux hôtes, l'évolution virale serait rapide et pourrait permettre l'acquisition d'un pouvoir pathogène plus élevé. Ainsi, au Mexique en 1995, un sous-type H5N2 aurait émergé chez les oiseaux sauvages, aurait été transmis aux volailles et ne serait devenu pathogène pour les gallinacés qu'après plusieurs cycles de réplication permettant l'accumulation d'acides aminés basiques au site de clivage de l'hémagglutinine (Webster 2006).

À l'inverse, alors que la transmission de VIA FP des volailles à des oiseaux sauvages est possible, la transmission de VIA HP des volailles aux oiseaux sauvages n'a été rapportée qu'en de rares occasions et n'a concerné, jusqu'au printemps 2005 (dans le contexte de la panzootie due au virus H5N1, décrit dans la partie 2 de ce rapport), que quelques dizaines d'individus autour d'un foyer d'épizootie.

En Europe, une surveillance des oiseaux aquatiques entre 2002 et 2005 au sud de la Suède et aux Pays-Bas a permis de prouver la circulation, chez le canard colvert sauvage, d'une lignée de VIA FP très proche génétiquement des sous-types H7 HP responsables des récentes épizooties européennes (H7N1 en 1999-2000 en Italie et H7N7 en 2004 aux Pays-Bas), ainsi que d'une autre lignée apparentée au sous-type H7N7 isolé en 1996 chez une personne au Royaume-Uni (Munster *et al.* 2005). De même, les virus H5 isolés lors de cette surveillance chez le colvert, bien que tous FP, sont génétiquement proches du sous-type H5N2 isolé chez les volailles en 1997 en Italie (tableau I). Ces données confortent l'hypothèse d'une origine sauvage des VIA responsables de ces épizooties et de leur circulation dans l'avifaune sauvage plusieurs années après la contamination des élevages de volailles ; ceci n'explique cependant pas la voie d'entrée de ces souches sauvages dans les élevages.

Persistence des VIA à l'état enzootique sur les marchés d'oiseaux vivants

Sur les marchés d'oiseaux vivants, le mélange des espèces favorise la circulation des VIA ainsi que l'apparition de virus recombinants. Dans les pays où les marchés d'oiseaux vivants sont importants (Asie, mais aussi Amérique), des VIA ayant un phénotype modérément pathogène (répondant aux définitions réglementaires de virus FP) peuvent persister à l'état enzootique grâce au renouvellement constant d'individus appartenant à diverses espèces. Les enquêtes menées sur ce type de marchés à Hong-Kong, à New York et dans d'autres grandes villes ont montré qui s'y trouvent les prévalences les plus élevées d'infection par des VIA chez les volailles : l'infection y est devenue enzootique. Aux États-Unis, plusieurs épisodes d'IA FP (certains provoqués par des VIA ayant un phénotype modérément pathogène) ont eu pour origine les VIA circulant sur ces marchés d'oiseaux vivants (Swayne et Halvorson 2003), ce qui a conduit certains auteurs à les qualifier de « chaînon manquant de l'influenza aviaire » (Senne *et al.* 2003 ; Webster 2004).

En Europe, les épizooties récentes d'influenza aviaire hautement pathogène ont eu pour origine des virus influenza A (VIA) présents chez les oiseaux aquatiques sauvages. La transmission des VIA des oiseaux sauvages aux volailles est liée à une contamination fécale par les oiseaux excréteurs de l'eau ou de la nourriture, de l'environnement ou de supports inertes, voire de vecteurs passifs.

Les marchés d'oiseaux vivants d'Asie et d'Amérique permettent le maintien de VIA à l'état enzootique et la co-circulation de différents sous-types y favorise l'émergence de virus recombinants.

Propagation de l'infection dans les élevages

Chez les volailles, la circulation des VIA est rapide dans le système intégré que constitue l'élevage industriel et, dans le cas d'un VIA HP, la propagation de l'infection d'un élevage à l'autre peut entraîner l'apparition d'une épizootie. La circulation du virus n'est interrompue que par la mise en œuvre de mesures de contrôle (abattage, mesures de biosécurité, vaccination). Seules des mesures de restriction des mouvements (commerce national ou intracommunautaire) ou des mesures d'interdiction d'importation (commerce international) peuvent empêcher la propagation de l'infection par le commerce des volailles ou des produits qui en sont dérivés. Il en est de même pour les rassemblements d'oiseaux d'ornement et pour le commerce des oiseaux de collection.

1.3.1.3. Cycle enzootique

Les différents sous-types de VIA persistent au sein des populations d'oiseaux aquatiques sauvages. Il est cependant difficile de définir clairement le cycle enzootique de ces virus chez leurs hôtes naturels : les différentes étapes de l'interaction entre le virus, son hôte et l'environnement ne sont pas complètement élucidées. Il est probable que les oisillons et les juvéniles sont exposés précocement aux VIA présents dans leur environnement et sont infectés par différents sous-types. Les oiseaux migrateurs se rassemblent souvent en groupes à l'automne, avant les migrations et l'ensemble des oiseaux présents sur les mêmes plans d'eau peut représenter des effectifs très importants. C'est peut-être à cette occasion que les virus peuvent être échangés entre adultes, ou entre adultes et juvéniles, par l'intermédiaire de l'eau. Puis, au cours de la migration qui s'ensuit, ces individus peuvent se trouver exposés à d'autres souches virales, par contact avec d'autres populations d'oiseaux, ou par la voie d'un environnement contaminé (Wallensten 2006).

Trois scénarios possibles sont avancés pour expliquer la persistance des différents sous-types de VIA chez les oiseaux aquatiques sauvages :

- (i) les VIA circuleraient constamment au sein d'une espèce-réservoir, ce qui suppose qu'un nombre suffisant d'individus soient infectés à un moment donné pour assurer la transmission du virus à de nouveaux individus. Les écarts de prévalence entre sous-types s'expliqueraient par les statuts immunitaires différents entre les populations d'oiseaux. Lorsque l'immunité de groupe d'une population d'oiseaux chute, les oiseaux redeviennent sensibles à l'infection et la prévalence du sous-type concerné réaugmente (Webster *et al.* 1992);
- (ii) une interaction se produirait entre des espèces différentes, présentant une prévalence élevée à des saisons différentes et partageant le même habitat, ce qui permettrait la transmission de l'infection de l'une à l'autre (Kawaoka *et al.* 1988). Il a été proposé que ce type d'interaction puisse se produire entre les canards et les limicoles, dans la mesure où, en Amérique du Nord, la prévalence des VIA est élevée au printemps et faible à l'automne chez ces derniers et élevée à l'automne et faible au printemps chez les premiers ;
- (iii) les VIA pourraient survivre et conserver leur pouvoir infectieux dans l'environnement pendant de longues périodes : ainsi, un virus pourrait persister dans l'eau gelée des plans d'eau des sites de nidification de certaines espèces et être transmis à des oiseaux sensibles de retour, ou nés dans les zones contaminées. En effet, des VIA ont pu être isolés dans l'eau d'un lac plusieurs mois après le départ des oiseaux vers le sud (Ito *et al.* 1995) et plus récemment des segments génétiques de VIA de sous-type H1 ont été mis en évidence au printemps (mois de mars) dans la glace d'un lac de Sibérie (Zhang *et al.* 2006), avant le retour des oiseaux migrateurs de leurs zones d'hivernage. Dans cette dernière hypothèse, l'environnement jouerait le rôle d'un réservoir abiotique de virus, contrairement aux deux hypothèses précédentes qui s'appuient sur l'existence d'un réservoir biotique constitué par les populations d'oiseaux aquatiques. Mais rien n'exclut une coexistence de ces trois hypothèses.

Trois hypothèses (non exclusives) permettent d'expliquer la persistance des virus influenza A chez les oiseaux sauvages aquatiques :

- **une seule espèce d'oiseau aquatique joue le rôle de réservoir, le renouvellement annuel de la population (éclosions) fournissant un nombre suffisant d'individus immunologiquement « naïfs » (un réservoir biotique unique) ;**
- **le virus persiste chez deux ou plusieurs espèces, pour lesquelles la prévalence est différente selon la période de l'année (interaction entre plusieurs réservoirs biotiques) ;**
- **le virus persiste dans un réservoir abiotique tel que l'environnement aquatique (eau, glace) durant de longues périodes, ce qui permet le bouclage du cycle enzootique (interaction entre un réservoir biotique et un réservoir abiotique).**

1.3.1.4. Rôle de l'environnement

Dans des conditions environnementales favorables, les VIA présentent des durées de survie exceptionnellement longues en dehors de l'organisme de leur hôte. L'eau en particulier est un élément-clé de l'écologie des VIA, par son rôle tant dans la transmission entre oiseaux aquatiques sauvages (contamination féco-orale) que dans la persistance des virus en l'absence d'hôte (Gilbert *et al.* 2006b). En revanche, dans des milieux terrestres, la durée de survie des VIA est beaucoup plus limitée.

Eau et glace

Eau : température, pH et salinité

En milieu aqueux, la survie des VIA en fonction de la température, du pH et de la salinité indique dans quel type d'habitat ils sont le plus susceptibles de persister.

Les premières données concernant la durée de survie d'un VIA (de sous-type H3N6) ont été établies dans de l'eau de rivière (Mississippi) : selon (Webster *et al.* 1978), dans ce milieu une concentration initiale de $8,1 \log_{10}$ EID₅₀/ml est réduite à $4,3 \log_{10}$ EID₅₀/ml au bout de 32 jours à 4 °C, et à 22 °C le virus devient indétectable en quatre jours.

Depuis, deux autres études américaines ont fait l'objet de publications :

- la première (Stallknecht *et al.* 1990a), portant sur trois souches de VIA FP (de sous-types H4N6, H6N2 et H10N7) a montré que la conservation du pouvoir infectieux de ces virus est optimale en eau douce à basse température et pour des pH compris entre 7,2 et 8,2. Elle décroît significativement quand la température et la salinité de l'eau augmentent. L'augmentation de la salinité déplace le pH optimal de conservation du pouvoir infectieux vers des pH plus acides. La durée de survie dans l'eau distillée varie, selon la température et le pH, de 9 jours (28 °C, pH 8,2) à 100 jours (17 °C, pH 8,2) ;
- dans la seconde (Stallknecht *et al.* 1990b), cinq souches (dont les trois souches étudiées ci-dessus et deux autres de sous-types H3N8 et H12N5) ont été testées dans l'eau distillée à 17 °C et à 28 °C pendant 60 jours et l'une d'entre elles également à 4 °C pendant 91 jours. À 17 °C, le pouvoir infectieux a été détecté pendant les 60 jours d'expérimentation. À 28 °C, il est devenu indétectable à la fin de cette période. L'utilisation d'un modèle de régression linéaire donne une prévision de maintien de l'infectivité virale variant de 126 à 207 jours à 17 °C et de 102 à 126 jours à 28 °C, pour une concentration initiale de 1×10^6 TCID₅₀/ml d'eau. De grandes variations entre les différentes souches ont été observées en ce qui concerne l'effet de la température, ce qui pourrait expliquer les différences observées avec l'étude de Webster (paragraphe ci-dessus (Webster *et al.* 1978)). En moyenne, la persistance de l'infectivité est réduite de 30 % si la température est de 28 °C, par rapport aux valeurs observées à 17 °C. À 4 °C, il est estimé que 1×10^6 TCID₅₀/ml d'eau infectée par une souche de H10N7 (la seule testée à cette température) conserverait son pouvoir infectieux pendant 1333 jours, donc plus de trois ans.

De nouvelles études américaines (Brown *et al.* 2007) évaluent la persistance de huit souches FP appartenant aux sous-types H5 et H7, isolées chez des Ansériformes et chez des Charadriiformes, à deux températures (17 et 28 °C) et à deux degrés de salinité (0,15 et 30 p. 1000). L'infectivité de ces sous-types persiste pendant une durée comparable à celle déterminée pour les autres sous-types de VIA aviaires et la durée de persistance est inversement proportionnelle à la température et à la salinité de l'eau.

Glace

Une publication chinoise (Zhang *et al.* 2006) concerne le rôle de la glace dans la persistance des virus influenza : des échantillons ont été prélevés dans trois lacs de Sibérie en septembre 2001 et mars 2002 et la présence de VIA de sous-type H1 a été détectée par RT-PCR (*cf.* paragraphe 1.2.1.3) au printemps dans le lac ayant les plus importantes concentrations d'oiseaux sauvages. Les concentrations ont été trouvées plus élevées dans la glace que dans l'eau et le séquençage a montré que les gènes des virus détectés dans le milieu aqueux étaient proches de ceux des VIA de sous-type H1 ayant circulé plusieurs décennies auparavant. La conservation dans la glace pourrait expliquer un taux faible de mutations, en l'absence d'hôtes. Des échanges de gènes pourraient avoir lieu entre les virus rapportés au printemps par les oiseaux de retour de leurs zones d'hivernage et les virus excrétés l'année précédente et conservés dans la glace, d'où un flux temporel de gènes.

Autres milieux

Les virus influenza sont protégés par les matières organiques telles que les sécrétions nasales ou les fèces, qui accroissent leur résistance à l'inactivation par les agents physiques ou chimiques.

Selon Swayne et Halvorson, des VIA sont restés infectieux (Swayne et Halvorson 2003) :

- dans le fumier liquide pendant 105 jours en hiver ;
- dans les fèces pendant 30-35 jours à 4 °C.

(Lu *et al.* 2003) ont mesuré la durée pendant laquelle un virus H7N2 HP (isolé lors de l'épizootie de Pennsylvanie en 1997) reste infectieux chez des poulets EOPS et dans leur environnement. La détection du virus dans les échantillons prélevés dans les cages est possible entre une et deux semaines après l'arrêt de l'excrétion fécale par les oiseaux. Dans le fumier de poulet de plein air, l'inactivation du virus à température ambiante (15-20 °C) a lieu au bout de six jours.

La durée de survie d'une souche de virus H₁₃N₇ FP⁽²³⁾ isolée chez le goéland argenté (herring gull, *Larus argentatus*) en 1986 a été mesurée sur différents types de supports, à surface poreuse ou non poreuse (Tiwari *et al.* 2006). La survie est meilleure sur une surface non poreuse (verre, carrelage, papier aluminium) que sur une surface poreuse (bois, caoutchouc, carton pour le transport des œufs). Elle varie de 24 h pour les plateaux à œufs à 72 h pour la plupart des surfaces non poreuses. En outre, elle atteint six jours sur des plumes, donnée qui a des implications sur les possibilités de transmission par des oiseaux excréteurs. Globalement, la survie du virus hors de l'eau n'excède pas six jours quelle que soit la surface du support.

Rôle de l'environnement dans la circulation des virus influenza A (VIA) aviaires :

- l'eau permet la transmission du virus d'un oiseau excréteur à un oiseau sensible (voie féco-orale) partageant le même habitat aquatique ;
- l'eau et la glace peuvent jouer le rôle de réservoir de VIA en l'absence d'hôte (réservoir abiotique) en raison d'une durée de survie particulièrement longue (mois, voire années dans la glace) ;
- en milieu non aquatique, la survie des VIA n'excède pas quelques jours, ce qui autorise néanmoins une diffusion virale par des supports inertes contaminés ou des vecteurs passifs.

1.3.2. Circulation des virus influenza A entre mammifères

Comme il a été vu ci-dessus, seules quelques lignées stables de VIA se sont établies chez des mammifères. Les hôtes principaux des VIA des mammifères sont l'homme, le porc et le cheval.

Chez le porc, les souches isolées de façon répétée appartiennent à un nombre limité de sous-types viraux : H₁N₁, H₃N₂ et H₁N₂.

Chez le cheval, seuls des sous-types H₇N₇ et H₃N₈ ont été isolés périodiquement.

Chez l'homme, ce sont des virus dont l'hémagglutinine appartient aux sous-types H₁, H₂ et H₃ qui sont isolés lors des épidémies saisonnières de grippe. Les virus responsables des pandémies du XX^e siècle ont appartenu à ces trois sous-types : H₁N₁ en 1918, H₂N₂ en 1957, H₃N₂ en 1968.

La transmission de VIA humains au porc est possible, avec apparition de morbidité, ainsi que le passage de virus du porc chez l'homme avec apparition de morbidité, voire de mortalité (la grippe du porc est une zoonose). Mais aucune épidémie n'a été rapportée à la suite de cette transmission : l'homme joue donc le rôle d'un cul-de-sac épidémiologique (Toma *et al.* 1991). Chez le porc, des souches de virus « human-like », c'est-à-dire dont les segments génomiques proviennent de virus humains, continuent de circuler.

Le chien peut être un hôte occasionnel du VIA équin H₃N₈ et des VIA humains H₁N₁ et H₃N₂. Cette dernière possibilité a été démontrée par isolement viral et par des analyses sérologiques, sans apparition de signes de maladie. La transmission d'un virus équin au chien, avec apparition de morbidité et de mortalité, a été démontrée par isolement viral et par sérologie. Le virus a été transmis *in toto* et a ensuite circulé au sein de certaines populations canines, mais cette circulation s'est accompagnée d'une disparition rapide de la virulence.

L'infection de l'homme par un VIA aviaire à partir de phoques a été possible, mais la maladie s'est limitée à l'apparition d'une conjonctivite et le virus n'a pas été transmis d'un humain à un autre.

Réciproquement, bien que la plupart des virus influenza qui circulent chez les mammifères marins (pinnipèdes, cétacés) semblent être des VIA aviaires excrétés par des oiseaux marins et transmis par l'environnement, la surveillance sérologique de certaines populations de phoques et de cétacés a également permis de mettre en évidence des infections par des virus influenza humains de type A (et aussi de type B) (Osterhaus *et al.* 2000 ; Ohishi *et al.* 2002).

1.3.3. Circulation des virus influenza A entre oiseaux et mammifères

Les hôtes naturels « ancestraux » des VIA aviaires sont les oiseaux aquatiques sauvages, qui assurent la persistance des virus dans le temps (figure 7). L'habitat aquatique de ces espèces contribue d'une part à la transmission et d'autre part à la persistance des VIA en l'absence d'hôtes. Le réservoir principal des VIA serait donc constitué par une (ou plusieurs) espèce d'oiseau aquatique, en interaction avec son environnement (eau, glace).

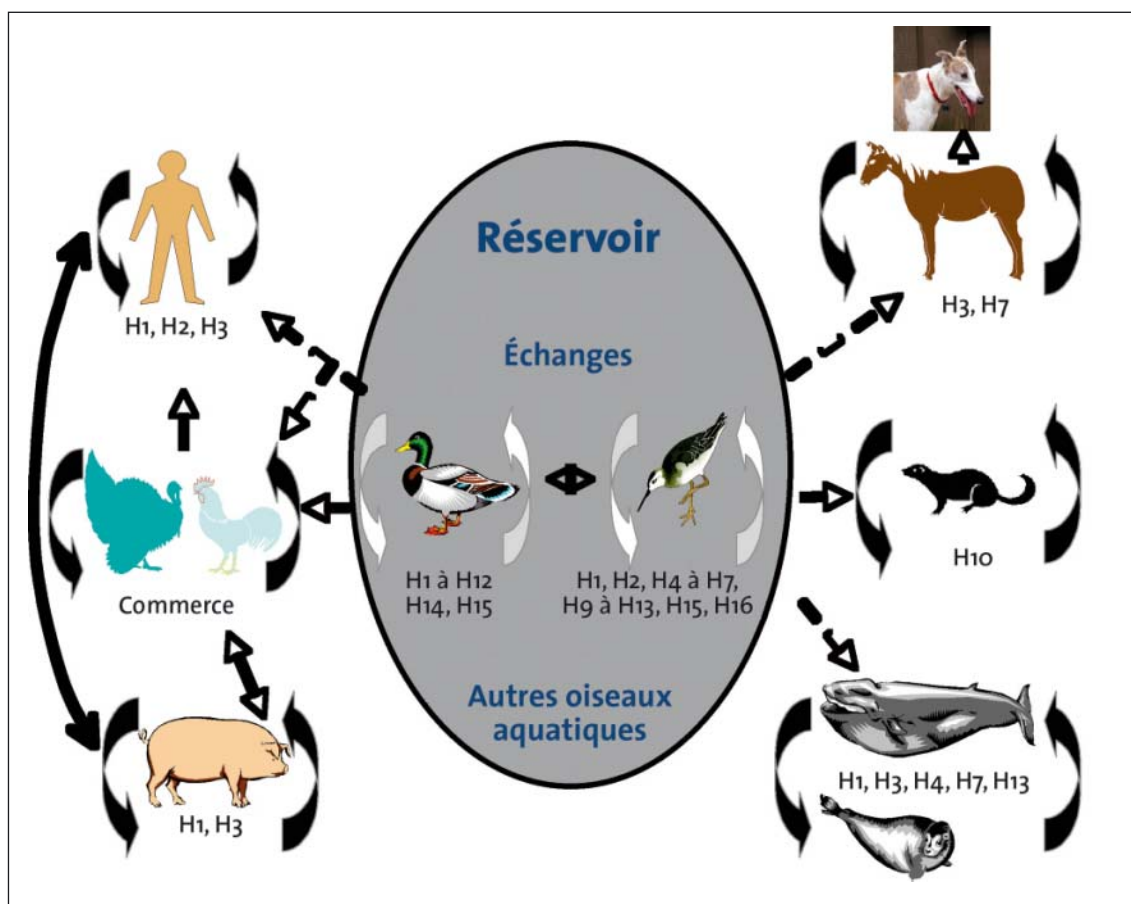
(23) A/Herring gull/Delaware471/86 (H₁₃N₇).

Les VIA aviaires peuvent étendre leur spectre d'hôtes, parmi les oiseaux, aux volailles (exposition par contact direct ou indirect) ainsi qu'à d'autres oiseaux terrestres, sauvages ou captifs (contamination par contact direct ou indirect, ou par prédation). Ces espèces peuvent donc être des hôtes occasionnels ou accidentels des VIA.

Parmi les mammifères, des espèces aquatiques (pinnipèdes, cétacés) peuvent être des hôtes occasionnels des VIA aviaires, leur exposition au virus étant liée au partage de l'habitat aquatique avec des oiseaux sauvages marins excréteurs.

Dans un environnement terrestre, l'homme et le porc peuvent être exposés par contact direct ou indirect avec des volailles. L'homme peut être considéré comme un hôte accidentel et son rôle dans la circulation des VIA entièrement aviaires est celui d'un cul-de-sac épidémiologique. Chez le porc, certains VIA d'origine aviaire (« avian-like ») peuvent continuer de circuler: le porc peut jouer le rôle de réservoir secondaire. De plus, la co-infection de porcs par des VIA de sous-types différents peut aboutir à l'émergence de virus recombinants (cf. paragraphe 1.1.2.1), bien que l'importance du rôle de cette espèce ait probablement été surestimée.

Figure 7: Circulation des virus influenza A chez les oiseaux, les mammifères et l'homme
(source : D. Swayne modifié par D.A Senne 2005)



La figure 7 récapitule la circulation des VIA chez l'homme, les mammifères et les oiseaux.

De nombreux sous-types (multiples combinaisons de H 1 à 16 et de N 1 à 9) sont présents chez les oiseaux sauvages aquatiques (hôtes-réservoirs principaux) et certains virus peuvent être transmis aux volailles (hôtes secondaires ou accidentels). Leur circulation entre différentes espèces est possible (par exemple de l'espèce poule à l'espèce dinde) et est favorisée par les activités humaines : commerce de volailles et d'autres oiseaux captifs, notamment.

De façon plus anecdotique, des visons (famille des mustélidés) ont pu être infectés par un VIA aviaire H10N7 (hôte secondaire ou accidentel).

Des mammifères aquatiques (pinnipèdes, cétacés) peuvent être des hôtes occasionnels des VIA aviaires, par partage de l'habitat aquatique avec des oiseaux sauvages marins excréteurs. Ils peuvent également, dans certaines régions, être exposés à des VIA d'origine humaine.

Les VIA des oiseaux peuvent atteindre l'homme soit directement (virus entièrement aviaire), lors de contact direct ou indirect avec des volailles (et, exceptionnellement, par manipulation de phoques excréteurs de VIA aviaires) soit après réassortiment chez le porc (virus recombinant). À ce jour, ni dans un cas, ni dans l'autre, ces contaminations n'ont été suivies d'épidémies.

Des VIA aviaires appartenant aux sous-types H5, H7, H9 et H10 ont pu dans quelques cas infecter des personnes, avec apparition de symptômes (conjonctivites, fièvre, parfois pneumonies et plus rarement des décès), mais ils n'ont pas circulé chez l'homme (pas de transmission intra-spécifique, cul-de-sac épidémiologique).

Ces cas humains d'infection par des VIA entièrement aviaires ont été peu nombreux jusqu'en 1997 et se sont limités cliniquement à l'apparition de conjonctivites. Puis, plusieurs épisodes de plus grande ampleur se sont produits : deux dus à un sous-type H5N1 à Hong-Kong en 1997 et en 2003 avec apparition de mortalité (sept décès) ; un dû à un sous-type H7N7 aux Pays-Bas en 2003, avec principalement apparition de conjonctivites, plus rarement d'infections respiratoires sans gravité et un seul cas mortel pour lequel la relation de cause à effet avec l'infection par le virus H7N7 n'est pas formellement démontrée (Saegerman *et al.* 2004). D'autres épisodes, moins graves, apparus depuis 1997 ont été dus à des virus appartenant à d'autres sous-types que H5 ou H7 : un virus de sous-type H9N2 a été isolé pour la première fois à Hong-Kong en 1999 chez deux enfants présentant un syndrome grippal (Peiris *et al.* 1999) et à nouveau en 2003 et en 2007⁽²⁴⁾. En 2004, en Égypte, un virus de sous-type H10N7⁽²⁵⁾ a été isolé chez deux très jeunes enfants⁽²⁶⁾ ayant guéri après avoir présenté de la fièvre et de la toux.

En mai 2007, au Royaume-Uni (Pays de Galles), un virus de sous-type H7N2 responsable d'un foyer d'IA FP chez des volailles a été associé à l'apparition de conjonctivites et de symptômes grippaux chez 17 personnes ayant été en contact avec les oiseaux infectés.

L'ensemble des contaminations humaines par des virus influenza A aviaires a eu lieu par voie respiratoire ou conjonctivale, lors de contact direct ou indirect avec des oiseaux infectés excréteurs.

(24) Enfant âgé de neuf mois ayant séjourné sur un marché d'oiseaux vivants.

(25) Le père de l'un d'entre eux se rendait fréquemment sur un marché d'oiseaux, sur lequel la même souche de virus a été isolée chez des oiseaux sauvages tués à la chasse.

(26) Âgés d'un an.

Conclusion de la partie 1

Les connaissances acquises sur les virus influenza A aviaires (en dehors du virus H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique)

Les virus influenza A (VIA) circulant chez les oiseaux peuvent être répartis en souches faiblement pathogènes (FP) et en souches hautement pathogènes (HP). À quelques exceptions près, seules des souches FP ont été isolées chez les oiseaux sauvages. À proximité des foyers domestiques d'influenza aviaire HP hautement pathogène (IA HP), quelques cas de mortalité avec isolement du même VIA ont été rapportés chez des oiseaux sauvages.

Les hôtes-réservoirs principaux des VIA aviaires FP sont les oiseaux aquatiques sauvages appartenant à deux ordres : les Ansériformes et les Charadriiformes. Chez ces espèces, les VIA évoluent peu et ne provoquent le plus souvent pas de morbidité ni de mortalité (ou cette mortalité n'est pas détectée).

Le rôle de ces oiseaux dépend de leur classe d'âge : les juvéniles, immunologiquement naïfs, sont beaucoup plus réceptifs à l'infection que les adultes, qui peuvent avoir développé une immunité.

La prévalence chez les Ansériformes est la plus élevée à l'automne, puis elle décroît ; l'inverse se produit chez certains Charadriiformes (limicoles) d'Amérique du Nord. En Europe, aucun VIA n'a été détecté chez des limicoles.

La réplication virale dans le tractus digestif entraîne la contamination du milieu (eau) ce qui permet la transmission par la voie féco-orale. La longue durée de survie du virus dans l'eau peut tenir un rôle dans le cycle enzootique des VIA aviaires. L'interaction entre plusieurs espèces pourrait leur permettre de jouer le rôle de réservoir.

Après transmission aux volailles (hôtes secondaires), les VIA subissent une évolution rapide et des souches FP peuvent évoluer en souches HP responsables d'épizooties.

Les souches HP responsables d'épizooties chez les volailles (gallinacés : espèces poule, dinde) appartiennent toutes au sous-type H5 ou H7 (mais des souches FP appartenant à ces sous-types sont régulièrement décelées chez des oiseaux sauvages et chez des volailles). Jusqu'en 2003, les souches HP de VIA aviaires ne provoquaient qu'exceptionnellement une maladie chez le canard domestique (anatidés) ; le plus souvent, l'infection était asymptomatique.

Les mammifères sont considérés comme peu réceptifs aux infections naturelles par des VIA aviaires. Des VIA aviaires ont été responsables de morbidité et de mortalité chez des mammifères marins (pinnipèdes, cétacés) et chez des mammifères terrestres appartenant à la famille des mustélidés (vison d'élevage). Chez l'homme, les cas d'infection par des VIA dont tous les segments génomiques proviennent de virus aviaires (absence de réassortiment entraînant une cassure génétique) sont rares, liés à des contacts avec des oiseaux infectés et les signes cliniques sont le plus souvent sans gravité. Seules des infections par des virus HP de sous-type H7N7 (un décès aux Pays-Bas en 2003) et plus encore de sous-type H5N1 (sept décès à Hong-Kong en 1997 et en 2003), ont provoqué de la mortalité chez l'homme.

2. Panzootie à virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique

2.1 Origine et évolution du virus influenza H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique

En préambule à la description des circonstances dans lesquelles le virus H5N1 HP a émergé en Asie du Sud-Est, il est utile de présenter quelques chiffres montrant l'évolution de la production de volailles dans cette région du monde et notamment en Chine, au cours des dernières décennies, car l'augmentation exponentielle de cette production, liée à l'évolution démographique, montre que ce contexte est devenu très favorable à la propagation d'une épizootie chez les volailles.

Tableau VI : Évolution de la démographie humaine et des effectifs de porcs, de volailles et de canards domestiques, en Chine, entre 1968 et 2005 (Sources : Ofival, FAO)

Effectifs (en millions)	1968	2005
Homme	800	1 000
Porc	50	500
Volailles	120	13 000
Canard domestique	26	660

85 millions de tonnes de viande de volailles ont été consommés dans le monde en 2004 (80 millions de tonnes en 2001, dont 70 de poulets), ce tonnage correspondant à entre 20 et 30 milliards de têtes⁽²⁷⁾.

De plus, le développement du commerce international des volailles est un facteur favorisant la propagation des agents pathogènes à longue distance : 9 millions de tonnes de viande de volailles voyagent dans le monde chaque année, soit un peu plus du dixième de la production mondiale.

L'épidémiologie descriptive du virus H5N1 HP d'origine asiatique est présentée de manière chronologique. Pour chaque période, elle décrit les espèces animales (volailles, oiseaux sauvages, mammifères) chez lesquelles le virus a été isolé et les pays touchés par la maladie animale. Cependant, l'apparition de cas humains étant fortement liée à des foyers de maladie animale, ces cas sont rappelés à la fin de chaque période. En outre, les caractéristiques des souches isolées sont précisées lorsqu'elles sont disponibles.

Afin de faciliter la lecture de cette deuxième partie, le nom de chaque pays ayant déclaré un premier foyer domestique d'IA HP à H5N1 d'origine asiatique (c'est-à-dire une infection en élevage) ou un premier cas d'infection (c'est-à-dire chez un ou des oiseaux sauvages) est souligné. Lors de la première occurrence de la maladie chez une espèce animale, le nom d'espèce apparaît en caractères gras et il est suivi du nom anglais et du nom scientifique placés entre parenthèses.

Bien que décembre 2003 marque le début officiel de la panzootie actuelle à VIA H5N1 HP, des événements survenus antérieurement en Asie prouvent que ce sous-type y circulait déjà pendant la décennie précédente. Dans l'« épicerie de l'influenza aviaire » que représente l'Asie (Shortridge et Stuart-Harris 1982 ; Chen *et al.* 2006), les VIA aviaires évoluent continuellement au cours des années, par mutations et par réassortiments chez divers hôtes.

(27) La production française annuelle est de 685 millions de têtes.

2.1.1. 1990-1996 : genèse du virus H5N1 hautement pathogène

La circulation de virus Influenza du sous-type H5N1 dans l'écosystème agricole de la Chine du Sud ou des pays voisins est probable dès les années 1990 (Chen *et al.* 2004). La présence d'un virus H5N1 HP est prouvée en 1996 par l'isolement, chez des oies (*goose, Anser cygnoides*) d'élevage de la province de Guangdong, en **Chine** du sud, d'une souche H5N1 HP [A/Goose/Guangdong/1/96 (*Gs/Gd*)] responsable d'une mortalité élevée dans cette espèce. Bien qu'ayant très peu attiré l'attention sur le moment, cette souche est maintenant considérée, du point de vue phylogénétique, comme le précurseur connu de tous les virus H5N1 HP actuels, donneur des gènes HA et NA. Les segments (gènes) HA et NA dérivés de cette souche *Gs/Gd* ont ensuite évolué continuellement du fait des mutations, tandis que les autres segments (gènes codant le complexe de la polymérase virale, la protéine de matrice, la nucléoprotéine) ont subi de multiples remaniements lors de réassortiments avec d'autres souches virales, pas nécessairement H5N1. Ce mécanisme a conduit à l'apparition d'une grande diversité de génotypes (dénommés par les lettres de l'alphabet) au cours du temps.

2.1.2. 1997 - 2003 : événements survenus en Asie

Un certain nombre d'informations concernant des événements survenus en Asie du Sud-Est pendant cette période permettent de connaître l'origine de la panzootie à H5N1 HP, mais d'autres faits sont probablement passés inaperçus ou n'ont pas fait l'objet de publications, ce qui a pour conséquence l'existence de nombreuses zones d'ombre entourant les circonstances de l'émergence du virus. Les informations disponibles pour cette période sont présentées chronologiquement dans le tableau VII.

La diversité de génotypes viraux issus de la souche précurseur du VIA H5N1 HP semble avoir été maximale entre 2000 et 2002, pour se restreindre à partir de 2003 à certains génotypes dominants Z, Z+ et V, ce qui n'excluait pas la circulation en parallèle de certains des génotypes antérieurs. Tous ces génotypes, à l'exception de leur ancêtre *Gs/Gd* et du génotype X, présentent une délétion de cinq acides aminés (position 80-84) dans la protéine NS1⁽²⁸⁾ (Neuman et Kawaoka 2006). Les virus isolés à partir de 2002 (exceptés les génotypes B, W et Z+) présentent une délétion de 20 acides aminés (position 49-68) dans la tige de la molécule de NA (*cf.* paragraphe 1.1.4.3). Selon certains auteurs (Luo *et al.* 1993; Banks *et al.* 2001; Campitelli *et al.* 2004) une délétion dans la tige de la NA pourrait être associée à l'adaptation des VIA aux volailles terrestres et ne se produirait pas chez les souches VIA issues des oiseaux sauvages.

2.1.2.1. Volailles

De mars à mai 1997, une flambée d'IA HP, due à un VIA HP appartenant au sous-type H5N1 touche des élevages de poulets de **Hong-Kong**, avec un taux de mortalité variant de 70 à 100 %. Fin décembre 1997, les autorités sanitaires de Hong-Kong décident de l'élimination de l'ensemble des volailles : plus d'un million et demi d'oiseaux (1,4 million appartenant à l'espèce poule *Gallus gallus* et des effectifs variables selon les espèces pour les autres volailles ayant été en contact avec des poulets dans les fermes avicoles ou sur les marchés d'oiseaux vivants) sont abattus, ce qui empêche le développement d'une épizootie due à cette souche A/Chicken/Hong-Kong/220/97 (H5N1)⁽²⁹⁾. De 1998 à 2003, des foyers récurrents d'IA HP apparaissent à plusieurs reprises à Hong-Kong, mais à un rythme décroissant en raison de l'intensification des mesures de contrôle prises par les autorités : abattage, contrôle très strict des importations en provenance des pays voisins et du reste de la Chine⁽³⁰⁾, renforcement des mesures de biosécurité dans les élevages de volailles, réglementation de l'accès aux marchés de volailles et aux fermes avicoles et enfin vaccination des volailles à l'aide d'un vaccin H5N2 (Ellis *et al.* 2004b).

(28) La protéine NS1, codée par le segment 8, joue un rôle central d'antagonisme des réponses immunitaires innées, notamment en contrecarrant l'action de l'interféron cellulaire; *cf.* partie 1 paragraphe 1.1.3. La délétion de NS1 est l'un des déterminants de la pathogénicité des VIA. Chez les virus H5N1 HP, la protéine NS1 induit en outre un déséquilibre en cytokines et chemokines pro-inflammatoires, ce qui contribue à la virulence de ces virus (Neuman et Kawaoka 2006).

(29) Ce génotype ne sera plus isolé par la suite, mais différents virus recombinants continueront d'émerger chez des espèces-réservoirs (oie, canards). Ils seront porteurs du même gène HA H5, mais de gènes codant pour des protéines internes différentes.

(30) Hong-Kong a été rétrocédé par les autorités britanniques à la République Populaire de Chine le 1^{er} juillet 1997; c'est depuis (avec Macao) l'une des deux Régions Administratives Spéciales (SAR) de la République Populaire de Chine.

2.1.2.1. Oiseaux sauvages

En décembre 2002, un génotype unique de virus H5N1 HP provoque une importante mortalité dans deux parcs de Hong-Kong, chez des espèces aquatiques. Les premiers cas apparaissent chez des aigrettes garzettes (little egret, *Egretta garzetta*) qui sont, pour une grande part, des oiseaux sédentaires à Hong-Kong auxquels viennent s'ajouter, en novembre-décembre, des populations migratrices. Puis sont touchées des espèces exotiques captives d'oiseaux aquatiques : des flamants roses (greater flamingo, *Phoenicopterus ruber*) et de nombreuses espèces de canards, oies, cygnes⁽³¹⁾.

Il s'agit des premiers cas rapportés de mortalité importante chez des anatidés sauvages captifs et de la première mortalité importante due à un VIA observée chez des oiseaux autres que des volailles depuis 1961 (Sturm-Ramirez *et al.* 2004; Ellis *et al.* 2004c).

Le virus est aussi isolé chez deux oiseaux terrestres : un pigeon biset (feral pigeon, *Columbia livia*, Colombiformes) et un moineau friquet (Eurasian tree-sparrow, *Passer montanus*, Passériformes) trouvés dans la zone de quarantaine de l'un des parcs (Ellis *et al.* 2004c) ainsi que chez deux hérons cendrés (grey heron, *Ardea cinerea*) et chez une mouette rieuse (black-headed gull, *Larus ridibundus*) trouvés morts dans des zones différentes, situées à plus de 20 km des deux parcs. La mouette appartient à une espèce dont 15 000 individus migrent en hiver du nord de l'Asie (Russie, Kamchatka) vers les nouveaux territoires nord-ouest de Hong-Kong ; les hérons migrent en novembre-décembre de la Chine centrale et du Nord vers les provinces du sud et Hong-Kong (Ellis *et al.* 2004c).

En mars 2003, une souche de virus H5N1 HP est isolée chez un faucon pèlerin (peregrine falcon, *Falco peregrinus*) trouvé mort à Hong-Kong. L'origine de ces cas d'infection sporadiques et de la mortalité survenue dans les parcs n'a pu être déterminée de façon précise.

(31) **Canards** : sarcelle de la puna (puna teal duck, *Anas puna*), canard carolin (wood duck, *Aix sponsa*), éristature rousse (ruddy duck, *Oxyura jamaicensis*), nette demi-deuil (rosy-billed pochard, *Netta poposaca*), fuligule morillon (tufted duck, *Aythya fuligula*), canard des Bahamas (Bahama pintail, *Anas bahamensis*), dendrocygne veuf (white-faced whistling duck, *Dendrocygna viduata*), canard amazonette (brazilian teal, *Amazonetta brasiliensis*), canard à collier noir (ringed teal, *Callonetta leucophrys*), canard de Chiloé (chiloe wigeon, *Anas sibilatrix*), nette rousse (red-crested pochard, *Netta rufina*) ; **oies** : oie à tête barrée (bar-headed goose, *Anser indicus*), bernache néné (hawaiian goose, *Branta sandvicensis*) ; **cygnes** : coscoroba blanc (coscoroba swan, *Coscoroba coscoroba*), cygne à cou noir (black-necked swan, *Cygnus melanocoryphus*).

Tableau VII : Informations disponibles sur les virus influenza aviaries isolés en Asie entre 1996 et 2003
(sources : Li *et al.* 2004 ; Ellis *et al.* 2004c)

Date Pays/Province	Souche isolée	Foyers domestiques/ Cas chez des oiseaux sauvages	Cas humains
1996 Chine du sud (Guangdong)	A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) (Gs/Gd) « ancêtre » des virus H5N1 HP	Foyer d'IA HP chez l'oie domestique chinoise (<i>Anser cygnoides</i>) o. Anseriformes : mortalité élevée (non quantifiée)	
Mars-mai 1997 Hong-Kong	A/Chicken/Hong-Kong/220/97 (H5N1) Virus recombinant	Première épizootie chez le poulet (<i>Gallus gallus</i>) o. Galliformes : mortalité 70-100 %	
Mai à décembre 1997 Hong-Kong (rétrocédé à la Chine le 1 ^{er} juillet 1997)	A/HongKong/ 156/97(H5N1) : virus isolé chez l'homme, identique au virus aviaire A/CK/HK/220/97		18 cas humains, dont six décès
Début 1998 Hong-Kong		Abattage de 1,5 million de volailles, principalement de l'espèce poule (<i>Gallus gallus</i>)	
1997-2001 Chine du sud, Hong-Kong	Six virus recombinants : génotypes A, B, C, D, E et Xo	Détection chez les volailles aquatiques et terrestres à partir de 2001, lors de surveillance des marchés d'oiseaux vivants Un foyer d'IA HP à Hong-Kong en 1999, un foyer en 2001	
2002 Chine du sud, Hong-Kong	Huit nouveaux recombinants : génotypes V, W, X1, X2, X3, Y, Z et Z+ A, C, D, E et Gs/Gd ne sont plus isolés	Détection chez les volailles des marchés d'oiseaux vivants Deux foyers d'IA HP à Hong-Kong	
Décembre 2002 Hong-Kong	Génotype Z+ (délétion de NS1)	Deux hérons cendrés migrateurs (<i>Ardea cinerea</i>) o. Ciconiiformes	
Décembre 2002 - Janvier 2003 Hong-Kong Deux parcs	A/Egret/HK/757.3/02 = Génotype Z+	Aigrettes sédentaires (<i>Egretta garzetta</i>), o. Ciconiiformes Flamants captifs (<i>Phoenicopterus ruber</i>), o. Pélécianiformes : mortalité 14,6 % Canards, oies et cygnes captifs o. Anseriformes : mortalité 46 % Un pigeon (<i>Columbia livia</i>) o. Colombiformes terrestres Un moineau (<i>Passer montanus</i>) o. Passeriformes terrestres	
Janvier 2003 Hong-Kong	Génotype Z+	Une mouette rieuse migratrice ou non (<i>Larus ridibundus</i>), o. Charadriiformes	
Février 2003 Hong-Kong	A/HK/212/03 A/HK/213/03 = Génotype Z+		Deux cas, dont un décès
2003 Chine et Hong-Kong	Génotype Z (délétion NA et délétion NS1) devient prédominant ; V encore isolé en Chine	Foyers domestiques (début de la panzootie)	

2.1.2.3. Homme

De mai à décembre 1997, 18 personnes sont contaminées par ce virus aviaire et six d'entre elles décèdent. Une étude cas/témoins conduite sur 15 de ces patients montre qu'une exposition à des volailles vivantes, par visite d'un commerce de volailles ou d'un marché de volailles vivantes, pendant la semaine précédant l'apparition de la maladie, est significativement associée à l'infection par un virus H5N1. Au contraire, les autres facteurs de risque (déplacements, préparation ou consommation de denrées issues de volailles, contact avec des personnes atteintes d'un syndrome respiratoire) ne sont pas associés à l'infection (Mounts *et al.* 1999).

En février 2003, une souche de virus H5N1 HP est isolée à Hong-Kong chez deux personnes (de retour d'un voyage dans la province du Fujian, au sud de la Chine continentale, où un autre membre de leur famille était décédé peu de temps auparavant de pneumonie) présentant une détresse respiratoire aiguë et l'une d'elles décède.

2.1.2.4. Virologie

L'émergence de ce virus hautement pathogène se serait produite sur les marchés d'oiseaux vivants de Hong-Kong, par un triple réassortiment entre un virus H5N1 HP de l'oie (goose) (source du gène HA), un virus H9N2 de la caille (quail) (source des gènes PB2, PB1, PA, NP, M et NS) et un virus H6N1 de la sarcelle d'hiver (teal) (donneur du gène NA). Tous ces virus parents circulaient en Chine et auraient été introduits sur le territoire de Hong-Kong par le commerce des oiseaux vivants. Le mélange des différentes espèces d'oiseaux sur les marchés (« communal housing ») aurait créé un environnement idéal pour que des réassortiments puissent se produire (Webby et Webster 2001; Guan et Peiris 2003).

Des virus H5N1 HP circulent chez les anatidés domestiques de Chine : oies sur les marchés d'oiseaux vivants (Cauthen *et al.* 2000) et canards d'élevage apparemment en bonne santé (Chen *et al.* 2004). De nombreux génotypes sont aussi identifiés (tableau VII). Cependant, une étude menée pendant 16 mois sur les marchés d'oiseaux vivants en Chine en 2000-2001 ne permet pas de détecter de virus du sous-type H5N1, bien que d'autres sous-types y co-circulent (Li *et al.* 2004).

En octobre 2001 au Vietnam, une étude menée pendant deux jours sur un marché d'oiseaux vivants de Hanoi décèle la présence, chez plus de 30 % des canards apparemment en bonne santé, de quatre sous-types de VIA : H4N6, H5N2, H9N3 et H5N1, ce dernier étant hautement pathogène pour le poulet et très proche des virus H5N1 qui circulent en Chine et à Hong-Kong à la même période (Nguyen *et al.* 2005).

À partir de janvier 2002, c'est le génotype Z qui prédomine en Chine du sud. Ce génotype présente les deux délétions, de NA et de NS1 (Li *et al.* 2004). À partir de 2002, huit nouveaux génotypes de H5N1 circulent à Hong-Kong et trois d'entre eux (X, Z et Z⁺(32)) sont impliqués dans un épisode qui touche plusieurs fermes avicoles entre janvier et mars 2002. Le génotype X ne touche qu'un seul élevage ; au contraire, Z et Z⁺ entraînent l'apparition de foyers secondaires multiples. En 2003, le génotype Z est isolé de manière prédominante à Hong-Kong et en Chine continentale, Z⁺ étant encore isolé à Hong-Kong uniquement et V en Chine (Li *et al.* 2004). Les isolats humains (A/HK/212/03 et A/HK/213/03) provenant des personnes décédées à Hong-Kong en 2003 appartiennent au génotype Z⁺.

L'ancêtre connu de l'influenza virus H5N1 hautement pathogène (Gs/Gd), donneur des gènes H5 et N1, est isolé en 1996 dans un élevage d'oies de Chine du Sud. Un virus influenza recombinant est ensuite responsable d'une épizootie d'influenza aviaire hautement pathogène chez le poulet à Hong-Kong en 1997 et de 18 cas humains. Le pouvoir pathogène de ce virus pour les oiseaux sauvages se manifeste de façon sporadique entre 1997 et 2002 ; ce n'est que fin 2002 que des mortalités plus importantes sont rapportées chez des oiseaux sauvages, parmi lesquels des Ansériformes et des Charadriiformes. C'est un génotype unique Z⁺, porteur d'une délétion du segment génomique codant pour la NS1, qui en est responsable. À partir de 2003, le génotype Z devient prédominant en Asie du Sud-Est. Les gènes NS1 et NA de ce génotype présentent chacun une délétion.

(32) Présentant la même constellation de gènes que le génotype Z, mais la délétion de la tige de la NA est absente.

2.2. Épidémiologie descriptive : panzootie à virus influenza H5N1 hautement pathogène

2.2.1. Décembre 2003 à mars 2004 : émergence en Asie du Sud-Est

2.2.1.1. Volailles

C'est la notification à l'OIE par la République de **Corée du Sud** d'un foyer d'IA HP dans un élevage de volailles, le 12 décembre 2003, qui marque officiellement le début de la panzootie. Ce pays déclare un deuxième foyer quelques jours plus tard puis, en l'espace d'un mois et demi, sept autres pays déclarent successivement des foyers domestiques : **le Vietnam, le Japon, la Thaïlande, le Cambodge, la Chine, le Laos** et enfin **l'Indonésie**.

2.2.1.2. Oiseaux sauvages

Le 26 janvier 2004, les autorités de Hong-Kong déclarent un cas d'infection sur un faucon pèlerin trouvé mort sur leur territoire une semaine plus tôt, sans qu'il y ait de foyer déclaré en élevage. L'isolat japonais (génotype V) est aussi détecté chez des corbeaux à gros bec (large-billed crow, *Corvus macrorhynchos*) trouvés morts à proximité des foyers domestiques (Tanimura *et al.* 2006) et, en Corée du Sud, chez des pies (magpie, *Pica pica sericea*) (Kwon *et al.* 2005). C'est la première identification d'un VIA HP chez des pies. Ces oiseaux ont eu accès, avant l'établissement des mesures de contrôle, à des bâtiments d'une exploitation touchée (élevage de poules pondeuses) où se trouvaient des carcasses de volailles infectées et de la litière contaminée (Kwon *et al.* 2005). Ce lien épidémiologique est renforcé par l'existence d'une forte similarité (pourcentage d'homologie de 99,8 %) entre les séquences du gène de l'hémagglutinine des souches isolées chez les poules et de celui de la souche isolée chez les pies.

2.2.1.3. Mammifères

En janvier 2004, deux tigres (tiger, *Panthera tigris*) et deux léopards (leopard, *Panthera pardus*) d'un zoo de Thaïlande nourris avec des carcasses crues de poulets meurent après avoir présenté un syndrome respiratoire sévère ; deux souches de H5N1 HP génétiquement identiques à celles qui circulent chez les volailles de Thaïlande à cette période sont isolées (Keawcharoen *et al.* 2004). Il s'agit de la première mise en évidence d'une infection naturelle par un VIA HP chez de grands félinés (Carnivores).

2.2.1.4. Homme

Du 30 décembre 2003 à mi-mars 2004, des cas d'infection à virus H5N1 HP sont déclarés chez des personnes au Vietnam et en Thaïlande, avec une létalité élevée. Au total, pendant cette période, 12 cas sont confirmés par l'OMS en Thaïlande (huit décès) et 23 cas (seize décès) au Vietnam. Beaucoup plus tard (août 2006), les autorités chinoises reconnaîtront que le premier décès humain dans ce pays remonte à novembre 2003.

2.2.1.5. Caractéristiques des virus

Le génotype Z est isolé en Indonésie, en Thaïlande et au Vietnam. Le génotype V est isolé au Japon où il devient dominant ; ce virus s'avère plus proche de l'isolat indonésien que des isolats thaïlandais et vietnamiens. Le virus isolé en Corée du Sud montre plus de 99 % d'homologie avec les isolats japonais, ce qui suggère une origine commune (Mase *et al.* 2005).

2.2.2. Juin 2004 – mars 2005 : résurgence et développement en Asie du Sud-Est

2.2.2.1. Volailles

En juin-juillet 2004, des foyers domestiques d'IA HP réapparaissent en Chine du sud, Indonésie, Thaïlande et au Vietnam. En août, **la Malaisie** est touchée à son tour par l'épizootie.

2.2.2.2. Oiseaux sauvages captifs

En octobre 2004, le virus H5N1 HP (génotype Z) est identifié chez deux aigles (crested hawk-eagle, *Spizaetus nipalensis*) importés illégalement de Thaïlande en Belgique et confisqués à l'aéroport de Bruxelles. Ces oiseaux, en bonne santé apparente, présentent à l'autopsie, après euthanasie, une entérite ainsi qu'une pneumonie pour l'un d'entre eux. Ces oiseaux auraient été alimentés par de la viande de poulets infectés peu de temps avant leur départ de Thaïlande (van Borm *et al.* 2005).

2.2.2.3. Mammifères

En Thaïlande, en octobre 2004, une importante mortalité apparaît chez des tigres, dans un zoo hébergeant la plus importante population de tigres captifs du pays. Au total, 147 tigres sur une population totale de 441 meurent ou sont euthanasiés pour des raisons de bien-être animal (le mauvais état général de ces grands félidés captifs a aussi pu favoriser l'évolution de pathologies associées). La voie d'introduction du virus a été l'alimentation par des carcasses de poulets provenant d'un élevage commercial infecté ; puis, une transmission de tigre à tigre est probable (Thanawongnuwech 2005).

2.2.2.4. Homme

De nouveaux cas apparaissent en Thaïlande et au Vietnam.⁽³³⁾

2.2.2.5. Caractéristiques des virus

C'est le génotype Z qui est devenu dominant en Asie du Sud-Est. Les gènes codant pour l'HA de ces virus sont regroupés dans le « clade » (groupe) 1 (figure 14).

Le génotypage de la souche isolée en Belgique chez les deux aigles importés illégalement de Thaïlande⁽³⁴⁾ montrera que celle-ci est très proche de souches isolées en 2004 en Thaïlande chez le poulet et le canard, ainsi que chez le tigre et chez l'homme (Steensels *et al.* 2007b).

2.2.3. Avril 2005 – septembre 2005 : sortie du virus influenza H5N1 hautement pathogène d'Asie du Sud-Est

2.2.3.1. Oiseaux sauvages (Chine)

Fin avril 2005, une importante mortalité apparaît au lac Qinghai (Chine occidentale), site naturel de reproduction⁽³⁵⁾ pour de nombreuses espèces d'oiseaux sauvages aquatiques hivernant en Asie du Sud-Est (jusqu'à 189 espèces rassemblées) telles que oie à tête barrée (bar-headed goose, *Anser indicus*), mouette du Tibet (brown-headed gull, *Larus brunnicephalus*), goéland ichtyaète (great black-headed gull, *Larus ichtyaetus*), tadorne casarca (ruddy shelduck, *Tadorna ferruginea*) et grand cormoran (great cormorant, *Phalacrocorax carbo*). Au total, plus de 6 000 oiseaux appartenant à différentes espèces meurent en l'espace de quelques semaines (Chen *et al.* 2005 ; Liu *et al.* 2005 ; Chen 2006). Le virus H5N1 HP est détecté chez quelques centaines d'entre eux.

2.2.3.2. Volailles

En juillet 2005, des foyers d'IA HP à virus H5N1 sont confirmés dans des élevages de volailles en **Russie** : basses-cours surtout et petits élevages commerciaux, tous situés au bord de plans d'eau où des oiseaux sauvages « s'arrêtent pour se nourrir au cours de la migration » (Lipatov *et al.* 2007). L'infection s'étend à six régions administratives de Sibérie orientale. En outre, des oiseaux sauvages abattus dans des zones infectées et non infectées sont trouvés porteurs de virus H5N1 HP (OIE 2005).

Les autorités russes invoquent les oiseaux sauvages migrateurs comme étant à l'origine de la contamination des cas d'IA HP à virus H5N1. Pour le premier foyer rapporté chez les volailles, (i) un contact avec des oiseaux aquatiques a été rapporté, (ii) la maladie a été constatée chez les oiseaux sauvages, (iii) l'infection des volailles s'est produite en même temps dans des localités distantes de 600 km (informations sanitaires OIE, 5 août 2005). Un rapport officiel ultérieur (informations sanitaires OIE, 12 août 2005) mentionne la mise en évidence par RT-PCR, à partir d'un prélèvement effectué sur un canard sauvage (espèce non précisée) provenant de la région de Novossibirsk, de la présence de virus H5N1 présentant un motif multibasiq ue au site de clivage de l'hémagglutinine.

Cependant, la période du début de la maladie ne coïncide pas avec les mouvements d'oiseaux migrateurs et la position géographique des foyers chez des volailles correspond à des axes de transport terrestre transsibériens (rail, route), ce qui inclinerait à penser que le commerce de volailles a pu jouer un rôle dans l'extension de l'épizootie.

(33) L'OMS distingue trois vagues de cas humains à H5N1 HP : mars 2003 à mars 2004, juin 2004 à novembre 2004, et janvier 2005 à aujourd'hui.

(34) A/crested eagle/Belgium/01/2004.

(35) Mais l'image satellite du lac montre la présence d'habitations à usage agricole (élevage), et d'un port.

2.2.3.3. Oiseaux sauvages (Kazakhstan, Mongolie)

Au **Kazakhstan** voisin, plusieurs dizaines de canards sauvages trouvés morts courant août près du lac de Vinogradovka (région d'Aknola) ainsi qu'une dizaine de canards dans trois autres régions sont infectés par le virus H5N1 HP. Bien que ces cas n'aient pas été reconnus officiellement par l'OIE, leur observation peut être rapprochée de foyers notifiés fin juin par la Chine dans le Xinjiang et notamment à proximité de la frontière avec le Kazakhstan.

Ce même mois d'août 2005, le virus est identifié en **Mongolie** sur des oiseaux sauvages trouvés morts aux abords du lac Erhel, proche de la frontière avec la Russie : une centaine d'oiseaux sont retrouvés morts, sur une population d'environ 6 500 individus apparemment sains. Quatre prélèvements, provenant l'un d'une oie à tête barrée et les trois autres de cygnes sauvages (également appelés cygnes chanteurs : whooper swan, *Cygnus cygnus*), auraient permis l'identification d'un virus H5N1 (information sanitaire OIE des 18 août et 2 septembre). Cependant, ces rapports, qui n'ont pas été complétés ultérieurement, ne font pas mention de l'état (mort ou vivant) des oiseaux prélevés ni du caractère HP ou FP des souches isolées. Bien que la période de la découverte des carcasses d'oiseaux ne coïncide pas avec le mouvement post-nuptial des oiseaux migrateurs, peu d'autres sources d'introduction du virus sont possibles en dehors des oiseaux migrateurs. L'hypothèse de la circulation du virus pendant quelques mois au sein de la population d'oiseaux présents, sans manifestations cliniques évidentes, peut être logiquement posée.

Cependant, la surveillance active des oiseaux sauvages effectuée en Mongolie en septembre 2005 (Kida 2006) ne permet pas d'y isoler le virus H5N1 HP chez des canards qui s'étaient déplacés depuis la Sibérie.

En octobre 2005, un rapport de l'OIE révèle des données fournies par deux laboratoires russes (OIE 2005). Selon les données du laboratoire VLN de Novossibirsk, respectivement 22 sur 466 (4,7 %) et 4 sur 74 (5,4 %) des échantillons d'oiseaux abattus lors d'opérations de chasse au cours de la deuxième quinzaine d'août 2005 dans des zones infectées et non infectées sont trouvés H5 positifs par RT-PCR. En l'absence de données sur la séquence du motif de clivage de l'hémagglutinine, ce résultat peut être diversement interprété. Par contre, les données⁽³⁶⁾ fournies par le laboratoire ARRIAH de Vladimir sont plus alarmantes : elles montrent (i) dans les provinces touchées, une fréquence significativement supérieure de détection de virus influenza dans les zones infectées par rapport aux zones non infectées, avec une plus grande fréquence de détection dans la région d'Omsk et la mise en évidence très systématique de virus H5N1 lorsque l'analyse est poussée plus loin, même si à aucun moment et quelle que soit l'origine des prélèvements il n'est précisé s'il s'agit de virus FP ou LP ; (ii) dans la république de Kalmykia, la mise en évidence de virus H5N1 dans 4/4 des prélèvements exploités jusqu'à l'étape du sous-typage⁽³⁷⁾.

Ces données, bien qu'incomplètes, en particulier en ce qui concerne l'identification précise des espèces d'oiseaux, suggèrent fortement que des oiseaux sauvages, même apparemment sains, pourraient être porteurs de virus influenza H5N1.

2.2.3.4. Mammifères

Le virus H5N1 HP est isolé chez trois civettes palmistes d'Owston (Owston palm-civet, *Chrotogale owstoni*), petits mammifères carnivores de la famille des viverridés, élevés en captivité et mortes fin juin 2005 au Vietnam (Robertson *et al.* 2006). Il s'agit de la première notification dans cette espèce d'une infection naturelle par un VIA aviaire.

2.2.3.5. Homme

Des cas sont confirmés au Cambodge en janvier 2005 et en Indonésie début juillet 2005.

2.2.3.6. Caractéristiques des virus

Chez les oiseaux sauvages du lac Qinghai sont présents quatre nouveaux génotypes, dénommés par les auteurs des études chinoises A, B, C et D. Le séquençage de ces virus montre que ce sont des recombinants. Ce nouveau génotype C possède cinq sur huit des gènes (M, PA, PB1, PB2 et NS) fortement apparentés aux mêmes gènes

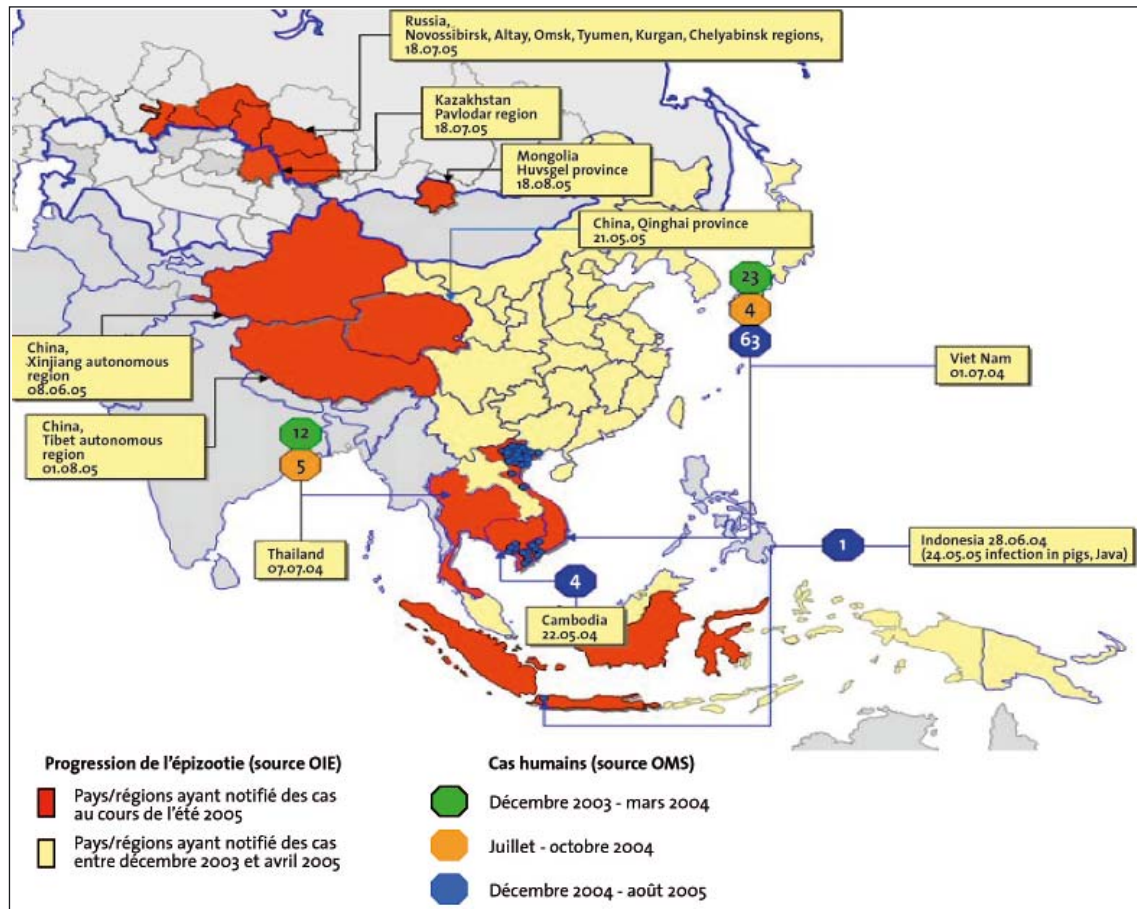
(36) Établies essentiellement à partir de prélèvements d'oiseaux tirés pendant la seconde quinzaine d'août 2005, et pour une part bien moindre à partir d'oiseaux sauvages trouvés morts entre fin juillet et début septembre 2005, dans des zones infectées et non infectées des six régions administratives touchées ; s'y ajoutent les premiers résultats portant sur des prélèvements provenant d'oiseaux sauvages capturés en république de Kalmykia, en zone considérée comme non infectée.

(37) Même si, là encore, les précisions concernant les caractéristiques HP ou FP du site de l'HA sont absentes.

d'un isolat provenant d'un faucon pèlerin trouvé à Hong-Kong (cf. paragraphe 2.2.1.2), un gène sur huit apparenté à un isolat H5N1 de 2004 provenant de poulets japonais et deux gènes sur huit (HA et NA) apparentés à ceux d'un isolat H5N1 chinois de 2003 (Chen 2006). Au vu des analyses de génotypage qui ont ensuite pu être réalisées, c'est le « nouveau génotype C »⁽³⁸⁾ présent chez les oiseaux sauvages du lac Qinghai qui s'est propagé vers l'ouest au deuxième semestre 2005, donnant naissance à la lignée dite de Qinghai⁽³⁹⁾ (« Qinghai-like ») de virus influenza H5N1 HP.

Le génotypage de sept souches isolées chez des volailles en Russie en 2005 et en 2006 a montré qu'elles appartenaient toutes à la lignée de Qinghai (Lipatov *et al.* 2007).

Figure 8: Situation de l'influenza aviaire en Asie en août 2005 (source: OMS/OIE, d'après Morris et Jackson 2006)



(38) Ainsi qualifié pour éviter toute confusion avec les génotypes antérieurement décrits, avec lesquels il n'existe pas de similarité.

(39) Ces virus appartiennent au clade 2.2.

2.2.4. Octobre 2005 - avril 2006 : introduction du virus influenza H5N1 hautement pathogène en Europe de l'Ouest, au Moyen-Orient et en Afrique

Après le tournant que représente la propagation du virus H5N1 HP à la Russie (Sibérie), l'épizootie s'étend à travers l'Europe centrale au Moyen-Orient, à l'Europe de l'Ouest et à l'Afrique. Il est important de préciser que les dates des cas d'infection dans l'avifaune sauvage qui figurent dans les paragraphes suivants sont issues des sources officielles : elles indiquent donc la date à laquelle le virus a été isolé, la découverte du cadavre d'oiseau pouvant avoir été faite plus ou moins longtemps après la mort.

2.2.4.1. Europe centrale et Moyen-Orient

Volailles

En octobre 2005, des foyers domestiques apparaissent en **Turquie** puis en **Roumanie** et, en décembre 2005, en **Ukraine**, mais les autorités reconnaîtront ultérieurement que ces derniers ont été déclarés près de deux mois après l'introduction du virus.

En février 2006, l'épizootie se propage dans des élevages et des basses-cours en **Azerbaïdjan** et en **Irak**.

En mars 2006, elle atteint l'Afghanistan, puis les Balkans (**Albanie, Serbie-Montenegro**) et le Caucase (**Georgie**). Au Proche-Orient, **Israël** et la **Jordanie** déclarent à leur tour des foyers domestiques.

Oiseaux captifs

En octobre 2005, une mortalité apparaît chez des oiseaux de volière présents dans une station de quarantaine du Royaume-Uni (Essex) et une souche de virus H5N1 HP est isolée chez des Léiothrix⁽⁴⁰⁾ (mesia, espèce non précisée), officiellement importés de Taiwan. Cette souche est proche d'un isolat provenant de canards sauvages de Chine continentale ; l'enquête épidémiologique montrera que les oiseaux provenaient en fait de la République Populaire de Chine et non de Taiwan (Alexander 2007).

Oiseaux sauvages

En octobre 2005, le virus H5N1 HP est détecté chez des oiseaux sauvages aquatiques (cygnes surtout, héron) trouvés morts en Roumanie et en Croatie. En novembre 2005, ce sont des cygnes tuberculés (également appelés cygnes muets : mute swan, *Cygnus olor*) trouvés morts dans la région d'Astrakhan (sud de la Russie occidentale) et, au Koweït, un flamant, qui présentent une réponse positive lors de recherche du virus.

En février 2006, le virus provoque l'apparition de mortalité dans des populations de cygnes sauvages en Azerbaïdjan, en Iran et en Turquie. En mars, en Afghanistan, un corbeau est contaminé à proximité d'un élevage infecté et le virus est isolé sur des cygnes tuberculés trouvés morts en **Croatie**, en **Bulgarie** et en **Hongrie**.

Homme

Début janvier 2006, trois cas humains sont confirmés en Turquie et mi-janvier un premier décès humain est annoncé au Kurdistan d'**Irak**. Tous ces cas sont liés à une exposition à des volailles malades. En Irak, un éleveur de pigeons décède début février ; deux pigeons lui appartenant présentent, d'après une dépêche de l'Agence France Presse du 9 février, « une sérologie positive au H5N1 HP ». À ce jour, aucune publication scientifique n'est venue confirmer cette information, qui est particulièrement étonnante puisque la sérologie ne permet pas de caractériser la pathogénicité de la souche.

L'OIE confirmera seulement la détection d'un sous-type H5 de VIA chez des pigeons domestiques.

Début avril 2006, huit cas humains, dont cinq décès (répartis en deux foyers et remontant à février-mars 2006), sont confirmés en **Azerbaïdjan**. Selon l'OMS, il s'agirait des premiers cas de contamination humaine à partir d'oiseaux sauvages (des cygnes). La voie d'exposition la plus probable est le contact rapproché lors de la plumaison de cygnes sauvages infectés tués à la chasse ou trouvés morts. Le recueil des données pour l'enquête épidémiologique s'avère long et difficile, car la chasse et le commerce des oiseaux sauvages et des produits qui en sont issus (plumes) sont illégaux (Brown 2006a).

Caractéristiques des virus

Les souches isolées en Azerbaïdjan chez trois personnes sont phylogénétiquement proches de celles isolées chez des cygnes trouvés morts en Azerbaïdjan, en Italie et en Iran en février 2006 et chez des personnes contaminées en janvier 2006 en Turquie et Irak et en février 2006 en Égypte. Toutes ces souches appartiennent à la lignée de Qinghai (Gilsdorf *et al.* 2006).

(40) Petits Passéiformes colorés, fréquents dans le commerce et parfois appelés « rossignols du Japon ».

2.2.4.2. Europe de l'Ouest

Ensemble de l'Europe de l'Ouest

Oiseaux sauvages

En février 2006, des cas d'infection dans l'avifaune sauvage, concernant des oiseaux aquatiques, principalement des cygnes tuberculés, sont notifiés par **la Grèce, l'Italie, la Slovénie** puis **l'Autriche et l'Allemagne**. En **France**, le 17 février, ce sont des fuligules milouins (common pochard, *Aythya ferina*) trouvés morts à Joyeux, dans l'Ain, qui se révèlent positifs au virus H5N1 HP d'origine asiatique. **La Suisse, la Slovaquie et la Bosnie-Herzégovine** déclarent à leur tour des cas dans l'avifaune sauvage. Des observations ornithologiques très précises (Jestin 2007) permettront ultérieurement de comprendre l'origine de cette aggravation brutale de la situation : l'arrivée fin janvier 2006 dans le delta d'Evros, au nord de la Grèce (zone de rassemblement majeure de l'avifaune sauvage), d'une population d'environ 13 000 cygnes (essentiellement des cygnes tuberculés) en provenance de la mer Noire a été suivie début février d'une forte mortalité. Cependant, certains individus moins gravement atteints et encore capables de voler, sont probablement à l'origine de la diffusion du virus plus à l'ouest, ou de sa transmission à d'autres espèces comme le fuligule milouin, espèce pour laquelle des mouvements sont connus entre le delta d'Evros et des zones humides françaises (Dombes, Camargue).

En mars 2006, le virus est identifié dans l'avifaune sauvage en **Suède**, au **Danemark** et en **Pologne**.

Le 29 mars 2006, un cygne sauvage (*Cygnus cygnus*) est trouvé mort au Royaume-Uni (côte est de l'Écosse) et la présence du virus est confirmée le 6 avril. La mort de l'oiseau remontant à plusieurs jours, il est d'abord identifié comme un cygne tuberculé, sédentaire, mais son empreinte génétique prouve ensuite qu'il s'agit en fait d'un cygne chanteur, espèce sauvage et migratrice, probablement en migration de la mer Baltique vers l'Islande.

À partir de mi-avril 2006, le nombre d'oiseaux sauvages trouvés morts dans l'Union européenne présentant une réponse positive à la recherche du virus H5N1 HP va en diminuant.

La figure 9 présente la localisation géographique des cas d'IA à virus H5N1 HP notifiés dans l'avifaune sauvage de l'Union européenne entre le 1^{er} janvier et le 1^{er} août 2006.

Volailles

Le 24 février 2006, le premier foyer domestique de l'Union européenne est confirmé en **France**, dans un élevage industriel de dindes du département de l'Ain. En mars, en **Suède**, c'est un élevage de gibier d'eau⁽⁴¹⁾ qui est touché ; et en avril un élevage commercial d'**Allemagne** (poulets, oies, dindes) est infecté.

Mammifères

Le 28 février, en Allemagne, un chat domestique (domestic cat, *Felis catus*) trouvé mort sur l'île de Rügen (mer Baltique), se révèle être infecté par le virus H5N1 HP. Début mars, le virus est détecté chez deux autres chats et chez une fouine (stone marten, *Martes foina*) trouvés morts dans la même zone. Ce sont les premières notifications d'une infection naturelle par un VIA aviaire chez ces espèces.

Caractéristiques des virus

Le séquençage ultérieur (Klopfleisch *et al.* 2007 ; Weber *et al.* 2007) de souches isolées chez un cygne sauvage⁽⁴²⁾ et chez un chat domestique⁽⁴³⁾ morts sur l'île de Rügen montrera qu'elles présentent une similarité élevée (pourcentage d'homologie supérieur à 99 %), indicatrice d'un lien épidémiologique direct. La souche isolée chez une dinde⁽⁴⁴⁾ lors de l'apparition d'un foyer domestique en Allemagne (sud de la Saxe) est également phylogénétiquement très proche de ces deux isolats. Par ailleurs, parmi les souches disponibles, l'isolat le plus proche des isolats allemands est celui obtenu au sud de la Russie occidentale (région d'Astrakhan, à proximité de la mer Caspienne) chez un cygne tuberculé (mute swan, *Cygnus olor*)⁽⁴⁵⁾. La souche virale isolée chez le cygne sauvage au Royaume-Uni est phylogénétiquement très proche de celles isolées chez des cygnes de l'île de Rügen en Allemagne et chez une buse variable (common buzzard, *Buteo buteo*) au Danemark.

Le séquençage des isolats de Rügen et d'un isolat italien provenant d'un canard colvert sauvage (mallard, *Anas platyrhynchos*)⁽⁴⁶⁾ montre qu'ils peuvent être distingués phylogénétiquement : ces virus peuvent être dérivés de virus parents proches, mais distincts. Au sein des virus H5N1 HP appartenant à la lignée de Qinghai, nettement distincte des virus isolés en Asie du Sud-Est, une séparation apparaît donc entre les isolats méditerranéens (Italie, Égypte, Turquie) et africains (Nigeria) et les souches isolées à l'intérieur de l'Asie, notamment en Mongolie (Weber *et al.* 2007).

(41) Élevage aux aires clôturées dans lequel se trouvent 500 canards colverts, 150 faisans, 30 pigeons, 10 poules.

(42) A/Cygnus Cygnus/Germany/R65/2006.

(43) A/cat/Germany/R606/2006.

(44) A/Turkey/Germany/2006 (H5N1).

(45) A/Cygnus olor/Astrakhan/Ast05-2-3/2005.

(46) A/Mallard/Italy332/2006.

France

Surveillance de l'influenza aviaire chez les oiseaux sauvages en France

En France, depuis 2000, une surveillance active⁽⁴⁷⁾ des virus influenza est menée dans plusieurs zones de rassemblement d'espèces migratrices (Estuaire de la Loire, Dombes, Camargue...) sur un échantillon d'oiseaux capturés ou tués à la chasse. Ce programme, issu d'une collaboration entre l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS) et le laboratoire national de référence (LNR) pour l'influenza aviaire (Afssa-Ploufragan)⁽⁴⁸⁾ est coordonné depuis 2003 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) (Hars *et al.* 2004 ; Hars *et al.* 2006). Il a été renforcé en 2006 par une augmentation de l'échantillon d'oiseaux testés et par le suivi virologique mensuel, entre juin et décembre 2006, de 300 oiseaux sentinelles (canards colverts) maintenus dans des enclos installés sur des étangs dans cinq départements « à risque » (Ain, Charente-Maritime, Gironde, Landes et Loire-Atlantique)⁽⁴⁹⁾.

Depuis septembre 2005, date à laquelle est apparue la crainte d'une introduction du virus H5N1 HP par des oiseaux migrateurs infectés venant de Sibérie occidentale, la surveillance des virus influenza chez les oiseaux sauvages a été renforcée par un dépistage de virus hautement pathogènes (H5 ou H7) sur les oiseaux morts (surveillance passive), en s'appuyant pour la collecte et l'acheminement des cadavres, leur tri et leur autopsie, sur le réseau national de surveillance de mortalité de la faune sauvage SAGIR en milieu rural et sur les services des collectivités territoriales (pompiers, employés communaux...) et les particuliers en milieu urbain. Le réseau SAGIR a été créé en 1986. Il est animé par l'ONCFS et les Fédérations départementales de chasseurs (FDC), en collaboration avec les laboratoires vétérinaires départementaux et l'Afssa. Pour la partie analytique, un nouveau réseau de laboratoires spécialisés en influenza aviaire a été créé. Il est constitué du LNR de l'Afssa-Ploufragan et des laboratoires agréés pour la détection des virus influenza aviaires, laboratoires formés et pilotés par le LNR depuis fin 2005, au nombre de 6 initialement et de 12 à présent. Dans le cas de l'influenza aviaire, maladie réglementée, la maîtrise d'œuvre de cette surveillance est assurée dans chaque département par la Direction départementale des services vétérinaires (DDSV, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche) et coordonnée au niveau national par la DGAI.

Résultats de la surveillance passive

Entre septembre et décembre 2005, 41 épisodes de mortalité concernant des espèces d'oiseaux très diverses (anatidés, passereaux, colombidés, turdidés...) ont fait l'objet d'une recherche virale qui s'est toujours avérée négative.

En 2006, 3 426 oiseaux morts ont été analysés, dont 734 dans le département de l'Ain (tableau VIII). Le virus H5N1 HP a été détecté pour la première fois le 13 février 2006 sur 3 cadavres de fuligules milouins (*Aythya ferina*) collectés sur l'étang de La Léchère (commune de Joyeux⁽⁵⁰⁾) de la Dombes (Le Gall-Reculé *et al.* 2006 ; Le Gall-Reculé *et al.* 2008). Entre le 13 février et le 18 avril 2006, 42 lots d'oiseaux, dont 41 provenant de l'Ain et un des Bouches-du-Rhône, correspondant à 65 oiseaux morts⁽⁵¹⁾, se sont avérés positifs. Dans le département de l'Ain, sur les 41 pools d'écouvillons (lots) positifs, 39 ont été collectés dans la Dombes et 2 au bord du Lac Léman (90 km de l'épicentre de la Dombes) : un grèbe huppé (1 individu) et un fuligule morillon (1 individu). Les 39 lots positifs de la Dombes concernaient : 32 pools de cygnes, 4 de fuligules milouins, un héron cendré, une buse variable et une oie cendrée. Parmi les 41 lots positifs, 61 % ont été détectés positifs à la fois sur les pools d'écouvillons trachéaux et cloacaux alors que 27 % l'ont été sur les seuls pools d'écouvillons trachéaux et 12 % sur les seuls pools d'écouvillons cloacaux (Baroux *et al.* 2007).

(47) Aucune surveillance passive de l'influenza aviaire n'était mise en œuvre à cette époque, où le portage asymptomatique de virus influenza par les oiseaux sauvages était la règle.

(48) cf. diagnostic de laboratoire, paragraphe 1.2.1.3.

(49) Les canards sentinelles ont été testés deux fois par mois dans la Dombes (Ain).

(50) C'est dans la commune limitrophe de Versailleux qu'a été contaminé, quelques jours plus tard, un élevage de dindes.

(51) Le nombre de lots positifs ne correspond pas au nombre d'oiseaux contenus dans ces lots car dans les trois premières semaines de l'épizootie dans la Dombes, les lots d'écouvillons positifs n'ont pas pu être repris individuellement au laboratoire.

Tableau VIII : Répartition par espèce des cadavres collectés, lots analysés et lots positifs envers le virus influenza H5N1 hautement pathogène, dans l'Ain en 2006, en Dombes et hors Dombes (source: Baroux *et al.*, 2007)

	Nombre de cadavres collectés (nombre analysés)	Nombre de pools analysés (% des cadavres analysés)	Nombre de pools positifs H5N1 HP (% des lots analysés)	Nombre d'oiseaux dans les pools positifs H5N1 HP (% minimum et maximum d'oiseaux positifs H5N1 HP)
En Dombes				
Cygne tuberculé	130 (89)	65 (68 %)	32 (49 %)	54 (36 à 61 %)
Fuligule milouin	13 (13)	11 (100 %)	4 (36 %)	6 (31 à 46 %)
Fuligule morillon	0	0	0	0
Grèbe huppé	2 (2)	2 (100 %)	0	0
Héron cendré	19 (11)	11 (58 %)	1 (9 %)	1 (9 %)
Oie cendrée	3 (3)	3 (100 %)	1	1
Buse variable	40 (16)	16 (40 %)	1 (6 %)	1 (6 %)
Canard colvert	25 (23)	22 (92 %)	0	0
Mouette rieuse	10 (9)	7 (90 %)	0	0
Autres anatidés	19 (12)	8 (63 %)	0	0
Hors Dombes				
Fuligule morillon	1	1	1	1
Grèbe huppé	3 (3)	3 (100 %)	1	1

Résultats de la surveillance active

Entre octobre 2000 et février 2005, les analyses faites sur 1388 oiseaux d'eau capturés avaient permis de confirmer le portage asymptomatique de souches virales faiblement pathogènes (H1, H3, H6, H7, H9) avec des prévalences inférieures à 1 % (Rousset *et al.* 2003 ; Hars et Jestin 2004).

Entre le mois de septembre 2005 et le mois de décembre 2006, 2 850 oiseaux (dont 1920 en 2006) capturés ou tués à la chasse (anatidés, passereaux, laridés, limicoles, colombidés...) ont été testés. Aucun virus H5N1 HP n'a été isolé. Par contre, plusieurs souches virales faiblement pathogènes ont été détectées, dont quatre souches H5, une souche H3 et une souche H7. De même, aucun virus H5N1 HP n'a été isolé sur les canards sentinelles, mais des souches H3 et H5 faiblement pathogènes ont été détectées au mois d'août 2006.

Symptômes et lésions chez les oiseaux sauvages en Dombes

Les premiers oiseaux sauvages trouvés infectés en France étaient trois fuligules milouins, découverts morts sur un étang gelé situé sur la commune de Joyeux, dans l'Ain. Quelques jours plus tard, un autre fuligule milouin⁽⁵²⁾, à partir duquel a été identifié le deuxième cas d'infection dans l'avifaune sauvage, présentait un comportement anormal : cet oiseau effectuait des mouvements permanents de « tourner en rond ». Puis, pendant la flambée épizootique qui a suivi, les observations cliniques ont été faites essentiellement sur des cygnes tuberculés. Certains de ces oiseaux présentaient un comportement d'isolement et des signes nerveux : nage en rond, tremblements du cou et de la tête, port anormal du cou (torticolis) (Baroux *et al.* 2007). Ces troubles nerveux, qui ont également été observés dans l'avifaune sauvage infectée par le virus H5N1 HP en Suède à la même période, s'apparentent aux observations faites antérieurement chez les volailles atteintes d'IA HP et ayant survécu plus de 72 heures⁽⁵³⁾.

(52) Trouvé vivant sur le plan d'eau de Bouvent, à Bourg-en-Bresse.

(53) Mouvements répétés et continus de la tête, opisthotonos, torticolis et incoordination motrice.

Parmi les oiseaux sauvages trouvés excréteurs de virus H5N1 HP, une diarrhée a été notée. À l'autopsie, deux cygnes sur douze ne présentaient aucune lésion macroscopique. Chez les dix autres, étaient présents une pleuro-péritonite congestive et hémorragique, des suffusions hémorragiques cardiaques, un œdème pulmonaire aigu, une pancréatite hémorragique ou nécrosante et des lésions rénales congestives ou hémorragiques. Plus rarement, une hypertrophie splénique a été notée. Selon l'espèce, les lésions les plus fréquemment relevées étaient une pleuro-péritonite (fuligules milouins) ou des lésions cardiaques, pancréatiques, rénales et pulmonaires (cygnes).

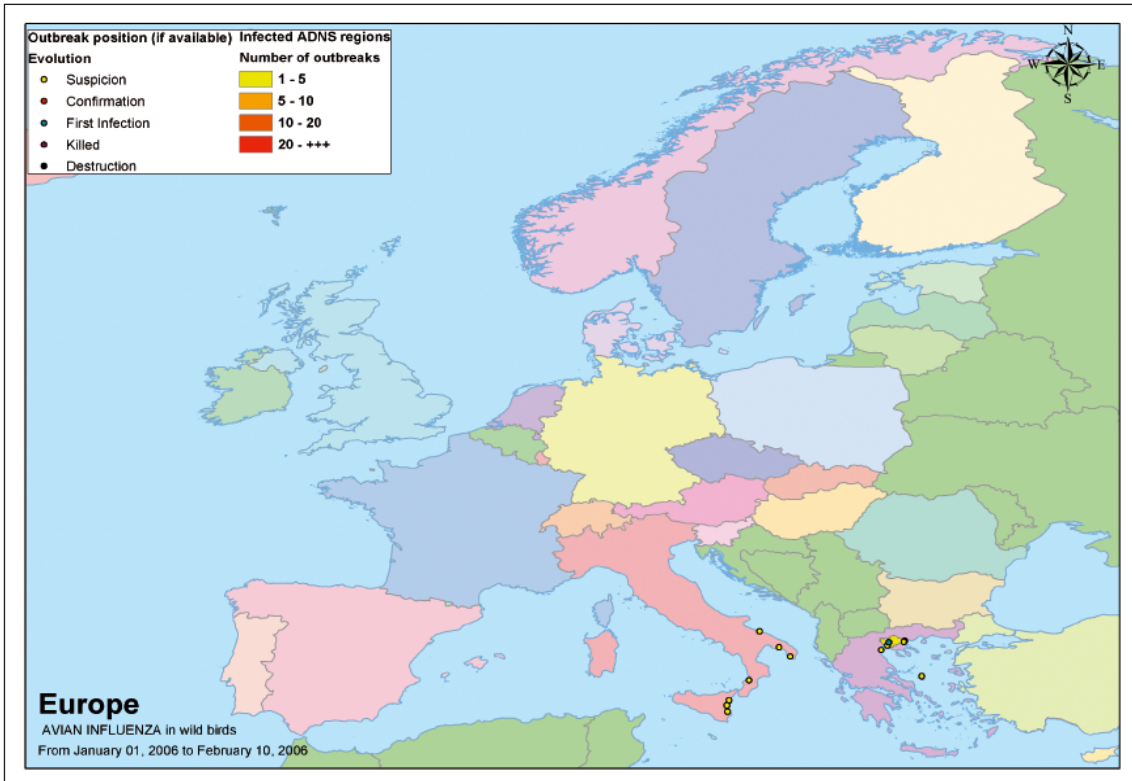
L'histologie effectuée sur l'encéphale de cinq cygnes ayant présenté des symptômes nerveux, mais une réponse négative à la RT-PCR, a montré des lésions périvasculaires d'encéphalite à cellules mononucléées, d'œdème vasculaire avec prolifération endothéliale, une congestion méningée et des lésions dégénératives. Ces oiseaux n'étaient donc plus excréteurs au moment des prélèvements, ce qui peut être rapproché de données expérimentales concernant l'oie (Perkins et Swayne 2002) : les signes nerveux ont été observés après la fin de l'excrétion virale et le réisolement du virus n'a plus été possible 10 jours post-infection, au moment où les signes cliniques étaient les plus marqués.

Données virologiques

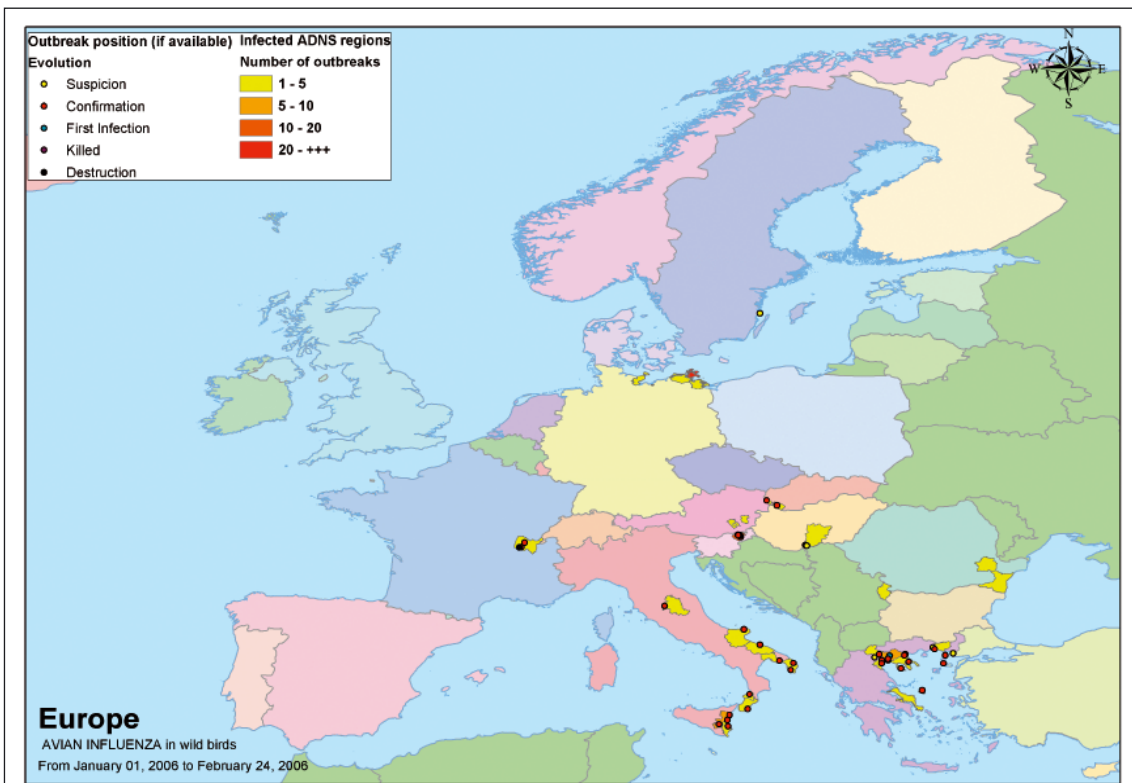
En France, des données d'épidémiologie moléculaire (Le Gall-Reculé *et al.* 2006 ; Le Gall-Reculé *et al.* 2008) montrent l'existence, en 2006, de deux sous-groupes viraux à l'intérieur du clade 2.2.1. En effet, des souches appartenant au premier sous-groupe (« G1 ») ont été isolées le 17 février chez les premiers fuligules milouins et une souche appartenant au deuxième sous-groupe (« G2 ») a été isolée le 23 février dans l'unique foyer domestique, pour lequel une contamination par voie indirecte a été identifiée. Ces deux sous-groupes coexistaient donc dans la Dombes dès le début de l'épizootie. Les virus isolés ultérieurement chez les oiseaux sauvages appartenaient majoritairement au deuxième sous-groupe.

Figure 9: (a, b, c, d) Localisation géographique des cas d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène notifiés entre le 1^{er} janvier et le 2 août 2006 dans l'avifaune sauvage de l'Union européenne (source : europa.eu.int)

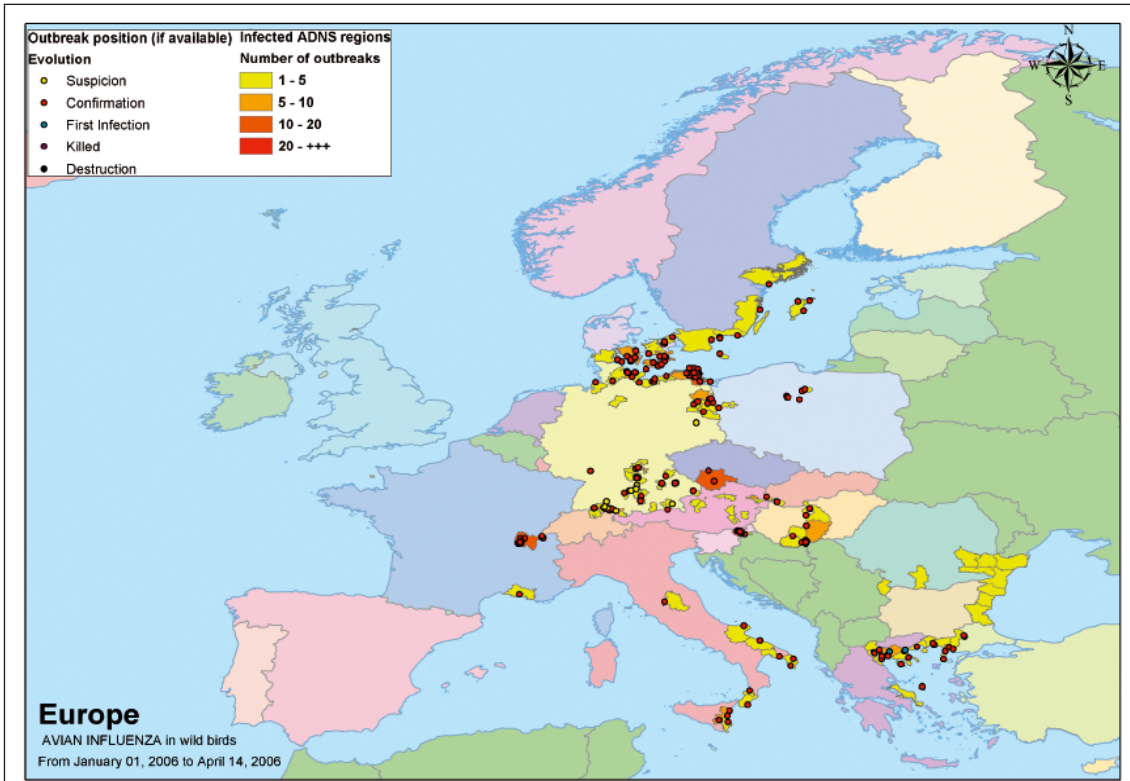
a) situation au 10 février 2006



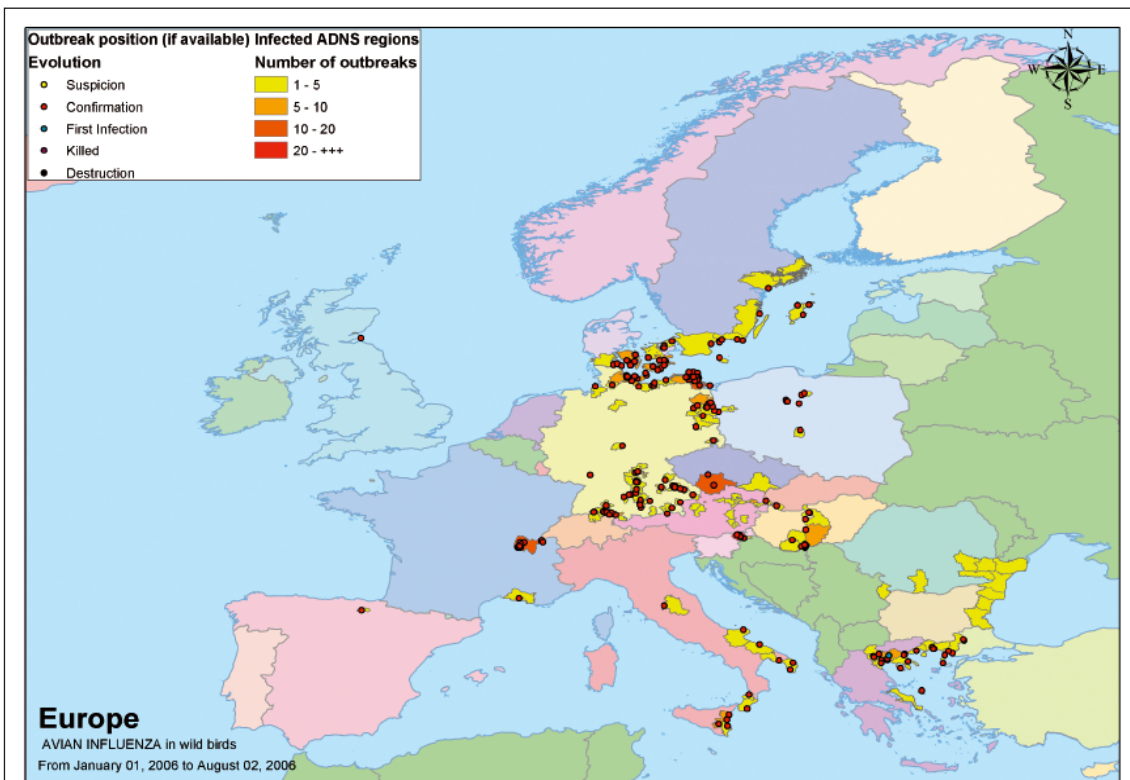
b) situation au 24 février 2006



c) situation au 14 avril 2006



d) situation au 2 août 2006



2.2.4.3. Afrique

Volailles

En février 2006, des foyers domestiques sont notifiés par l'Égypte et le Nigeria. Plusieurs hypothèses peuvent être émises quant à la voie d'introduction du virus au Nigeria; l'une d'elles est l'importation de poussins d'un jour infectés en provenance de Chine.

Le virus se propage ensuite sur le continent africain, où sont touchés **le Niger et le Cameroun** en mars; **le Burkina-Faso, la Côte-d'Ivoire, Djibouti et le Soudan** en avril. Il s'agit presque exclusivement de foyers domestiques.

Oiseaux sauvages

Seuls quelques cas de mortalité dus au virus H5N1 HP sont signalés chez des oiseaux sauvages prédateurs ou charognards, à proximité des foyers domestiques. Les résultats préliminaires⁽⁵⁴⁾ des programmes de surveillance de l'avifaune sauvage mis en œuvre dans plusieurs pays africains (Gaidet 2006; Gaidet *et al.* 2007) montrent l'absence de détection du virus H5N1 HP chez les oiseaux sauvages⁽⁵⁵⁾ en bonne santé apparente présents en Afrique entre janvier et mars 2006 ayant fait l'objet de prélèvements cloacaux uniquement, y compris lorsque ces oiseaux ont été prélevés à proximité de foyers domestiques d'apparition récente (Burkina Faso, Tchad).

Au Burkina Faso, 48 vautours charognards (hooded vulture, *Necrosyrtes monachus*) prélevés entre février et juin 2006 dans le cadre d'un programme de surveillance et présentant des signes de maladie, sont trouvés porteurs de virus H5N1 HP (Ducatez *et al.* 2007). En Côte-d'Ivoire, un rapace dont l'espèce n'a pas été identifiée précisément est également trouvé infecté.

Caractéristiques des virus

Les souches isolées chez des volailles au nord du Nigeria, au Burkina Faso, au Soudan et en Côte-d'Ivoire sont phylogénétiquement très proches; il en est de même, d'une part, pour les souches du sud-est du Nigeria et du Niger et, d'autre part, pour les souches du sud du Nigeria, du Burkina Faso et de Côte-d'Ivoire (Ducatez *et al.* 2006). Toutes proviennent d'un ancêtre commun et sont décrites dans un certain nombre de publications comme clade 2.2. Au Burkina Faso, les souches isolées chez des vautours et chez des poulets de fermes infectées sont phylogénétiquement similaires. Le séquençage des isolats provenant des vautours montre un site de clivage de l'hémagglutinine identique à celui de souches récentes de l'ouest de l'Asie, de Russie et d'Europe (Ducatez *et al.*, 2007).

Homme

L'Égypte annonce en février 2006 un premier décès humain dû au virus influenza H5N1 HP. Fin avril, un jeune enfant⁽⁵⁶⁾ est contaminé à Djibouti, près de la frontière somalienne.

2.2.4.4. Asie

Volailles

En février 2006, des foyers domestiques apparaissent en Inde et au Myanmar.

Oiseaux sauvages

Pas d'information disponible.

Caractéristiques des virus

Les résultats de la surveillance des marchés d'oiseaux vivants en Chine du Sud (Smith *et al.* 2006) montrent qu'une lignée de virus H5N1 HP appartenant au génotype Z y devient prédominante, elle est dénommée « lignée du Fujian » (Fujian-like) et est décrite dans certaines publications comme clade 2.3. Les autres virus appartiennent, pour la plupart, au génotype G et quelques-uns au génotype X.

(54) 5 288 échantillons (écouvillonnages cloacaux) ont été collectés dans 14 pays de mi-janvier à mi-mars 2006, dans le cadre de programmes de coopération technique (TCP) menés conjointement, sous l'égide de la FAO, par le CIRAD et l'ONG Wetlands, en coopération avec l'ONCFS et les services vétérinaires locaux; des échantillons ont été analysés par le laboratoire OIE de référence de Padoue.

(55) Choix des espèces lié à des critères épidémiologiques et tenant compte de leur caractère migratoire: canards d'Afrique (30 %), canards européens (28 %), limicoles européens (16 %), mouettes, goélands et sternes.

(56) Cas non mortel.

2.2.5. Mai à décembre 2006 : accalmie en Europe de l'Ouest, foyers en Roumanie et Hongrie et nouvelle flambée en Asie

La fin du printemps, l'été et l'automne 2006 sont une période de répit en Europe de l'Ouest.

En Europe de l'Est, des foyers réapparaissent en Hongrie et en Roumanie.

La situation en Afrique semble également préoccupante, bien que peu d'informations soient disponibles. De nouvelles flambées d'IA HP à H5N1 touchent des pays d'Asie du Sud-Est.

2.2.5.1. Europe

Volailles

Une flambée d'IA HP à virus H5N1 frappe la Roumanie (130 foyers domestiques entre début mai et début juin) et début juin des foyers domestiques apparaissent en Hongrie, touchant une trentaine d'élevages de canards et d'oies de plein air à proximité de la zone où des cas avaient été confirmés dans l'avifaune sauvage, près de deux mois auparavant. Dans plusieurs élevages, l'infection est inapparente chez le canard. Fin mai, **le Danemark** déclare un foyer dans une basse-cour⁽⁵⁷⁾.

Autres oiseaux captifs

Le 4 août, en **Allemagne**, le virus H5N1 HP est isolé chez un jeune cygne noir (black swan, *Cygnus atratus*) mort au zoo de Dresde (situé au sud-est du pays, au bord de la rivière Elbe). Les analyses effectuées par la suite sur les parents de ce cygne juvénile et sur les autres oiseaux du zoo ne permettent pas de mettre en évidence la circulation du virus.

Au plan réglementaire, ce cas est comptabilisé comme une volaille (foyer domestique).

Oiseaux sauvages

Les derniers cas d'infection dans l'avifaune sauvage sont notifiés fin mai par la République Tchèque et le Danemark.

Le 7 juillet, **l'Espagne** notifie un cas dans l'avifaune sauvage: un grèbe huppé (great crested grebe, *Podiceps cristatus*) probablement sédentaire, trouvé mort au Pays Basque espagnol. Mais la présence de virus H5N1 HP d'origine asiatique ne sera pas confirmée par le laboratoire communautaire de référence de Weybridge, bien que l'OIE ait validé ce cas isolé.

(57) 51 poulets, 41 canards, 5 oies, 3 pintades, 2 paons.

Bilan des cas et des foyers d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène notifiés dans l'Union européenne et en France, entre octobre 2005 et décembre 2006

Union européenne

Les résultats des programmes de surveillance active des oiseaux sauvages dans l'Union européenne (Brown 2006b), mis en place en octobre 2005 lors de l'apparition de foyers d'influenza aviaire hautement pathogène (IA HP) à virus H5N1 en Turquie et portant sur près de 45 000 oiseaux sauvages en bonne santé apparente testés entre octobre 2005 et janvier 2006, n'ont pas permis de détecter le virus H5N1 HP chez des oiseaux sauvages vivants : seuls des sous-types H5 faiblement pathogènes (principalement des N2 et N3, mais aussi N1 en Italie) ont pu être détectés par la surveillance active dans l'avifaune sauvage européenne.

Dans l'Union européenne, le virus H5N1 HP n'a donc été isolé que chez des oiseaux sauvages trouvés morts à la suite de l'instauration, début 2006, de programmes de surveillance de la mortalité dans l'avifaune sauvage (surveillance passive). Entre le 1^{er} février et le 7 juillet 2006, cette surveillance passive a permis d'identifier des cas dans l'avifaune sauvage de 14 États membres, dont la grande majorité (12 sur 14) au mois de février 2006 (figures 10 et 11) ; 472 cas ont été confirmés dans l'avifaune sauvage, impliquant 748 oiseaux dont 83,3 % appartenant à la famille des anatidés⁽⁵⁸⁾ (ordre des Ansériformes), les autres appartenant aux ordres des Ciconiiformes (hérons), des Podicipédiformes (grèbes), des Falconiformes (buses et faucons) et des Passériformes (pies).

Des foyers domestiques d'IA HP à virus H5N1 sont apparus dans cinq États membres (l'Allemagne, le Danemark, la France, la Hongrie et la Suède) à proximité de zones où des cas avaient préalablement été détectés dans l'avifaune sauvage. Les espèces domestiques atteintes sont des dindes (élevage commercial en France et en Allemagne), des poulets et des oies (Allemagne, Danemark, Hongrie), des canards et des oies de plein air (Hongrie) et des canards élevés pour le repeuplement du gibier (Suède). Au total, 34 foyers sont notifiés par le système ADNS dans les 25 États membres de l'Union européenne, auxquels il faut ajouter, pour l'Union européenne à 27 États membres, 130 foyers en Roumanie (entrée dans l'Union européenne le 1^{er} janvier 2007) (tableau XI).

France

En France, 42 cas groupés d'infection par le virus H5N1 HP ont été confirmés dans l'avifaune sauvage, dont 41 dans le département de l'Ain (deux dans le pays de Gex et les 39 autres dans la Dombes) et un dans le département des Bouches-du-Rhône.

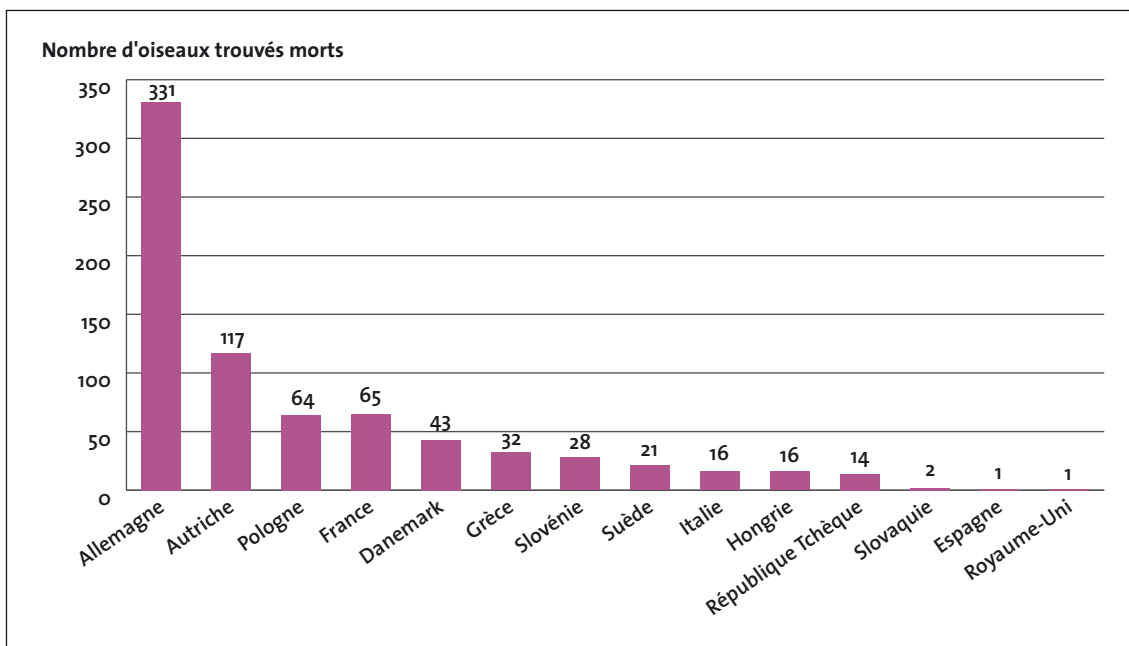
Le foyer domestique de l'Ain (dindes) est resté unique.

La figure 10 présente la répartition, par État membre, des oiseaux sauvages morts dans l'Union européenne trouvés porteurs de virus H5N1 HP entre le 1^{er} février et le 7 juillet 2006. Ces chiffres représentent le nombre total d'oiseaux trouvés morts : ainsi pour la France, les 63 oiseaux correspondent à 42 « cas groupés »⁽⁵⁹⁾ recensés. Les zones les plus touchées ont été les rivages de la mer Baltique (Allemagne, Danemark, Pologne, Suède), le bassin du Danube (Autriche, Allemagne, Hongrie, Slovaquie) et, dans une moindre mesure, les pays du pourtour méditerranéen (France, Grèce, Slovénie, Italie).

(58) Dont cygnes 62,8 %, canards 16,3 %, oies 4,5 %.

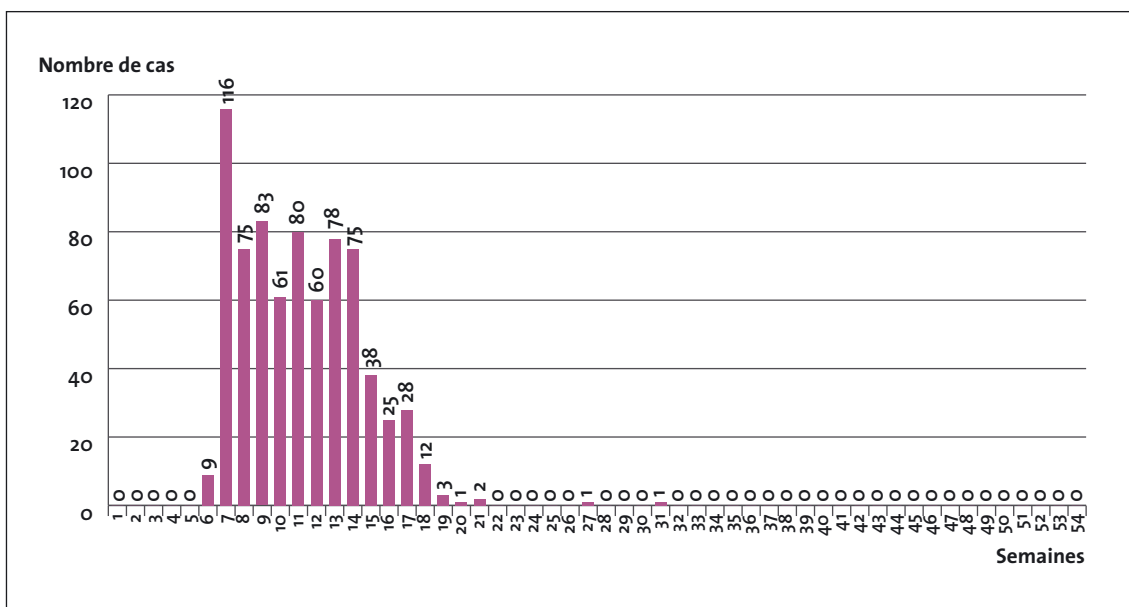
(59) On entend par « cas groupé » un lot d'oiseaux, collectés le même jour, au même lieu, ayant fourni une réponse positive.

Figure 10 : Nombre d'oiseaux sauvages trouvés morts par État membre entre le 1^{er} février et le 7 juillet 2006 et chez lesquels le virus influenza H5N1 hautement pathogène a été détecté (source France : DGAI, source autres pays : ADNS)



La figure 11 présente, pour l'ensemble des États membres, le nombre de cas notifiés par semaine au cours de l'année 2006. L'épisode a duré de début février à début juillet, avec une nette diminution du nombre de cas dès mi-avril 2006.

Figure 11 : Nombre de cas d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène notifiés par semaine en 2006 dans l'avifaune sauvage des États membres (source : ADNS)



2.2.5.2. Russie et Moyen-Orient

Volailles

En Russie, pendant le courant de l'été 2006, des foyers domestiques sont détectés dans des basses-cours de quatre provinces de Sibérie occidentale. En décembre 2006, en Iran, les autorités sanitaires procèdent à des abattages en différents points du pays mais l'existence de foyers d'IA HP à virus H5N1 n'est pas prouvée.

Oiseaux sauvages

En Sibérie occidentale, des cas sont signalés début juillet dans l'avifaune sauvage, autour de 14 lacs de la région administrative d'Omsk.

2.2.5.3. Afrique

Volailles

L'Égypte déclare des foyers domestiques jusqu'à fin juin; fin août-début septembre, d'autres foyers apparaissent dans des basses-cours de quatre provinces du pays. La majorité des volailles des élevages commerciaux de ce pays sont vaccinées, mais seulement 20 % des volailles de basse-cour détenues par des particuliers le sont. Au **Nigeria**, fin août, des flambées d'IA à H5N1 HP sont signalées dans des fermes avicoles du sud du pays. Fin juillet, le foyer apparu en avril en **Côte-d'Ivoire** semble circonscrit après une vaccination en anneau et une campagne d'information. Mais d'autres foyers sont signalés dans ce pays, sans que des données précises soient disponibles, au mois d'août. Des foyers sont également signalés au **Soudan** en septembre.

Homme

Début octobre, l'Égypte déclare un nouveau cas humain (le premier depuis mai 2006), lié à une contamination par des canards de basse-cour. D'autres cas chez des personnes sont confirmés en novembre; tous sont liés à une exposition à des volailles malades.

2.2.5.4. Asie

Volailles

Bien que la situation épidémiologique se soit améliorée dans les pays d'Asie du Sud-Est ayant mis en place des mesures de contrôle (Cambodge, Thaïlande, Vietnam), des foyers y réapparaissent; dans les pays où l'application de ces mesures est beaucoup moins suivie (Indonésie, Laos) l'épizootie flambe de nouveau.

Après avoir été considérée pendant huit mois comme indemne d'IA HP, **la Thaïlande** déclare un premier foyer domestique mi-juillet (province de Phichit) et un second début août dans le nord-est du pays (province de Nakhon Phanom), près de la frontière avec le Laos. **Le Laos** déclare un foyer fin juillet dans une région proche de la frontière thaïlandaise. Le premier foyer thaïlandais est dû à la souche de H5N1 HP responsable des foyers de 2003-2004 dans le pays. Le virus a pu être maintenu à bas bruit dans un réservoir constitué par des espèces diverses: oiseaux aquatiques, volailles de village, voire coqs de combat. La valeur de ces derniers conduit leurs propriétaires à dissimuler la maladie pour éviter l'abattage et les soins dont ils bénéficient peuvent permettre à certains oiseaux de guérir; ces hypothèses sont confortées fin septembre par l'annonce du décès d'un éleveur de coqs de combat ayant soigné ses oiseaux malades. L'apparition du deuxième foyer thaïlandais peut être due à un commerce illégal d'œufs en provenance du Laos. Par ailleurs, la vaccination illégale de volailles en Thaïlande (poules pondeuses et canards de plein air) pourrait avoir réduit l'efficacité de la surveillance et donc celle des mesures sanitaires de contrôle de la maladie.

Début août, **le Cambodge** déclare un foyer dans un élevage de canards et un deuxième foyer début septembre dans un élevage de canards de plein air. La revente frauduleuse des canards ayant survécu au premier épisode pourrait avoir provoqué l'apparition du second.

Fin novembre, **la Corée du Sud** déclare un nouveau foyer dans un élevage industriel de poulets, suivi de plusieurs autres courant décembre. En **Indonésie**, la maladie animale est sans doute sous-déclarée en raison du manque de financement permettant d'allouer une compensation lors d'abattage des volailles.

Au **Vietnam**, les mesures de contrôle de la maladie animale (abattage avec compensation financière, vaccination, campagne d'information, interdiction de l'élevage des volailles villageoises et des marchés d'oiseaux vivants, lutte contre le commerce illégal) ont permis une amélioration de la situation, avec pour résultat la diminution notable du nombre de foyers chez les volailles et, surtout, l'absence de nouveau cas de contamination humaine⁽⁶⁰⁾. Cependant, en décembre 2006, ce pays notifie des foyers apparus au début du mois dans des élevages de canards non vaccinés du delta du Mékong.

(60) Au total, 93 cas ont été déclarés dans ce pays entre décembre 2003 et décembre 2005, et 43 personnes sont décédées.

Oiseaux sauvages

Au Vietnam, une mortalité est constatée dans des populations de canards sauvages et de cigognes.

Caractéristiques des virus

En Thaïlande (Chutinimitkul *et al.* 2007), deux souches distinctes de virus H5N1 HP sont responsables des foyers de l'été 2006 : la souche du foyer de Phichit est très proche des souches ayant circulé dans le pays en 2004-2005 (génotype Z), mais la souche de Nakhon Phanom appartient au génotype V et est proche de souches isolées en Chine du Sud-Est⁽⁶¹⁾ et au Laos.

Homme

C'est en **Indonésie** que, de façon flagrante, l'apparition de cas humains révèle la persistance de la maladie animale⁽⁶²⁾. La majorité de ces cas a été précédée de morbidité et/ou de mortalité chez les volailles détenues par les personnes contaminées par le virus H5N1 HP, ou d'une visite de ces personnes à un marché de volailles vivantes. En mai 2006, huit personnes d'une même famille sont contaminées sur l'île de Sumatra et six décèdent. En l'absence d'autres données, l'enquête épidémiologique montrera la contamination initiale d'une personne sur un marché de volailles vivantes, suivie de la transmission probable du virus à six personnes ayant partagé la chambre de la malade ; enfin, une seconde contamination interhumaine serait à l'origine du dernier cas. Tous les malades étaient des parents proches et la transmission du virus ne s'est pas poursuivie.

En **Thaïlande**, deux décès sont associés aux foyers apparus à l'été 2006.

2.2.6. Janvier - mai 2007 : enzootie en Afrique et en Asie ; résurgence ou réintroduction en Europe centrale et au Moyen-Orient ; absence de détection du virus H5N1 hautement pathogène dans l'avifaune sauvage européenne

Il est important de préciser au préalable que, la détection des foyers d'IA HP à virus H5N1 étant en 2007 bien meilleure que lors des trois années précédentes, l'augmentation du nombre de notifications ne correspond pas forcément à une aggravation globale de la situation. En effet, de grands progrès ont été effectués en trois ans et la détection de la maladie animale, ainsi que la mise en œuvre des mesures de contrôle, ont été notablement améliorées (Domenech *et al.* 2007). En outre, avec le recul, il est maintenant possible d'estimer l'efficacité des systèmes de surveillance de la maladie (surveillance active et surveillance passive).

En Europe centrale et au Moyen-Orient, de nouveaux foyers domestiques (concernant des volailles et d'autres oiseaux captifs) apparaissent dans des pays qui avaient déjà été touchés au cours de l'hiver 2005-2006 ou du printemps 2006, sans qu'il soit possible de connaître l'origine précise de cette résurgence ou réapparition. Des conditions climatiques très différentes de celles du début de l'année 2006 (absence de vague de froid de longue durée) n'entraînent pas de mouvements non migratoires d'oiseaux sauvages de la région mer Noire/mer Caspienne vers l'Europe de l'Ouest et aucun nouveau cas d'infection chez des oiseaux sauvages n'est détecté par les programmes de surveillance mis en place dans l'Union européenne. Dans deux pays d'Afrique (Égypte et Nigeria) la maladie est devenue enzootique et de nouvelles contaminations humaines se produisent, toujours dans des conditions d'hygiène très médiocres. En Asie du Sud-Est, plusieurs pays déclarent de nouveaux foyers domestiques et quelques oiseaux sauvages infectés sont trouvés morts, notamment à Hong-Kong où la surveillance de la mortalité des oiseaux sauvages permet cette détection. En Chine et en Indonésie, puis au Laos, de nouveaux cas humains sont déclarés.

2.2.6.1. Europe de l'Ouest

Volailles

Fin janvier 2007, la Hongrie notifie un nouveau foyer chez des oies d'élevage dans la même zone (moins de 40 km de distance) où des foyers domestiques avaient été déclarés en juin 2006 et à une centaine de kilomètres des cas apparus dans l'avifaune sauvage aquatique en février 2006⁽⁶³⁾. Un second foyer est ensuite détecté dans un élevage d'oies situé à 9 km du premier. Ces deux foyers semblent avoir été précédés d'un foyer non détecté dans un élevage de dindes (volailles abattues au stade préclinique et dont les viandes ont été acheminées au Royaume-Uni pour y être transformées). Le virus a pu persister dans un réservoir sauvage (le delta du Danube constitue un habitat propice à l'avifaune aquatique sauvage) ou être réintroduit en provenance de Sibérie occidentale.

(61) Provinces de Zhejiang, Shantou, Hunan, Fujian et Guanxi.

(62) Entre le 1^{er} janvier 2005 et le 29 novembre 2006, 74 cas ont été officiellement déclarés chez des personnes, parmi lesquelles 57 sont décédées.

(63) Cf. Avis de l'Afssa 2007-SA-0031 du 31 janvier 2007.

Le 3 février 2007, un foyer est confirmé dans un élevage industriel de dindes du **Royaume-Uni**⁽⁶⁴⁾. Il est maintenant acquis que l'introduction du virus H5N1 HP dans cet élevage a eu lieu à la faveur d'échanges commerciaux de produits issus de volailles entre la Hongrie et le Royaume-Uni et que les oiseaux sauvages n'ont pas joué de rôle épidémiologique. Ce sont des failles dans la biosécurité d'un bâtiment d'élevage qui ont permis la contamination de dindes élevées en claustration.

Oiseaux sauvages

Dans l'Union européenne (et notamment en France), le virus H5N1 HP n'est plus détecté par les programmes de surveillance de l'avifaune sauvage mis en place par les États membres. Il manque néanmoins une cohérence globale dans l'effort de surveillance au niveau européen.

Caractéristiques des virus

La souche de H5N1 HP isolée en Hongrie est très proche du virus isolé en 2006 en Europe centrale; la souche isolée au Royaume-Uni est identique (pourcentage d'homologie entre 99,97 et 99,98 %) à la souche hongroise, ce qui indique un lien épidémiologique direct.

2.2.6.1. Russie et Moyen-Orient

Volailles

En janvier 2007, le virus est détecté en **Russie**, chez des volailles de basse-cour⁽⁶⁵⁾ de la région de Krasnodar, proche de la mer Noire. Au **Pakistan**, des foyers domestiques sont identifiés début février (basse-cour, oiseaux d'ornement⁽⁶⁶⁾ et élevage de poules), puis dans un zoo⁽⁶⁷⁾ d'Islamabad fin février. De nouveaux foyers sont confirmés en mai. En **Turquie**, des volailles de basse-cour sont trouvées infectées dans une dizaine de villages de la zone où des foyers domestiques et des cas chez des personnes avaient été confirmés un an auparavant. En **Afghanistan**, ce sont des poulets et des dindes d'élevage qui sont trouvés positifs dans l'est du pays.

Mi-février 2007, en Russie, des foyers ayant probablement pour origine commune le marché aux oiseaux de la capitale russe sont détectés dans des élevages familiaux de sept districts de la région de Moscou. Dans le sud du pays, les autorités russes invoquent le rôle des oiseaux sauvages migrateurs pour expliquer l'apparition de nouveaux foyers domestiques dans une région autonome (Adygeya) enclavée dans le territoire de Krasnodar et, à la suite de l'apparition de mortalité dans des populations de canards sauvages, procèdent à des abattages d'oiseaux sauvages dans un port (Anapa) de la mer Noire. En avril, des foyers domestiques sont identifiés au **Koweït**.

Oiseaux sauvages

La cause exacte de la mortalité apparue dans des populations de canards sauvages des rivages de la mer Noire n'est pas déterminée.

Au Koweït en mars 2007, une mortalité apparaît chez des faucons sacrés captifs et le virus est détecté chez l'un d'entre eux. Ces oiseaux sont le plus souvent capturés en Asie centrale et font l'objet d'un commerce illégal. En mars 2007, quelques corbeaux trouvés morts au Pakistan (Islamabad) présentent aussi une réponse positive lors de recherche du virus.

Caractéristiques des virus

Le virus isolé en Russie en février 2007 appartient à la lignée dite de Qinghai (clade 2.2.1). Une très grande homologie (plus de 99 %) existe, pour le gène de l'hémagglutinine et pour celui de la neuraminidase, avec les souches isolées en février 2006 chez un cygne en Iran et chez l'espèce poule en Azerbaïdjan. Une homologie un peu plus faible est notée avec des isolats obtenus pendant l'hiver 2006-2007 chez des volailles de la région de Krasnodar (sud de la Russie, à proximité de la mer Noire), ainsi qu'en février 2006 chez des volailles en Afghanistan et chez un cygne tuberculé en Italie. L'ensemble des souches isolées chez les volailles en Russie en 2005 et 2006 appartiennent à la lignée de Qinghai, mais leur distribution phylogénétique suggère que des réassortiments ont eu lieu (Lipatov *et al.* 2007).

(64) Cf. Avis de l'Afssa 2007-SA-0041 du 5 février 2007.

(65) Poulets, canards, oies et dindons.

(66) Paons, perruches, faisans et pigeons.

(67) Paons, canards et oies.

2.2.6.3. Afrique

Volailles

L'IA HP à virus H5N1 semble s'installer à l'état enzootique au Nigeria, mais peu d'informations sont disponibles. L'Égypte déclare des foyers domestiques en plusieurs points de son territoire. Fin avril 2007, le Ghana notifie un premier foyer en élevage, d'autres foyers sont identifiés en mai.

Oiseaux sauvages

Les résultats préliminaires de la surveillance active effectuée en Afrique⁽⁶⁸⁾ montrent l'absence de détection du virus H5N1 HP dans les populations testées de décembre 2006 à mars 2007⁽⁶⁹⁾.

Homme

En **Égypte**, apparaissent de nouveaux cas et des décès chez des personnes, dont la grande majorité est liée à des contacts avec des oiseaux de basse-cour. Le 31 janvier 2007, un premier cas humain mortel est confirmé par l'OMS au **Nigeria**.

Caractéristiques des virus

La souche isolée au Ghana est très similaire (pourcentages d'homologie voisins de 99 %) aux autres souches d'Afrique sub-saharienne (Côte-d'Ivoire, Burkina Faso, Soudan et Nigeria), ce qui tend à indiquer qu'il n'y a pas eu de nouvelle introduction dans cette région.

Des réassortiments ont pu avoir lieu entre les différentes sous-lignées présentes à l'intérieur du continent africain. Ainsi, une souche isolée chez le poulet au Nigeria en 2006⁽⁷⁰⁾ pourrait être le résultat d'un réassortiment entre plusieurs souches présentes dans cette région (Salzberg *et al.* 2007).

2.2.6.4. Asie

Volailles

En janvier 2007, sept provinces du Vietnam sont touchées. Il semble que des canards non vaccinés aient été transportés d'une province à l'autre. L'élevage clandestin de volailles (donc non vaccinées) est important pendant cette période précédant la célébration du Têt, fête la plus importante de l'année au Vietnam dont la date coïncide avec celle du Nouvel An chinois. En janvier 2007, au **Japon**, des foyers apparaissent dans plusieurs élevages industriels; les autorités sanitaires évoquent le rôle des rongeurs dans la propagation du virus d'un élevage à l'autre. **La Thaïlande** déclare un foyer (canards) et **la Corée du Sud** de nouveaux foyers en élevage industriel; les autorités coréennes invoquent le rôle des oies sauvages pour expliquer la dissémination de la maladie malgré les mesures de contrôle mises en place.

En février 2007, le Laos déclare de nouveaux foyers (canards d'élevage et de basse-cour) et le Vietnam déclare un nouveau foyer au nord-ouest, dans une province où une importante contrebande de volailles a lieu avec la Chine voisine.

En mars 2007, la maladie réapparaît dans des élevages du **Myanmar** et **le Bangladesh** déclare un premier foyer domestique d'IA HP à virus H5N1. En mai, des foyers sont identifiés au **Bangladesh** et un foyer domestique est identifié dans un élevage de canards, de la province de Hunan, au centre de **la Chine**.

Oiseaux sauvages

De janvier à mars 2007, à **Hong-Kong**, des cas sporadiques dus au virus H5N1 HP sont décelés chez des oiseaux sauvages trouvés morts appartenant à des espèces terrestres, dont certaines sont sédentaires et prédatrices⁽⁷¹⁾, et d'autres⁽⁷²⁾ sont présentes à l'état sauvage en Chine continentale et font l'objet d'un commerce important avec Hong-Kong, pour y être domestiquées ou relâchées lors de cérémonies religieuses.

Homme

L'Indonésie déclare de nouveaux cas humains, avec une létalité élevée. **La Chine** déclare en décembre 2007 son premier cas humain depuis juillet 2006. **Le Laos** déclare fin février 2007 un premier cas humain dû au virus H5N1 HP.

(68) Cf. Avis de l'Afssa n° 2007-SA-0113 du 25 avril 2007.

(69) Analyses disponibles pour 2 000 oiseaux environ, sur 3 250 oiseaux présents dans les zones principales de rassemblement de l'avifaune sauvage aquatique (Maroc; delta intérieur du fleuve Niger au Mali; Mauritanie; Éthiopie; lac Tchad; Zambie).

(70) A/Chicken/Nigeria/1047-62/2006.

(71) Autour huppé (crested goshawk, *Accipiter trivirgatus*) ordre des Accipitriformes, et faucon crécerelle (common kestrel, *Falco tinnunculus*), ordre des Falconiformes.

(72) Capucin damier (scaly-breasted munia, *Lonchura punctulata*), pirolle à tête rouge (blue magpie, *Urocissa erythrorhyncha*), léiothrix à joues argent (silver-eared mesia, *Leiothrix argentea*), ordre des Passériformes.

2.2.7. Juin 2007 - octobre 2007 : réintroduction en Europe de l'Ouest, enzootie en Afrique et en Asie

2.2.7.1. Europe de l'Ouest

Volailles

En **République Tchèque**, deux foyers sont identifiés en juin dans un élevage de dindes et un élevage de poulets. Ces foyers sont situés à quatre kilomètres l'un de l'autre, dans la province de Pardubicky, au centre du pays. En juillet, deux foyers secondaires sont détectés, dans des élevages de volailles de cette même province.

En **Allemagne**, un foyer est notifié début juillet dans un élevage de basse-cour d'oies et de canards du Länder de Thuringe, puis deux foyers sont identifiés en août et en septembre dans des élevages commerciaux en Bavière.

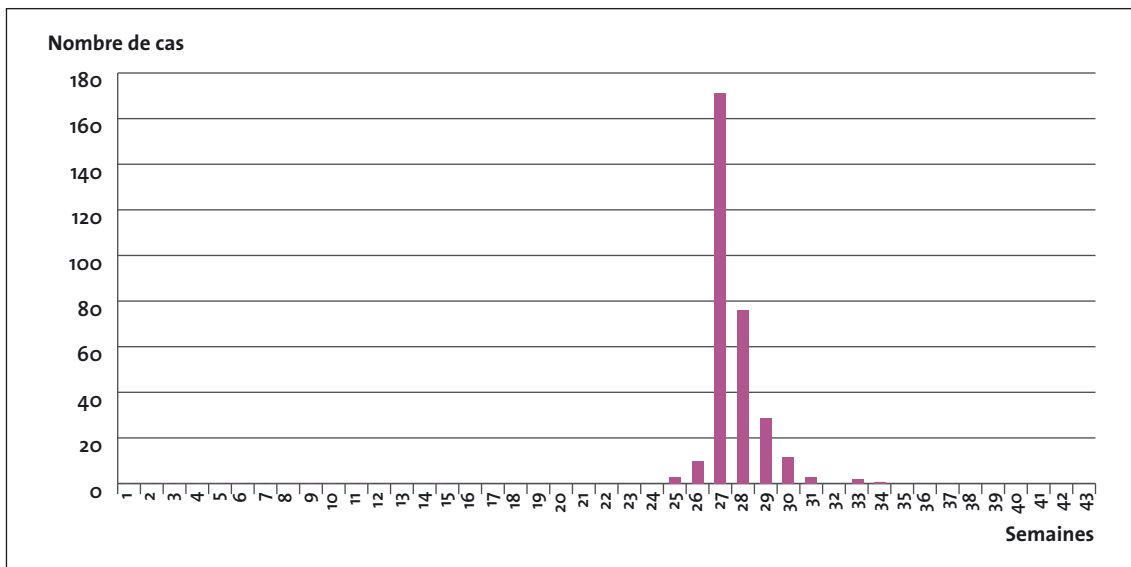
Oiseaux sauvages

En **République Tchèque**, l'infection d'un cygne trouvé mort au sud-est du pays, à proximité de la frontière avec la Slovaquie, est détectée fin juin.

En **Allemagne**, entre la mi-juin et la mi-août 2007, plus de 300 cas sont notifiés dans l'avifaune sauvage, essentiellement en Haute-Saxe, mais aussi en Saxe, en Thuringe et en Bavière. Les grèbes à cou noir (*Podiceps nigricollis*) sont les oiseaux les plus fréquemment atteints (plus de 80 % des cas). Les autres espèces atteintes sont des cygnes tuberculés, une foulque, une bernache du Canada et une oie cendrée (figure 12).

En France, entre fin juin et début août 2007, sept cas d'infection par le virus H5N1 HP sont identifiés dans l'avifaune sauvage dans le département de la Moselle : trois cygnes tuberculés (deux juvéniles et un adulte) trouvés morts le 27 juin 2007 sur l'étang de Viller (commune d'Assenoncourt), puis deux cygnes tuberculés juvéniles et deux canards colverts retrouvés morts, fin juillet et début août, sur l'étang de la Grande-Creusière, situé à une dizaine de kilomètres de l'étang de Viller (commune de Diane Capelle). Le virus pourrait avoir été introduit sur ces plans d'eau par des fuligules (fuligules milouins ou fuligules nyroca) ayant quitté des sites situés plus à l'est pour rejoindre la partie orientale du territoire français où des individus mâles et des femelles en échec de reproduction se rassemblent précocement pour la mue.

Figure 12. : Nombre de cas d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène notifiés par semaine dans l'avifaune sauvage des États membres entre janvier et fin octobre 2007 (Source : ADNS)



Caractéristiques des virus

Parmi les virus H5N1 HP identifiés en France au cours de l'épisode précité, chez les oiseaux sauvages des deux étangs (Viller et Grande-Creusière), trois souches ont été isolées, à partir de deux cygnes et d'un canard colvert (données LNR Afssa-Ploufragan).

L'étude des séquences du gène codant pour l'hémagglutinine révèle une grande similarité (99,7 %) des souches françaises, allemandes et tchèques de l'été 2007 avec les virus H5N1 HP asiatiques appartenant à la lignée de Qinghai (clade 2.2, sous clade 2.2.3) notamment avec les souches de Russie et du Koweït isolées au début de l'année 2007 ainsi qu'avec certaines souches isolées en 2006 en Inde, en Afghanistan et dans le sud de la Sibérie (région de Tyva) (figure 14).

2.2.7.2. Russie et Moyen-Orient

Volailles

En **Russie**, un foyer domestique est notifié début septembre, dans un élevage de poulets de la région de Krasnodar, à proximité de la mer Noire.

Caractéristiques des virus

L'étude des séquences du gène de l'hémagglutinine révèle une grande similarité des souches isolées en Russie en 2006 et au début de l'année 2007, en Afghanistan en 2006 et en Allemagne et en France au cours de l'été 2007 (sous-clade 2.2.3) (figure 14).

2.2.7.3. Afrique

Volailles

En juin, un foyer est confirmé au **Ghana** et pour la première fois au **Togo**. En juillet, de nouveaux foyers sont notifiés au Togo. En juin, en juillet et en août, des foyers sont identifiés en **Égypte**. En juillet, en août et en octobre, des foyers sont signalés au **Nigeria**.

Homme

En Égypte, quatre cas humains sont rapportés, dont un décès.

Caractéristiques des virus

Les isolats africains appartiennent au clade 2.2 (figure 14). Ceux de l'ouest de l'Afrique de 2007 se répartissent dans de multiples sous-clades distincts correspondant probablement à de multiples introductions par les oiseaux sauvages. En Égypte, le sous-clade 2.2.1 s'est divisé en plusieurs branches supplémentaires (le cas humain fatal du Qena (Égypte) appartient au sous-clade 2.2.1.3).

2.2.7.4. Asie

Volailles

Entre juin et octobre, des foyers sont notifiés en **Indonésie**, au **Vietnam** et au **Myanmar**.

En **Malaisie**, un foyer est signalé chez des volailles en juin. En **Inde**, un foyer est identifié chez des volailles en juillet. Au **Pakistan**, des foyers domestiques sont notifiés en juillet et en août. Au **Bangladesh**, des foyers domestiques sont signalés en juillet puis en octobre. En **Chine**, un foyer domestique est confirmé en septembre, dans un élevage de canards au sud du pays, dans la province du Guangzhou. Ces canards vaccinés auraient été infectés avant d'avoir reçu la seconde injection vaccinale. En **Afghanistan**, un foyer domestique est confirmé en octobre.

Oiseaux sauvages

En mai, des cas sont signalés pour la première fois chez des oiseaux sauvages au Japon.

Homme

Des cas humains sont notifiés en Indonésie (quatorze cas dont dix mortels) et au Vietnam (six cas dont quatre mortels).

Caractéristiques des virus

Les isolats asiatiques se répartissent en plusieurs clades (clade 1, clades 2.1, 2.2 et 2.3) le plus souvent selon l'origine géographique (figure 14).

2.2.8. Synthèse de la chronologie internationale de la panzootie à virus H5N1 HP

Le tableau IX présente la liste des pays ayant été atteints par l'IA HP à la fin octobre 2007 : la colonne de gauche indique le mois de notification du premier foyer domestique, ou du premier cas d'infection dans l'avifaune sauvage ; la colonne de droite indique le pays concerné et, entre parenthèses, le caractère domestique ou sauvage du cas index. La date de déclaration officielle de la maladie peut dans certains cas être très postérieure à l'introduction du virus H5N1 HP (par exemple pour l'Ukraine). Les cas d'infection dans l'avifaune sauvage correspondent à la date du résultat des analyses effectuées sur l'oiseau, celui-ci ayant pu être obtenu plusieurs jours, voire plusieurs semaines après sa mort (par exemple au Royaume-Uni, en Espagne).

Tableau IX : Chronologie de la panzootie à virus influenza H5N1 hautement pathogène : mois et année au cours desquels chaque pays touché a officiellement notifié un premier foyer domestique ou un premier cas dans l'avifaune sauvage (source : OIE)

Mois de notification à l'OIE du premier cas ou du premier foyer	Pays
Décembre 2003	Corée du Sud (foyer domestique)
Janvier 2004	Vietnam (foyer domestique) Japon (foyer domestique) Thaïlande (foyer domestique) Cambodge (foyer domestique) Chine (foyer domestique) Hong-Kong (avifaune sauvage) Laos (foyer domestique) Pakistan (foyer domestique)
Février 2004	Indonésie (foyer domestique)
Août 2004	Malaisie (foyer domestique)
Juillet 2005	Russie (foyer domestique)
Août 2005	Kazakhstan (avifaune sauvage) Mongolie (avifaune sauvage)
Septembre 2005	Roumanie (foyer domestique)
Octobre 2005	Turquie (foyer domestique) Croatie (avifaune sauvage)
Décembre 2005	Ukraine (foyer domestique)
Janvier 2006	Chypre (avifaune sauvage)
Février 2006	Azerbaïdjan (foyer domestique et avifaune sauvage) Iran (foyer domestique) Inde (foyer domestique) Myanmar (foyer domestique) Irak (foyer domestique) Égypte (foyer domestique) Nigeria (foyer domestique) Bulgarie (avifaune sauvage) Grèce (avifaune sauvage) Italie (avifaune sauvage) Slovénie (avifaune sauvage) Hongrie (avifaune sauvage) Autriche (avifaune sauvage) Allemagne (avifaune sauvage) France (avifaune sauvage puis foyer domestique) Suisse (avifaune sauvage) Slovaquie (avifaune sauvage) Bosnie-Herzégovine (avifaune sauvage)

Mois de notification à l'OIE du premier cas ou du premier foyer	Pays
Mars 2006	Afghanistan (foyer domestique) Suède (avifaune sauvage puis foyer domestique) Danemark (avifaune sauvage) Pologne (avifaune sauvage) République tchèque (avifaune sauvage) Albanie (avifaune sauvage) Serbie-Montenegro (avifaune sauvage) Israël (foyer domestique) Jordanie (foyer domestique) Koweït (avifaune sauvage captive) Niger (foyer domestique) Cameroun (foyer domestique)
Avril 2006	Royaume-Uni (Ecosse) (avifaune sauvage) Burkina Faso (foyer domestique) Côte d'Ivoire (foyer domestique) Djibouti (foyer domestique) Soudan (foyer domestique)
Juillet 2006	Espagne (avifaune sauvage)?
Mars 2007	Arabie saoudite (foyer domestique) Bangladesh (foyer domestique)
Avril 2007	Ghana (foyer domestique)
Juin 2007	Togo (foyer domestique)

La figure 13 montre la situation de l'IA HP à virus H5N1 dans le monde, à la mi-octobre 2007 (cumul des foyers et cas dans l'avifaune sauvage au cours des six mois précédents).

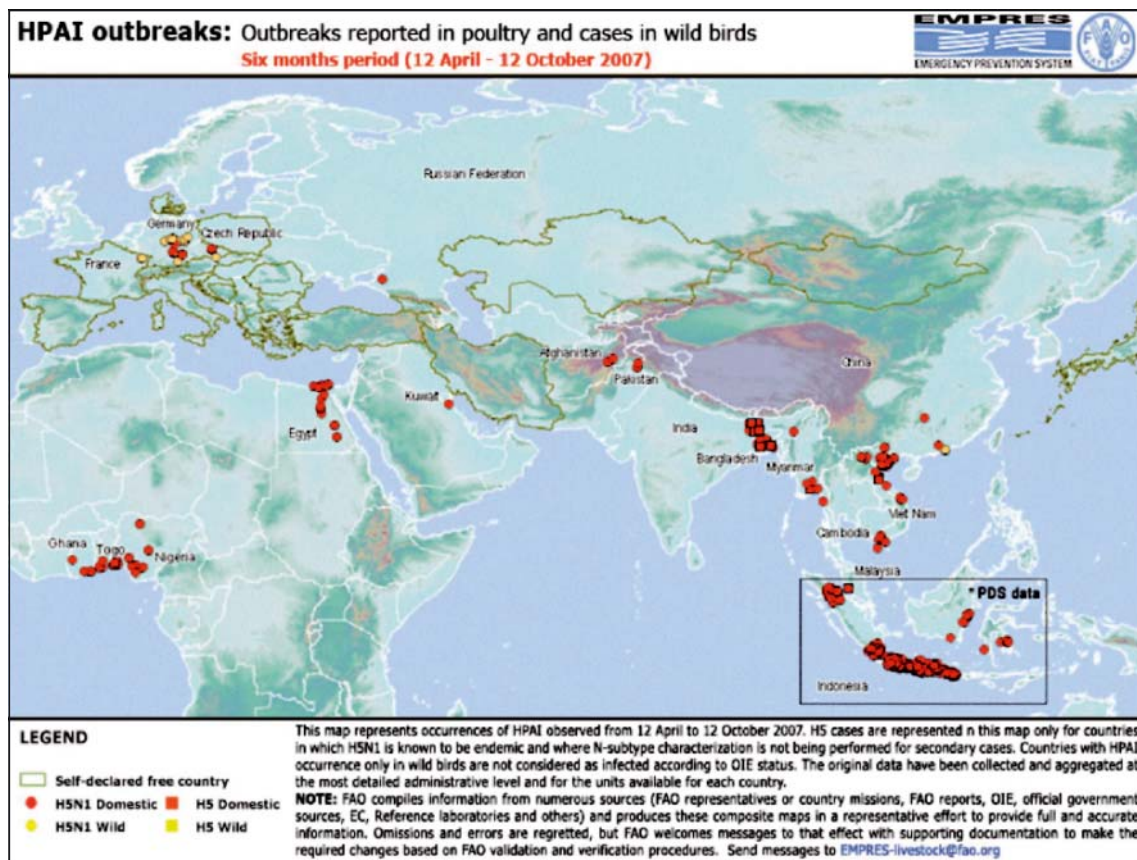
En 2007, l'Amérique et l'Australie restent les seuls continents indemnes.

En Europe, de nouveaux cas dans l'avifaune sauvage (République tchèque, Allemagne et France) sont apparus entre juin et août 2007, ainsi que des foyers domestiques en République tchèque et en Allemagne.

En Afrique, la maladie animale s'est installée à l'état enzootique en Égypte et au Nigeria. Des foyers sont apparus au Ghana en avril 2007 et au Togo en juin 2007.

En Asie, le Bangladesh a été atteint fin février 2007. En Asie du Sud-Est, des foyers réapparaissent au Vietnam (un tiers environ des provinces touchées) et en Chine. Les foyers japonais et coréens ont été maîtrisés.

Figure 13: Situation internationale de l'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène au 12 octobre 2007 (source : FAO)



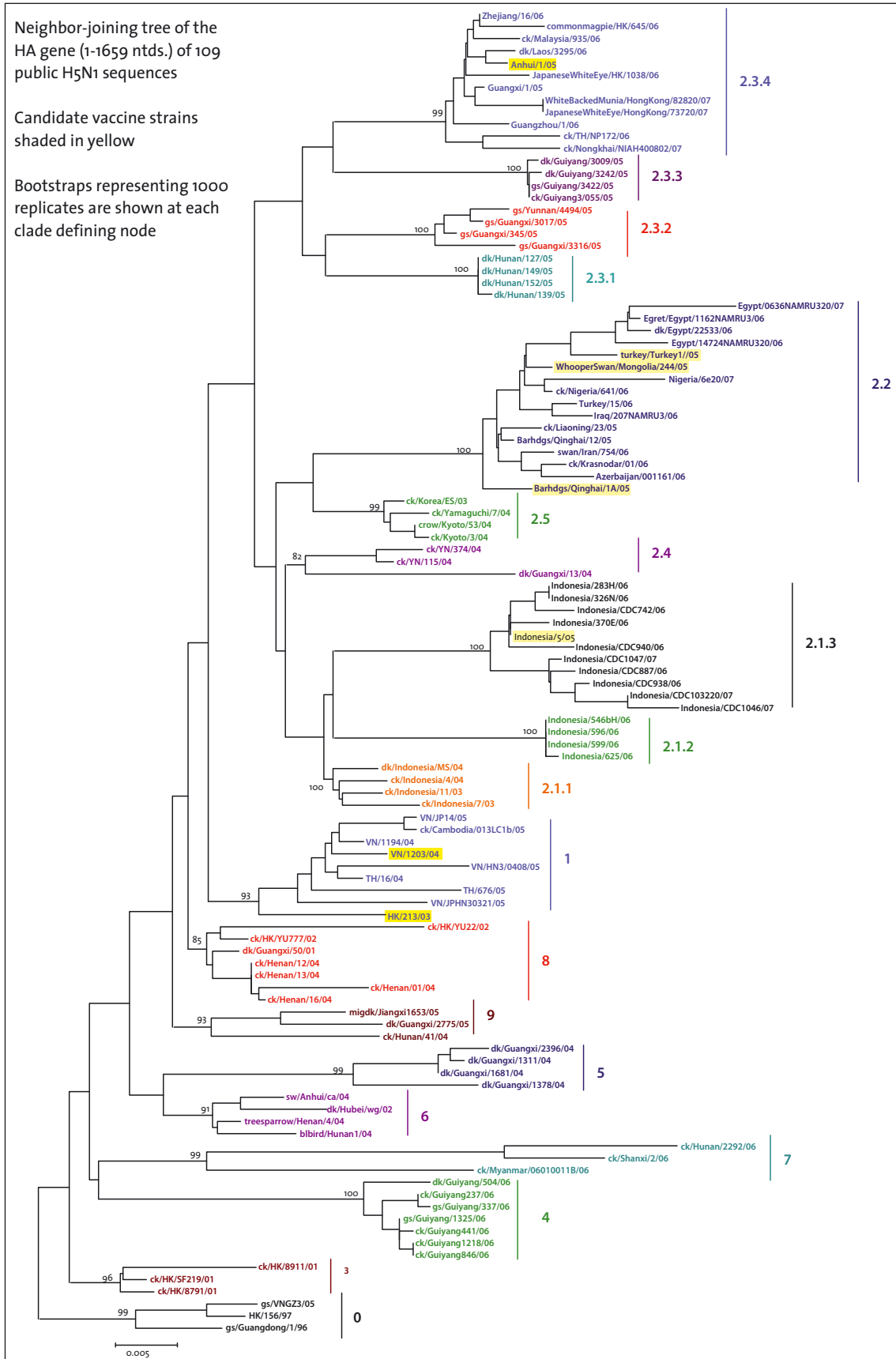
2.2.9. Nomenclature internationale des clades de virus influenza H5N1

Afin d'harmoniser la dénomination internationale des souches de virus H5N1 HP, une nomenclature, approuvée par l'OMS, l'OIE et la FAO, a été proposée en 2007 (WHO.OIE.FAO. 2007). Cette nomenclature répartit les souches de virus H5N1 HP en dix clades principaux (notés de 0 à 9; les numéros des clades définis antérieurement ont été conservés) (figure 14). Chaque clade rassemble :

- clade 0 = souches à l'origine des H5N1 HP, principalement de 1996-2000 isolées à Hong-Kong et en Chine (surtout aviaires et quelques humaines);
- clade 1 = souches de 2002-2003 isolées à Hong-Kong; souches 2003-2006 du Vietnam, de la Thaïlande, du Cambodge, du Laos et de Malaisie (aviaires et humaines);
- clade 2.1 = souches de 2003-2007 d'Indonésie (aviaires et humaines);
- clade 2.2 = souches de 2005 du lac Qinghai et de Mongolie à l'origine de la lignée « Qinghai-like »; souches 2005-2007 d'Europe de l'Est et de l'Ouest, du Moyen-Orient et d'Afrique (aviaires et humaines);
- clade 2.3 = souches de 2003-2006 de Chine, de Hong-Kong, du Vietnam, de la Thaïlande, du Laos et de Malaisie;
- clade 2.4 = souches de 2002-2005 de Chine (principalement des provinces de Yunnan et de Guangxi) (toutes aviaires);
- clade 2.5 = souches 2003-2004 de Corée, du Japon, de Chine; lignée 2006 de la province de Shantou (toutes aviaires);
- clade 3 = souches de 2000-2001 isolées à Hong-Kong, en Chine et au Vietnam (toutes aviaires);
- clade 4 = souches de la lignée 2002-2003 isolées à Hong-Kong et en Chine; souches de 2005-2006 isolées dans la province de Guiyang (toutes aviaires);
- clade 5 = souches de 2000-2003 de Chine et du Vietnam; souches de la lignée 2004 isolées dans la province de Guangxi (toutes aviaires);
- clade 6 = souches 2002-2004 de Chine (toutes aviaires);
- clade 7 = souches 2002-2004 de Chine; souches 2005-2006 isolées dans les provinces de Yunnan, Hebei et Shanxi (toutes aviaires);
- clade 8 = souches 2001-2004 de Hong-Kong et de Chine (toutes aviaires);
- clade 9 = souches 2003-2005 de Chine (toutes aviaires).

À l'intérieur du clade 2.2, trois sous-types ont été définis (Starick *et al.* 2006; Salzberg *et al.* 2007) représentant trois introductions virales séparées ou une seule introduction qui aurait ensuite évolué en trois sous-lignées. Parmi les souches européennes, celles de 2005-2006 apparentées à la souche italienne A/mallard/Italy/835/2006 (dont les souches françaises de 2006) ainsi que les souches hongroise et anglaise de 2007, appartiennent au sous-clade 2.2.1. Les souches aviaires et de mammifères isolées au nord de l'Allemagne en 2006 et la souche A/cygnus olor/Croatia/1/05, appartiennent au sous-clade 2.2.2. La souche italienne A/cygnus olor/Italy/742/2006 et les souches isolées dans le sud de la Sibérie (Tyva) en 2006 ainsi que les souches isolées en Russie et au Koweït au début de l'année 2007, puis en Tchécoslovaquie, en Allemagne et en France pendant l'été 2007, appartiennent au sous-clade 2.2.3.

Figure 14 : Relations phylogéniques entre les gènes de l'hémagglutinine (longueur d'environ 1,659 nt) de 109 virus influenza H5N1 aviaires et humains représentatifs, isolés entre 1996 et 2007 illustrant la nomenclature internationale des clades proposée en 2007 (source: WHO. OIE. FAO. 2007)



2.3 Épidémiologie analytique

2.3.1. Remarques préliminaires

La panzootie actuelle à virus H5N1 HP diffère des précédents épisodes d'IA HP par son ampleur, sa durée et la rapidité de sa propagation. Les modalités de propagation de l'IA HP à virus H5N1 d'origine asiatique sont sujettes à discussion, dans la mesure où il est difficile de définir clairement le rôle respectif des différentes espèces animales, des activités humaines et de l'environnement dans la circulation du virus, et où, par conséquent, différents scénarios peuvent expliquer l'apparition de la maladie dans un nombre aussi important de pays en aussi peu de temps, ainsi que son installation à l'état enzootique dans certains pays, ou encore sa résurgence après des périodes plus ou moins longues dans des pays redevenus officiellement indemnes.

Pour certains auteurs, l'émergence de ce virus dans des écosystèmes domestiques (les marchés d'oiseaux vivants d'Asie du Sud-Est), par réassortiment de VIA présents chez différentes espèces d'oiseaux principalement domestiques, expliquerait une évolution de la maladie différente de celle observée lors de la plupart des précédentes épidémies d'IA HP dues à des virus transmis de façon « classique » des oiseaux sauvages aux volailles (Morris et Jackson 2006; Webster *et al.* 2006) et au cours desquelles seuls des élevages de volailles en claustration avaient été touchés. Il est toutefois indéniable que les premiers pays touchés en Asie du Sud-Est ont tardé à déclarer la maladie et à instaurer des mesures de contrôle, laissant ainsi s'installer l'infection à l'état enzootique dans des populations de volailles de plein air comme les canards en libre parcours (free-grazing ducks). Le retard à la déclaration explique en grande partie la rapidité apparente de propagation de la maladie fin 2003 - début 2004 et l'insuffisance des mesures de contrôle a favorisé sa résurgence à partir de juin 2004. Puis, de façon inhabituelle, le virus qui circulait chez les volailles a contaminé en retour des oiseaux sauvages (tournant de l'épidémie représenté par l'épisode du lac Qinghai à partir de fin avril 2005), bien qu'une incertitude subsiste sur l'origine de l'infection de la principale espèce touchée, l'oie à tête barrée⁽⁷³⁾. Ensuite, l'apparition de mortalité chez des oiseaux sauvages au Kazakhstan et en Mongolie semble sans relation avec des foyers domestiques. La sortie d'Asie du virus et sa propagation, au travers de la Sibérie, à l'Europe et à l'Afrique peuvent être expliquées par différents scénarios, impliquant le commerce légal ou illégal des volailles le long des voies de communication et/ou les déplacements, migratoires ou non, des oiseaux sauvages (Gilbert *et al.* 2006a; Kilpatrick *et al.* 2006). Le rôle des oiseaux sauvages sera discuté au paragraphe 3.1.

Auparavant, il est important de passer en revue les publications scientifiques récentes permettant de préciser les particularités du virus H5N1 HP en termes de spectre d'hôtes (réceptivité et sensibilité des différentes espèces, capacité à multiplier et à disséminer le virus) et de persistance dans l'environnement. Seront exposées successivement les données récentes concernant les oiseaux (volailles, puis oiseaux sauvages aquatiques et oiseaux sauvages terrestres), les données concernant les mammifères et enfin celles qui sont disponibles sur la survie du virus dans l'environnement. Puis, les différentes modalités de transmission du virus chez les espèces domestiques, dans l'avifaune sauvage et entre ces deux faunes seront récapitulées. La transmission du virus à l'homme, notamment le risque de transmission par les denrées et sous-produits issus des oiseaux, complètera ces aspects épidémiologiques.

2.3.2. Données d'épidémiologie analytique disponibles concernant les oiseaux

Il est important de rappeler qu'à quelques exceptions près, jusqu'au printemps 2005, seuls des VIA faiblement pathogènes avaient été identifiés chez les oiseaux sauvages (hôtes naturels et réservoir principal des virus influenza). Il était admis que l'évolution d'une souche FP en souche HP se produisait lors de la transmission aux volailles terrestres (hôte occasionnel, ou hôte secondaire), après plusieurs cycles d'infection.

Cependant, il est possible, des VIA HP aient été présents dans l'avifaune sauvage avant le printemps 2005 mais n'aient pas été détectés. En effet, la probabilité de mettre en évidence des souches de VIA HP chez des oiseaux sauvages en bonne santé apparente est très faible et, par ailleurs, peu de recherches de VIA HP étaient réalisées chez des oiseaux sauvages malades ou morts.

Des souches de virus H5N1 HP ont été identifiées chez de très nombreuses espèces d'oiseaux, appartenant en tout à 13 ordres⁽⁷⁴⁾. Cependant, dans la plupart des cas, il n'est pas facile de définir le rôle épidémiologique (espèce-réservoir, espèce-relais, ou hôte occasionnel) des différentes espèces d'oiseaux dans la circulation du virus H5N1 HP sur la base des infections naturelles : en effet, les données sont souvent incomplètes, permettant

(73) La source de l'infection pourrait être la présence d'élevages d'oiseaux de cette espèce pour le repeuplement à proximité du lac Qinghai, ou des déplacements de volailles à l'occasion de la construction de la ligne ferroviaire reliant la province de Qinghai au Tibet.

(74) Cf. Avis de l'Afssa SA-2007-0134 du 10 juillet 2006.

d'établir qu'un certain nombre d'individus d'une espèce donnée ont été atteints⁽⁷⁵⁾, mais pas d'attribuer un rôle précis et définitif à chaque espèce, en raison notamment de la faible taille des effectifs concernés et de l'absence de données concernant la population totale exposée ou l'âge (juvéniles ou adultes) des individus infectés. Si l'oiseau a été trouvé mort, le lien entre le virus et la mort n'est pas toujours facile à établir. De la même façon, des oiseaux fréquentant le même habitat que des anatidés peuvent être trouvés plus souvent infectés par le virus H5N1 HP que d'autres, mais seulement en tant que révélateurs et pas nécessairement en tant qu'acteurs épidémiologiques.

Néanmoins, il est établi que des effectifs importants d'oiseaux sauvages ont été atteints au printemps 2005 (plusieurs milliers d'oiseaux au lac Qinghai), puis à l'été 2005 (plusieurs centaines en Mongolie), ce qui a marqué un tournant dans l'évolution de l'épizootie et a posé la question du rôle des oiseaux sauvages dans la progression de la maladie; enfin, plusieurs centaines d'oiseaux sauvages appartenant pour la plupart à la famille des anatidés, trouvés morts en Europe au cours de l'hiver 2005-2006 et de l'été 2007, ont présenté une réponse positive lors de recherche du virus.

Les données expérimentales peuvent permettre de classer certaines espèces selon leur réceptivité, leur capacité à assurer la réplication virale et à excréter le virus pendant une durée plus ou moins longue; mais elles ne concernent qu'un petit nombre d'individus, dans des conditions expérimentales (dose virale d'inoculation suffisante pour permettre l'infection, mais absence de coinfections ou d'autres pathologies associées et conditions de laboratoire très différentes du milieu naturel) et seules quelques souches parmi plusieurs centaines d'isolats ont été étudiées. De plus, chez certaines espèces réceptives, la pathogénicité du virus et l'importance relative des différentes voies d'excrétion ont varié au cours du temps avec l'apparition de nouvelles souches de virus H5N1 HP: ce classement n'est donc que provisoire.

Le virus H5N1 HP a présenté dès 1997 une pathogénicité élevée pour les volailles, essentiellement les gallinacés (ordre des Galliformes). Le pouvoir pathogène du virus pour des oiseaux aquatiques captifs appartenant aux ordres des Ansériformes et des Charadriiformes, des Ciconiiformes et des Péléciformes, est apparu bien plus tard, fin 2002 (cf. paragraphe 2.1.2.2). Certaines souches se sont également avérées pathogènes pour le canard domestique, considéré auparavant comme en général peu ou pas sensible aux VIA hautement pathogènes pour les gallinacés.

Les données concernant les oiseaux réceptifs à l'infection naturelle ou expérimentale par le virus H5N1 HP sont présentées en distinguant, d'une part, les infections des volailles et, d'autre part, celles des oiseaux sauvages, aquatiques puis terrestres; pour chacune de ces catégories d'oiseaux les infections naturelles par le virus H5N1 HP, puis les résultats des infections expérimentales sont présentées; ces dernières sont subdivisées en fonction des souches utilisées: en effet, une première série de publications concerne les souches isolées à Hong-Kong en 1997, qualifiées de souches « anciennes » par la plupart des auteurs et une deuxième série de publications concerne les souches isolées dans différents pays depuis le début officiel de la panzootie (c'est-à-dire depuis décembre 2003), qui sont appelées souches « récentes » de virus H5N1 HP. En outre, certaines études comparent des souches « anciennes » et des souches « récentes » en termes de pathogénicité pour différentes espèces ou sous-espèces et de modalités d'excrétion (voie, durée, charge virale).

Pour chaque publication, il est donc important de préciser l'origine des souches utilisées (année et pays; origine humaine, animale ou environnementale), ainsi que le nombre d'individus de chaque espèce utilisés et leur âge (la virulence pouvant être âge-dépendante chez certaines espèces). L'origine des oiseaux utilisés (issus d'élevage, ou prélevés dans le milieu naturel) a également son importance en ce qui concerne les espèces sauvages. Par ailleurs, le canard colvert, qui a fait l'objet de plusieurs infections expérimentales, a été considéré comme un modèle pour d'autres espèces de canards sauvages. Or, des données récentes montrent que la réceptivité et la sensibilité au virus des différents canards sauvages⁽⁷⁶⁾ non seulement diffèrent de celle du colvert, mais aussi varient d'une espèce à l'autre; de plus, là encore, les oiseaux sont issus d'élevage.

Par ailleurs, le statut immunitaire (vis-à-vis des VIA) des oiseaux utilisés expérimentalement est difficile à cerner, de même que leur statut sanitaire (infections associées), celui-ci étant rarement connu et vraisemblablement peu reproductible, surtout lorsqu'il s'agit d'espèces sauvages. Cette incertitude doit faire relativiser les conclusions tirées des observations portant sur les infections expérimentales utilisant des oiseaux sauvages. Pour celles qui portent sur des oiseaux domestiques, leur caractère EOPS ou conventionnel est de ce fait important à préciser.

(75) Du fait qu'un certain nombre d'individus appartenant à une espèce ont été trouvés porteurs de virus (isolement d'une souche), ou présentaient des traces de virus (test RT-PCR) ou d'anticorps (sérologie), cf. partie 1, paragraphe 1.2.1.3.

(76) Canard carolin, chipeau, pilet, souchet; sarcelle; fuligule.

2.3.2.1. Volailles

Infection naturelle

Gallinacés

Le pouvoir pathogène du virus H5N1 HP d'origine asiatique pour le poulet a été d'emblée très élevé : les souches de 1997 à Hong-Kong ont provoqué un taux de mortalité variant de 70 à 100 % et les souches asiatiques plus récentes provoquent dans cette espèce une létalité atteignant 100 %. L'IPIV est de 3 pour les souches récentes qui ont été testées, c'est-à-dire que lors des tests officiels de pathogénicité tous les poulets inoculés meurent en 24 h.

Peu de données sont disponibles concernant l'excrétion de virus H5N1 HP par les gallinacés après infection naturelle. Une étude japonaise sur des poules pondeuses infectées fin 2003 au Japon montre que les antigènes viraux ont été détectés essentiellement dans le tractus digestif (proventricule, gésier et intestin, foie), le cerveau, le rein et l'oviducte et beaucoup plus rarement dans le tractus respiratoire (sacs aériens, trachée), ce qui suggère une excrétion respiratoire plus faible que l'excrétion fécale (Nakatani *et al.* 2005). C'est le génotype V qui a touché le Japon, ce qui peut expliquer des résultats différents de ceux obtenus avec des souches issues d'autres pays (génotype Z).

L'espèce dinde est également très réceptive et sensible au virus H5N1 HP ; elle a été infectée notamment dans des élevages industriels de l'Union européenne (cas index apparu en France en février 2006 et foyers au Royaume-Uni en février 2007 et en novembre 2007). En ce qui concerne l'élevage français, un abattage préventif ayant été réalisé dans la journée de la notification du foyer, il n'est pas possible de connaître les taux de mortalité ni de létalité. Dans le premier foyer britannique, il est à noter qu'à côté du bâtiment touché, des dindes apparemment saines d'un autre bâtiment ont été trouvées excrétrices de virus⁽⁷⁷⁾ et ont été supposées en phase préclinique au moment du prélèvement pour analyse virologique.

La caille est également réceptive et sensible ; ainsi, en Thaïlande lors d'un foyer domestique dans le sud du pays, une virémie a été prouvée chez des cailles japonaises infectées ; des antigènes viraux ont été détectés dans la majorité des tissus (Promkuntod *et al.* 2006).

Parmi les oiseaux d'ornement, le paon a également été trouvé infecté par le virus H5N1 HP au Pakistan (zoo d'Islamabad) en février 2007.

Anatidés

Au préalable, rappelons que le canard domestique est représenté, selon le continent ou le pays concerné, par plusieurs espèces ou races (tableau V). Deux espèces de canards ont été domestiquées : le colvert (mallard, *Anas platyrhynchos*) et le canard de Barbarie (muscovy duck, *Carina moschata*). Une variété blanche du canard colvert, le canard de Pékin, a été produite dans différents pays du monde et est particulièrement répandue en Asie. Le canard de Barbarie est également présent sur le continent asiatique.

Les deux espèces (*Anas platyrhynchos* et *Carina moschata*) sont présentes en Europe et notamment en France, où l'on trouve également un hybride de ces deux espèces : le canard mulard.

En France, lorsque l'on parle de canard colvert, il s'agit le plus souvent de canards élevés pour le repeuplement du gibier. On parle de « canard domestique » pour les volailles élevées pour la production de viande, de foie gras (ou d'œufs en Asie).

Le canard domestique a été atteint lors de l'épizootie en Asie du Sud-Est, mais dans une moindre mesure que les gallinacés. Toutefois, le nombre de foyers concernant cette espèce est très probablement sous-estimé, la détection de l'infection ayant tout d'abord été basée sur l'apparition de signes cliniques de maladie. Ainsi, en Thaïlande (Tiensin *et al.* 2005), lors de la première vague d'IA HP à H5N1 (janvier à mai 2004), les canards de plein air (free-grazing ducks) ont très probablement joué le rôle de porteurs asymptomatiques (silent carriers). Cette hypothèse est cohérente avec les connaissances acquises antérieurement pour d'autres VIA : dans des conditions naturelles, aucune souche hautement pathogène pour les gallinacés n'avait provoqué de mortalité chez le canard⁽⁷⁸⁾, ce qui avait conduit à attribuer à cette espèce un rôle de réservoir important de VIA en raison, notamment, de l'importance de l'excrétion digestive pouvant entraîner une contamination féco-orale et de la fréquence et de la diversité des isolements de VIA⁽⁷⁹⁾.

(77) Réunion des LNR à Stralsund, 23-24 mai 2007.

(78) Cependant lors de l'épizootie de 1999-2000 en Italie, une mortalité a été décrite chez le canard de Barbarie et chez l'oie (Capua et Mutinelli, 2001).

(79) Hors H5N1 HP.

À la suite des études montrant qu'en Asie les canards de plein air en libre-parcours dans les rizières pouvaient être infectés de manière asymptomatique par le virus H5N1 HP (Chen *et al.* 2004 ; Songserm 2006), cette espèce a fait l'objet, en Thaïlande, d'une surveillance accrue au moyen de tests de laboratoire lors de la deuxième vague (juillet – décembre 2004), ce qui a conduit à détecter une proportion plus élevée d'élevages de canards infectés, par comparaison avec la première vague (Gilbert *et al.* 2006b). Selon certains auteurs (Webster, cité par van den Berg, 2006), la plupart des souches de virus H5N1 HP isolées au Vietnam, en Indonésie et en Thaïlande après 2002 sont devenues hautement pathogènes pour le canard domestique ; selon d'autres (Pantin-Jackwood *et al.* 2006 ; Pantin-Jackwood et Swayne 2007), les souches de virus H5N1 HP, après être devenues hautement pathogènes pour le canard en 2002, auraient ensuite retrouvé un caractère peu pathogène pour cette espèce, en liaison avec une durée d'excrétion prolongée de quelques jours et une charge virale plus élevée.

En Europe, au printemps 2006, des canards colverts élevés pour le repeuplement du gibier ont été infectés (un élevage en Suède) ainsi que des canards domestiques de plein air (39 élevages en Hongrie). Dans ces foyers hongrois, des canards infectés de façon asymptomatique ont été détectés. Il en a été de même en Allemagne, au cours de l'été 2007.

L'oie domestique est réceptive et sensible à l'infection naturelle par le virus, aussi bien en Asie qu'en Europe. Ce sont deux élevages d'oies qui ont été infectés lors de la résurgence du virus H5N1 HP en Hongrie, fin janvier 2007. Néanmoins, la sensibilité de cette espèce est moins marquée que celle des gallinacés (Songserm 2006).

Columbidés

Le virus H5N1 HP a été isolé chez des pigeons trouvés morts à Hong-Kong, puis en Thaïlande, en Russie et peut-être en Iraq (Ellis *et al.* 2004c ; OIE 2005 ; Songserm *et al.* 2006a). Cette espèce peut donc être infectée dans des conditions naturelles, contrairement à ce qui avait précédemment été décrit pour les autres VIA. Bien que le transport mécanique du virus ne puisse être exclu chez ces oiseaux, amenés pour certains (pigeons voyageurs) à voyager sur de longues distances⁽⁸⁰⁾, le rôle épidémiologique de cette espèce reste probablement très occasionnel (Songserm *et al.* 2006a).

Struthionidés

En avril 2007, une autruche a été trouvée infectée par le virus H5N1 HP au Koweït. L'âge de l'oiseau n'a pas été précisé.

Lors d'infections naturelles, les souches « anciennes » (Hong-Kong 97) et « récentes » du virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène ont montré un pouvoir pathogène élevé pour les gallinacés (poulet, dinde, caille). Les anatidés (canards et oies domestiques) ont montré une sensibilité aux souches « récentes », mais moins élevée que les gallinacés. Dans les élevages de canards infectés, une proportion d'oiseaux porteurs asymptomatiques et excréteurs peut constituer une source importante de virus influenza A.

Dans les conditions naturelles, le pigeon semble plus réceptif et sensible aux souches « récentes » qu'aux souches « anciennes », mais son rôle dans la propagation de la maladie est certainement secondaire.

Infections expérimentales

Souches isolées à Hong-Kong en 1997 (souches « anciennes »)

Sept espèces de volailles appartenant à l'ordre des Galliformes (poulet, dinde, caille japonaise et colin de Virginie « Bobwhite quail », pintade, faisan et perdrix) ont été infectées expérimentalement par une souche de virus H5N1 HP isolée chez le poulet à Hong-Kong en 1997⁽⁸¹⁾ (Perkins et Swayne 2001). Pour chaque espèce, entre 16 et 26 individus ont été infectés par voie intra-nasale. La mortalité a été de 100 % en 14 jours pour six espèces et de 75 % pour la perdrix. C'est chez le poulet que l'on observe l'incubation la plus courte, l'évolution la plus rapide et la durée létale moyenne la plus courte (deux jours post-infection), sans que des symptômes autres qu'un abattement puissent être observés. Des symptômes nerveux apparaissent chez la caille, la dinde, le faisan et la perdrix. Ces espèces présentent également de la diarrhée. Un écoulement oculo-nasal et une dyspnée sont observés sporadiquement. Les lésions macroscopiques les plus importantes concernent la rate, le tractus respiratoire, les zones lymphoïdes de l'intestin (plaques de Peyer) et les muscles squelettiques. Les lésions histologiques et la détection des antigènes viraux concernent le poumon, le cœur, le cerveau, la rate et les glandes surrénales. L'importance de la réplication virale est directement liée à la sévérité de la maladie. Cette

(80) Cf. avis de l'Afssa 2006-SA-0053 du 20 février 2006.

(81) Souche A/CK/HK/220/97 (H5N1).

reproduction expérimentale est analogue aux observations faites lors d'infection expérimentale par des VIA HP isolés lors de précédentes épizooties (Pennsylvanie, Mexico).

Une deuxième étude (Perkins et Swayne 2002) concerne l'infection expérimentale par la même souche A/CK/HK/220/97 de quatre autres espèces de volailles : le canard de Pékin⁽⁸²⁾, l'oie, l'émeu et le pigeon. Le nombre d'individus inoculés est de deux pour l'émeu et d'une dizaine pour les trois autres espèces. Les émeus et les oies sont âgés de deux semaines, les canards et les pigeons de quatre semaines. Aucune mortalité n'est apparue chez ces quatre espèces dix jours après inoculation et des signes cliniques (essentiellement nerveux) sont apparus uniquement chez l'oie et chez l'émeu. Les lésions macroscopiques concernent, dans ces deux espèces, la rate et le pancréas et chez l'oie également le cerveau, le thymus et la bourse de Fabricius. Jusqu'à 10 jours post-infection, la présence d'antigènes viraux est décelée dans le cœur, le cerveau et le pancréas. Le virus a pu être réisolé à partir des prélèvements cloacaux et oropharyngés effectués chez l'oie et l'émeu : du deuxième au septième jour post-infection dans l'oropharynx des émeus et sur les prélèvements cloacaux le quatrième et le cinquième jour ; chez l'oie, le virus a été isolé deux et quatre jours post-infection dans le cloaque et quatre et sept jours post-infection dans l'oropharynx. Chez l'oie et chez l'émeu, l'excrétion virale cesse avant l'apparition des signes nerveux et le réisolement du virus n'est plus possible 10 jours post-infection, au moment où les signes cliniques sont les plus marqués.

Chez le canard, aucun signe de maladie n'a été observé. Seule la rate a présenté des lésions macroscopiques. La réplication virale a eu lieu uniquement dans le tractus respiratoire, avec apparition de lésions inflammatoires modérées ; le virus a pu être réisolé dans l'oropharynx uniquement au deuxième jour post-infection et dans le poumon d'un individu.

Chez le pigeon, aucune morbidité n'a été observée et aucun organe n'a permis de détecter des antigènes viraux ; aucune excrétion virale n'a pu être décelée, ce qui est cohérent avec les résultats des précédentes infections expérimentales par des VIA HP : celles-ci n'ont abouti à des séroconversions que dans un nombre limité de cas, le plus souvent sans excrétion ni maladie clinique (Kaleta et Hönicke 2004).

Toutes les volailles appartenant à l'ordre des Galliformes présentent, dans les conditions expérimentales utilisées et avec toutes leurs limites, une réceptivité et une sensibilité élevées aux souches « anciennes » du virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène (c'est-à-dire isolées à Hong-Kong en 1997) inoculées par voie intranasale. Parmi les espèces de gibier élevées pour le repeuplement, une grande différence de sensibilité existe entre la caille, le faisan et la perdrix d'une part (ordre des Galliformes), très sensibles aux souches anciennes de virus H5N1 HP et le canard colvert (ordre des Ansériformes) d'autre part, qui est réceptif au virus mais qui peut présenter une infection asymptomatique en n'étant excréteur que pendant quelques jours.

Chez les anatidés domestiques, une différence importante existe entre l'oie, qui est réceptive et sensible et chez laquelle la réplication virale a lieu essentiellement dans le cerveau et le canard, chez lequel la réplication virale est beaucoup moins importante et a lieu dans le tractus respiratoire, entraînant l'apparition d'une forme fruste de maladie avec une excrétion virale ne dépassant pas deux jours post-infection.

Le pigeon (ordre des Columbiformes) n'est pas réceptif à l'infection expérimentale par la souche de virus influenza H5N1 hautement pathogène isolée chez le poulet en 1997 à Hong-Kong.

Souches plus récentes

Poulet et caille

Swayne et Pantin-Jackwood ont inoculé différentes souches⁽⁸³⁾ isolées en Asie du Sud-Est à des poulets EOPS âgés de deux semaines (Swayne et Pantin-Jackwood 2006).

Lors des tests officiels de pathogénicité par voie intraveineuse (IPIV), toutes les souches de virus H5N1 HP étudiées provoquent une mortalité de 100 %, mais le TMS (temps moyen de survie) varie entre 1 et 4,1 jours. Les TMS les plus courts ont été obtenus avec les souches isolées chez le poulet et chez l'oie et les plus longs avec les souches isolées à partir de prélèvements provenant de l'homme, du canard et de l'environnement. Cependant,

(82) Variété blanche du canard colvert.

(83) Une souche d'origine humaine de 1997 ; plusieurs souches isolées dans des prélèvements effectués dans l'environnement sur les marchés d'oiseaux de Hong-Kong ; une souche isolée chez le canard en 2001 ; deux souches isolées chez l'oie au Vietnam en 2002 ; enfin une souche isolée chez l'homme en Corée du sud en 2003.

l'interprétation de ces tests est compliquée par l'utilisation de doses d'inoculation différentes selon la souche, en raison du protocole qui exige l'utilisation d'une dilution au 1/10e de liquide allantoïdien infectieux.

Ces auteurs ont ensuite comparé, pour les mêmes souches, la durée moyenne d'apparition de la mortalité observée chez le poulet après inoculation par voie intranasale (donc par voie naturelle, contrairement aux tests officiels qui utilisent la voie intraveineuse) d'une dose virale constante de 10^6 EID₅₀. Dans ces conditions, la pathogénicité de ces différentes souches chez le poulet a pu être comparée par leur temps moyen de survie : toutes les souches ont provoqué une mortalité de 100 %, mais le TMS a varié de 1,5 à 5,5 jours pour les souches d'origine aviaire et de 1,5 à 2,4 jours pour les souches d'origine humaine. Les TMS les plus longs sont obtenus pour les souches isolées à partir de l'environnement (marchés de Hong-Kong). Ces virus entraînent également le pic de réplication virale dans l'oropharynx le plus faible, ce qui suggère une faible adaptation au poulet. Les autres isolats ont pu être répliqués et excrétés dans l'oropharynx et dans le cloaque, mais les titres viraux ont été plus faibles dans l'oropharynx que dans le cloaque (à l'exception de la souche A/Duck Meat/Anyang/01 isolée à partir de viande de canard importée de Chine en Corée du Sud). Les titres viraux ont été élevés dans le cerveau et dans le cœur, ce qui suggère que la létalité est associée à une réplication virale intense dans les organes vitaux.

Lee *et al.* ont inoculé par voie intranasale ($10^{5.9}$ EID₅₀) une souche isolée de poulets en Corée du Sud en 2003⁽⁸⁴⁾ à des poulets EOPS âgés de quatre semaines et à des cailles âgées de cinq semaines : la mortalité a été de 100 % en 2,0 jours pour le poulet et en 3,8 jours pour la caille (Lee *et al.* 2005). Cette souche s'est répliquée chez le poulet dans le tractus respiratoire et dans le tractus digestif et la charge virale excrétée a été élevée par voie oropharyngée et par voie cloacale (5,8 à 6,6 log₁₀ EID₅₀/ml). Chez la caille, la réplication virale est également rapide et l'excrétion virale est importante, atteignant quatre (voie cloacale) à cinq (voie oropharyngée) log₁₀ EID₅₀/ml.

Yu *et al.* ont inoculé par voie intraveineuse (10^6 EID₅₀) des souches isolées dans la province de Hubei (Chine centrale) en 2004 à partir de prélèvements effectués sur plusieurs espèces domestiques (poulet, oie, canard) à des poulets âgés de six semaines et à des cailles âgées de quatre semaines (Yu *et al.* 2007b). Selon les souches, la mortalité a varié de 75 à 100 % chez le poulet et de 37,5 à 100 % chez la caille. Une seule souche, isolée à partir de prélèvements effectués chez le canard, n'a pas provoqué de mortalité chez les oiseaux des deux espèces (poulet et caille).

Les données expérimentales confirment qu'entre 1997 et 2003, en Asie, les souches de virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène ont acquis une virulence accrue pour le poulet (diminution du temps moyen de survie après inoculation expérimentale), associée à une réplication virale intense. L'excrétion a lieu par voie oropharyngée et par voie fécale et la charge virale excrétée est élevée par ces deux voies.

Lipatov *et al.* ont mesuré l'IPIV de sept souches de virus H5N1 HP, isolées en Russie entre juillet 2005 et février 2006, chez plusieurs espèces (poulet, dinde et oie) (Lipatov *et al.* 2007). Cet indice de pathogénicité varie, selon la souche, de 3,0 (souches de l'été 2005, Sibérie - région de Novosibirsk et souche de février 2006, région de Krasnodar proche de la mer Noire) à 2,8 pour une souche isolée en octobre 2005 (foyer de Toula) et 2,6 (souche d'août 2005, Sibérie-région d'Omsk).

Canard⁽⁸⁵⁾

Contrairement à ce qui est décrit chez le poulet, le pouvoir pathogène des différentes souches de virus H5N1 HP chez le canard domestique a beaucoup varié au cours du temps et dans l'espace. Le taux de mortalité peut varier, selon les souches étudiées, l'âge des oiseaux, les sous-populations et les facteurs d'environnement, de 0 % à 100 % (Pantin-Jackwood *et al.* 2006; Steensels *et al.* 2007a).

Les souches anciennes de virus H5N1 HP (isolées à Hong-Kong en 1997) ne provoquent chez le canard que des signes respiratoires très modérés et aucune mortalité (Perkins et Swayne 2002), ce qui peut être rapproché des données disponibles pour cette espèce lors d'infection expérimentale par d'autres VIA.

La durée d'excrétion des VIA FP par le canard colvert peut atteindre 20 jours par voie cloacale (Kida *et al.* 1980). L'infection expérimentale de canards par une souche de VIA (de sous-type H5N8) hautement pathogène pour la dinde (Kawaoka *et al.* 1987) entraînait une réplication virale importante dans le tractus digestif, mais restait asymptomatique, comme après infection par des VIA FP.

(84) A/chicken/Korea/ES/03.

(85) C'est le canard colvert (mallard, *Anas platyrhynchos*) qui est utilisé dans la grande majorité des infections expérimentales; toutefois, certaines concernent également le canard de Barbarie (*Muscovy duck*) et le canard de Pékin (*Pekin duck*) qui sont plus souvent élevés en Asie que le colvert.

Les premières souches (chronologiquement) qui provoquent dans des conditions expérimentales l'apparition de morbidité et/ou de mortalité chez le canard colvert sont celles qui ont été isolées chez des oiseaux sauvages, captifs ou libres, à Hong-Kong, fin 2002 (Sturm-Ramirez *et al.* 2004; Ellis *et al.* 2004c). Elles appartiennent toutes au génotype Z+. La durée d'excrétion peut atteindre dix jours en association avec une morbidité (atteinte nerveuse) et une mortalité importantes (Sturm-Ramirez *et al.* 2004). L'infection se transmet très efficacement de canard inoculé à canard contact (toutes les souches testées, à l'exception d'une seule, ont été transmises dans les cinq jours post-infection), ce qui n'était pas le cas pour les souches isolées jusqu'en 2001 inclus. Lors d'inoculation par voie intranasale d'une souche isolée de poulets en Corée du Sud en 2003 à douze canards de Pékin âgés de deux semaines, la mortalité est de 25 % avec une durée moyenne de survie de quatre jours, la réplication virale a lieu dans de multiples organes, mais les titres viraux atteints restent très inférieurs à ceux observés chez le poulet et chez la caille : la charge virale ne dépasse pas $1 \log_{10}$ EID₅₀/ml par voie oropharyngée comme par voie cloacale (Lee *et al.* 2005). L'excrétion est cependant suffisante pour permettre l'infection de l'ensemble des canards-contacts.

Conformément aux connaissances acquises pour d'autres virus influenza A, les souches « anciennes » de virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène (isolées à Hong-Kong en 1997) ne provoquent aucun symptôme chez le canard domestique et la durée d'excrétion varie de deux à cinq jours (Shortridge *et al.* 1998; Perkins et Swayne 2002). Puis, les souches isolées chez des anatidés captifs de Hong-Kong fin 2002 deviennent beaucoup plus pathogènes pour le canard domestique. Certaines souches plus récentes (isolées depuis 2003) sont moins pathogènes mais de grandes variations existent selon l'origine géographique des souches et l'espèce chez laquelle elles ont été isolées. La transmission horizontale du virus se produit facilement chez le canard colvert, bien que la charge virale excrétée soit beaucoup plus faible que chez le poulet et la caille.

La pathogénicité du virus H5N1 HP pour le canard est âge-dépendante : Pantin-Jackwood *et al.* ont inoculé simultanément huit canards de Pékin âgés de deux semaines et huit canards de la même espèce âgés de cinq semaines, par deux souches de virus de 2004, d'origine humaine (Pantin-Jackwood *et al.* 2006). La première souche⁽⁸⁶⁾ a provoqué la mort de sept des huit oiseaux âgés de deux semaines et l'apparition chez deux des canards âgés de cinq semaines d'une forme aiguë de maladie : signes nerveux et mort. La seconde souche⁽⁸⁷⁾ a provoqué la mort de trois des huit canards âgés de deux semaines, les symptômes observés ont été plus modérés et les signes nerveux absents ; aucun signe clinique n'est apparu chez les canards plus âgés, mais la réplication virale a eu lieu. L'excrétion virale par voie respiratoire a été importante pour les deux souches. La létalité n'est donc élevée que chez les jeunes canards (âgés de deux semaines) ; chez les canards plus âgés, selon les souches étudiées, la létalité est plus faible ou absente.

La pathogénicité pour le canard et la durée d'excrétion virale varient selon les souches de virus H5N1 HP. (Hulse-Post *et al.* 2005) ont comparé le pouvoir pathogène et la durée d'excrétion chez le canard colvert après infection expérimentale par des souches récentes⁽⁸⁸⁾ et anciennes⁽⁸⁹⁾. Avec les souches plus anciennes, l'excrétion virale se produit essentiellement au troisième jour post-infection, la voie cloacale prédomine sur la voie trachéale et le virus n'est plus décelable au-delà de sept jours. Pour les souches récentes, la pathogénicité est hétérogène (une souche très pathogène pour le canard, les autres ne provoquant qu'une expression clinique fruste), la réplication virale a lieu dans les tractus respiratoire et digestif, la charge virale est élevée autant dans les sécrétions nasales que dans les fèces des canards infectés et des canards-contacts (transmission horizontale efficace par l'eau d'abreuvement). La durée d'excrétion par les canards infectés a varié, selon les souches, de 11 à 17 jours. Les titres viraux les plus élevés sont décelés au troisième jour après infection et sont à ce moment-là, plus élevés dans les écouvillonnages trachéaux que dans les écouvillonnages cloacaux.

Une autre étude (Sturm-Ramirez *et al.* 2005) concerne l'infection expérimentale de canards colverts issus d'élevage et âgés de quatre à six semaines, par 23 souches de virus H5N1 HP, l'une étant d'origine humaine et les autres isolées de différentes espèces d'oiseaux domestiques et sauvages, en 2003 et 2004 au Vietnam, en Indonésie, en Thaïlande, en Chine et sur les marchés de volailles de Hong-Kong. Pour chaque souche, deux individus ont reçu une inoculation par voie « naturelle » : une dose de 10^6 à 10^7 EID₅₀ de virus dans un volume de 1 ml a été répartie en 0,5 ml par application cloacale, 0,2 ml par voie trachéale et les 0,3 ml restants instillés dans les narines, les yeux et l'oropharynx. Dans ces conditions expérimentales, les canards ont été réceptifs à toutes ces souches récentes et le virus a pu être réisolé au troisième jour post-infection pour l'ensemble des souches

(86) A/Vietnam/1203/04.

(87) A/Prachinburi/6231/04.

(88) Isolées en 2004 chez l'homme et le poulet au Vietnam.

(89) Isolées en 1997 et 2002 chez l'homme et le poulet, à Hong-Kong.

(des prélèvements trachéaux et cloacaux ont été effectués 3 et 5 jours post-infection). Les symptômes observés pendant les 14 jours suivant l'inoculation représentent toute la gamme possible d'une infection inapparente à des signes nerveux aigus et à la mort. L'ensemble des souches ont pu être répliquées par les canards infectés et 22 des 23 souches⁽⁹⁰⁾ ont été transmises aux canards contacts.

Le regroupement avec une étude antérieure faite dans les mêmes conditions (Sturm-Ramirez *et al.* 2004) a permis une analyse statistique des titres viraux obtenus par prélèvement trachéal et par prélèvement cloacal concernant une population totale de 135 canards colverts (70 canards inoculés et 65 canards contacts), qui montre qu'à trois jours post-infection, l'excrétion virale par voie trachéale a été plus élevée ($10^{3.5}$ EID₅₀ en moyenne) que par voie cloacale ($10^{0.5}$ EID₅₀ en moyenne) chez les canards inoculés et qu'à cinq jours post-infection, il en est de même pour les canards contacts (respectivement $10^{2.25}$ et $10^{0.5}$ EID₅₀ en moyenne).

La pathogénicité des souches est la même pour le canard colvert et le canard de Pékin; pour le canard de Barbarie, les données sont contradictoires.

Neuf souches différentes isolées en 2003 et 2004 ont été inoculées à des canards de Pékin, avec des résultats similaires à ceux observés chez le canard colvert: il ne semble pas y avoir de différence significative de réceptivité au virus H5N1 HP entre le canard colvert et le canard de Pékin, entre lesquels il n'existe pas de barrière génétique (le canard de Pékin est une variété blanche du canard colvert). Selon certains auteurs, la classification des souches selon leur pouvoir pathogène pour le canard colvert est également valable pour le canard de Barbarie (Pantin-Jackwood *et al.* 2006); d'autres résultats, obtenus avec une seule souche isolée en Belgique chez des aigles importés de Thaïlande⁽⁹¹⁾ (van Den Berg 2006; Steensels *et al.* 2007a) suggèrent que le canard de Barbarie est beaucoup plus sensible que le canard de Pékin. Mais ces données, qui ne portent que sur quelques individus, restent à confirmer et leur reproductibilité peut être compromise par le statut sanitaire et immunitaire des canards d'expérience.

Certaines souches isolées en 2003-2004 sont moins pathogènes pour le canard que celles de 2002. Selon certains auteurs (Lee *et al.* 2005; Pantin-Jackwood *et al.* 2006; Pantin-Jackwood et Swayne 2007), les souches de virus H5N1, après être devenues hautement pathogènes pour le canard en 2002, auraient ensuite retrouvé un caractère peu pathogène pour cette espèce, en liaison avec une durée d'excrétion et une charge virale plus élevées.

Chez le canard, au cours de l'évolution du virus influenza H5N1 hautement pathogène (HP) entre 1997 et 2004, l'excrétion par voie respiratoire est devenue prédominante sur l'excrétion par voie fécale. La pathogénicité du virus influenza aviaire H5N1 HP et l'importance de son excrétion dans cette espèce varient selon les souches et l'âge des oiseaux.

Le tractus digestif ne représente plus le lieu principal de réplication virale chez le canard infecté par des souches récentes de virus influenza H5N1 HP, il est remplacé par le tractus respiratoire, ce qui indiquerait un changement de la pathogénie de l'infection et impliquerait un changement de la voie principale de transmission, passant de féco-orale à orale-orale ou aérienne ou une combinaison de ces voies.

Autres volailles

Les souches récentes de virus H5N1 HP n'ont pas fait l'objet d'infections expérimentales chez les espèces, autres que le canard, qui sont élevées pour le renouvellement du gibier. En revanche, le pigeon a fait l'objet de plusieurs infections expérimentales par des souches isolées en Asie.

Une publication allemande (Klopffleisch *et al.* 2006) décrit l'infection de 14 pigeons âgés de quatre mois, par une souche isolée chez des poulets en 2003, en Indonésie (voie oculo-nasale, dose de 10^8 EID₅₀). Cinq individus sur 14 sont morts dans les 19 jours suivant l'inoculation, après avoir présenté des signes cliniques nerveux (dépression, torticolis, nystagmus, paralysie). Les neuf autres pigeons n'ont présenté qu'une réponse sérologique variant de 3 à 4 log₂. À l'autopsie, une hémorragie sous-cutanée, un hydropéricarde et une malacrie cérébrale ont été observés. L'histopathologie a montré des lésions de méningo-encéphalite chez les cinq individus ayant présenté des signes de maladie et aucune lésion chez les autres individus. La transmission à des poulets-contacts n'a pas eu lieu.

(90) L'exception concerne la souche A/Ck/HK/YU250/03, isolée chez le poulet à Hong-Kong en 2003.

(91) A/Crested eagle/Belgium/2004 (H5N1).

Une publication américaine fait état de données d'infection expérimentale chez des pigeons par deux souches de virus H5N1 HP isolées en Thaïlande en 2004 (Swayne 2007). Sur douze individus infectés par voie intranasale (dose 10^6 EID₅₀/ml), un seul a présenté des signes cliniques et est mort le sixième jour post-infection. Chez six des onze autres oiseaux, l'infection a pu être mise en évidence sérologiquement ou virologiquement, sans apparition de signes cliniques. L'excrétion a été faible (moins de 10^3 EID₅₀/ml) et s'est produite sporadiquement entre le deuxième et le dixième jour post-infection. Les titres ont été plus élevés chez le pigeon qui est mort, mais sont restés néanmoins beaucoup plus faibles que ceux observés chez le poulet infecté dans les mêmes conditions expérimentales. Les pigeons-contacts n'ont pas été infectés.

Une publication chinoise (Yu *et al.* 2007b) décrit l'infection expérimentale (voie intraveineuse, dose 10^6 EID₅₀) de pigeons âgés de quatre semaines, par sept souches (quatre individus par souche et quatre témoins) différentes de virus H5N1 HP, isolées à partir de prélèvements effectués sur différentes espèces domestiques et sauvages (poulet, oie, canard domestique, canard siffleur) en Chine centrale (Hubei) en 2004. Le taux de mortalité est très variable selon la souche : 37,5 % pour une souche isolée chez le canard siffleur, avec un temps moyen de survie (TMS) de 4,3 jours ; 25 % pour des souches isolées chez le poulet et l'oie d'élevage (TMS de 5 jours) ; 12,5 % pour une souche isolée chez le poulet (TMS 6 j). Trois souches (deux isolées chez le poulet et une chez le canard domestique) s'avèrent faiblement pathogènes pour les pigeons (aucune mortalité au bout de 10 jours).

Enfin, une publication américaine (Boon *et al.* 2007) montre que des pigeons Carneaux âgés de six semaines sont peu réceptifs et peu sensibles à l'infection par des souches récentes de virus H5N1 HP⁽⁹²⁾ : l'inoculation intranasale d'une dose de 10^6 EID₅₀ ne provoque aucune mortalité, la réplication virale est faible (ne dépassant pas $1,9 \log_{10}$ EID₅₀/ml par voie oropharyngée et $1 \log_{10}$ par voie cloacale) et même absente pour une souche isolée chez le canard domestique en Thaïlande en 2005. La transmission à des pigeons-contacts n'a pas lieu.

Lors d'infections expérimentales, le pigeon a montré une sensibilité très variable à différentes souches « récentes » du virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène. L'excrétion et le risque de transmission intra ou interspécifique du virus semblent faibles dans cette espèce.

2.3.2.2. Oiseaux sauvages

Infections naturelles

Il a été rapporté au paragraphe 2.1.2.2 qu'entre décembre 2002 et janvier 2003, à Hong-Kong, le virus H5N1 HP a provoqué une mortalité importante chez des espèces d'oiseaux sauvages, essentiellement **aquatiques**. Aucun phénomène de ce type n'avait été décrit depuis l'épisode de 1961 chez des sternes pierregarin d'Afrique du Sud, dû à un virus HP de sous-type H5N3. Les mesures de quarantaine et d'abattage mises en place ont permis de limiter l'importance de cette mortalité.

Depuis, de nombreuses espèces dont l'habitat est aquatique ont été trouvées infectées, mais le portage asymptomatique et le transport du virus sur de longues distances, ne sont pas formellement démontrés. Chez les espèces terrestres, des cas sporadiques ont été détectés dès 1997 puis en 2003 et continuent, dix ans plus tard, d'être déclarés dans des pays où la surveillance des mortalités d'oiseaux sauvages est effectuée. Le portage inapparent de virus H5N1 HP a pu être mis en évidence chez des passereaux (moineaux) uniquement en Asie, dans des zones fortement touchées par l'épizootie.

Infections naturelles chez les espèces d'oiseaux aquatiques

Les données disponibles concernent surtout l'infection naturelle par le virus H5N1 HP de populations d'Anseriformes (canards, oies, cygnes), ainsi que quelques populations de Charadriiformes (mouettes, goélands) et de Péléciformes (cormorans) avec apparition de morbidité et de mortalité. Seules deux publications, une russe et une chinoise, évoquent la possibilité de portage asymptomatique par des oiseaux sauvages migrateurs, mais des faiblesses méthodologiques peuvent y être relevées. En France et en Pologne, les études faites sur des cygnes tuberculés (Anseriformes) au printemps 2006 ne permettent pas d'affirmer que ces oiseaux peuvent être infectés de façon asymptomatique par le virus H5N1 HP d'origine asiatique.

Surveillance des populations de canards sauvages en Chine du Sud (2002-2005) : Anseriformes (Chen *et al.* 2006)

En Chine, pendant trois années consécutives (2002 à 2005) une surveillance a été effectuée sur les oiseaux migrateurs présents sur deux sites importants d'hivernage : les marais de Mai Po, à Hong-Kong et le lac Poyang dans la province de Jianxi (Chine sud-orientale). Au total, 13 115 prélèvements fécaux et cloacaux ont été collectés, dont 4 674 sur des canards migrateurs ou non, appartenant à trois espèces : canard à faucilles (falcated teal, *Anas falcata*), canard colvert (mallard, *Anas platyrhynchos*) et canard tacheté de Chine (spot-billed duck, *Anas*

(92) Isolées à partir de cailles et de canards domestiques en Thaïlande en 2005, et à partir d'oiseaux sauvages à Hong-Kong en 2006.

poecilorhyncha). 44 VIA représentant six sous-types d'HA ont été isolés, soit un taux d'isolement de 0,34 % (44/13115). Ces virus proviennent tous de canards en bonne santé apparente.

Six virus H5N1 HP ont été isolés en janvier et mars 2005 chez des canards en bonne santé apparente présents sur le site du lac Poyang, dans la période précédant la migration vers le nord, ce qui, selon les auteurs de cette publication, « indique que les oiseaux sauvages migrateurs peuvent disséminer le virus sur de longues distances ». Cependant, les oiseaux chez lesquels le virus a été isolé ne sont pas identifiés précisément. Des trois espèces prélevées, le canard à faucilles est migrateur ; le canard colvert peut être migrateur ou non, selon les populations ; enfin les populations de canard tacheté présentes au lac Poyang en hiver sont en grande partie non migratrices. En outre, des lâchers de canards domestiques sont fréquemment effectués par les habitants des villages riverains du lac. Le mélange de populations de canards domestiques et sauvages et parmi les espèces sauvages, de migrateurs et de sédentaires, ne permet donc pas d'affirmer que des canards prélevés sur ce site sont des « canards migrateurs » (Feare et Yasué 2006).

Le virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène a pu être détecté chez des canards sauvages en bonne santé apparente, présents sur un site d'hivernage en Chine du Sud au printemps 2005. La prévalence reste toutefois très faible. Ces études n'apportent pas de preuve formelle du transport du virus sur de longues distances par des canards migrateurs infectés.

Épisode du lac Qinghai (mai-juin 2005) : Ansériformes (oie à tête barrée, tadorne), Charadriiformes (mouette et goéland) et Péléciformes (grand cormoran)

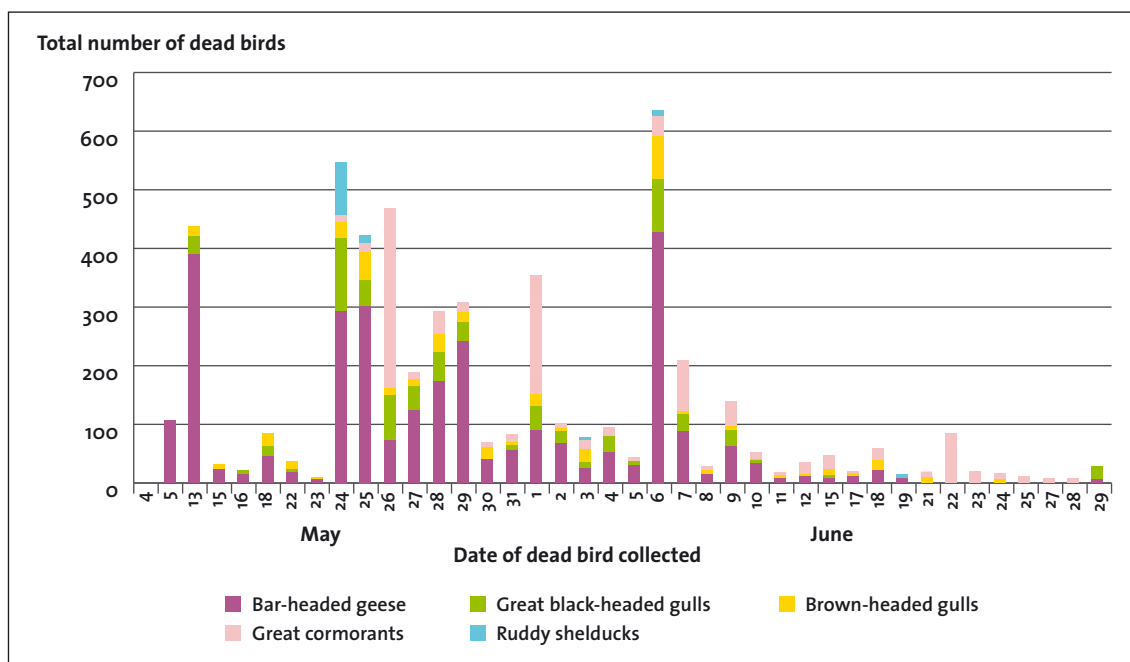
Au printemps 2005, une importante mortalité apparaît au lac Qinghai, en Chine occidentale : plus de 6 000 oiseaux aquatiques sauvages sont trouvés morts (cf. paragraphe 2.2.3.1). Des études chinoises (Chen *et al.* 2005 ; Liu *et al.* 2005 ; Chen 2006) permettent de connaître la chronologie et l'importance de la mortalité, ainsi que les symptômes et lésions observés chez les oiseaux sauvages du lac Qinghai. Parmi les espèces concernées, c'est surtout l'oie à tête barrée (*Anser indicus*) qui a été touchée (90 % des oiseaux morts). D'autres espèces ont ensuite été atteintes et, selon les études chinoises, l'observation de la mortalité chez les différentes espèces au cours du temps suppose que le virus s'est propagé d'une espèce à l'autre en l'espace de deux semaines à chaque fois (figure 15). Des signes nerveux (tremblements, opisthotonos) ont été observés, accompagnés de diarrhée. Les autopsies ont révélé l'existence d'une pancréatite nécrosante. Les lésions histologiques concernent le cerveau, le cœur et le pancréas. Si des causes autres que virales ne peuvent être exclues, plusieurs dizaines de virus sous-type H5N1 HP⁽⁹³⁾ ont été isolés des viscères, cerveau, écouvillons cloacaux et oropharyngés d'oiseaux malades et morts. Ces études ne permettent pas de préciser la durée et l'importance de l'excrétion par les différentes espèces concernées, dans ces conditions naturelles d'infection.

L'oie à tête barrée semble avoir transmis le virus à au moins quatre autres espèces d'oiseaux aquatiques présents sur le site : mouette du Tibet, goéland ichtyaète, grand cormoran et tadorne casarca (Chen 2006). Selon les études chinoises, c'est l'oie à tête barrée qui a apporté le virus au lac Qinghai, mais l'origine géographique de cette contamination est inconnue ; en l'absence officielle d'élevages de volailles à proximité du lac Qinghai, ces études évoquent la possibilité d'une contamination des oiseaux sauvages sur leurs sites d'hivernage de Chine du Sud (où la surveillance continue des marchés de volailles montre que le virus persiste à l'état enzootique), ce qui supposerait que des oiseaux infectés aient ensuite transporté le virus sur plusieurs centaines de kilomètres. Cependant, un article fait état de la présence d'élevages d'oies à tête barrée à proximité du lac Qinghai, dans le cadre d'un programme de repeuplement (Butler 2006b), ce qui soulève une autre possibilité d'explication : la contamination des oies migratrices après leur arrivée sur le site, par des oiseaux d'élevage infectés. Par ailleurs, l'épisode du lac Qinghai s'est produit au cours de la construction de la voie ferrée reliant la province de Qinghai au Tibet, qui s'est achevée en octobre 2006 (Peng *et al.* 2007) : une autre hypothèse est l'introduction du virus par des déplacements de volailles infectées, à l'occasion de ce chantier.

L'épisode du lac Qinghai (mai-juin 2006) montre que l'oie à tête barrée est réceptive et sensible au virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène et, selon des études chinoises, qu'elle a pu transmettre l'infection aux autres populations d'oiseaux aquatiques présents sur ce site. Cet épisode marque le début d'une controverse (toujours d'actualité) sur le rôle des oiseaux sauvages dans la propagation de l'épizootie, en particulier sur la possibilité de transport du virus sur de longues distances par les oiseaux migrateurs infectés (malades, porteurs asymptomatiques ou guéris).

(93) Des quatre génotypes trouvés chez les oiseaux du lac Qinghai, c'est le génotype C qui s'est propagé vers l'ouest (Kazakhstan, Mongolie puis Europe de l'ouest) au cours des mois suivants.

Figure 15 : Évolution quotidienne de la mortalité observée chez cinq espèces d'oiseaux sauvages au lac Qinghai (Chine occidentale) en mai-juin 2005 (source : Chen, 2006)



La figure 15 indique la mortalité rapportée en mai-juin 2006 au lac Qinghai, en Chine occidentale, chez cinq espèces : l'oie à tête barrée (bar-headed goose, *Anser indicus*), la mouette du Tibet (brown-headed gull, *Larus brunnicephalus*), le goéland ichtyaète (great black-headed gull, *Larus ichthyæetus*), le grand cormoran (Great cormorant, *Phalacrocorax carbo*) et le tadorne casarca (ruddy shelduck, *Tadorna ferruginea*). Les premiers oiseaux trouvés morts ont été des oies à tête barrée, le 5 mai. Le 13 mai, une mortalité a été observée pour la première fois chez la mouette du Tibet et le goéland ichtyaète. Le 24 mai, les populations de grand cormoran et de tadorne ont été touchées à leur tour. Jusqu'à 600 oiseaux morts ont été collectés en une seule journée.

Études russes : Sibérie (juillet 2005) : Podicipédiforme (grèbe huppé) sauvage/Ansériformes (canard) domestiques

Bien que Lvov et al rapportent l'isolement chez des « canards sauvages » en bonne santé apparente et chez un grèbe huppé juvénile, de souches de virus H5N1 phylogénétiquement proches des isolats du lac Qinghai, dans un village situé au centre de l'un des foyers apparus en Sibérie occidentale, à proximité du lac Chany (région de Novosibirsk) en juillet 2005 (Lvov *et al.* 2008a ; Lvov *et al.* 2008b), ceci ne permet pas de démontrer l'établissement de la lignée de Qinghai dans les populations d'oiseaux sauvages de Sibérie. Aussi, le rôle des oiseaux sauvages migrant par la « porte Dzungarienne⁽⁹⁴⁾ » dans la propagation de la maladie n'est-il pas formellement démontré (Lipatov *et al.* 2007 ; Sims 2007a).

L'établissement d'une sous-lignée virale de la lignée dite de Qinghai dans les populations d'oiseaux sauvages de Sibérie n'est pas démontré.

Données françaises (Ansériformes)

L'étude rétrospective du foyer de la Dombes (février à avril 2006) apporte des enseignements sur le rôle joué par plusieurs espèces d'oiseaux aquatiques dans l'épidémiologie de l'influenza aviaire (Baroux *et al.* 2007 ; Hars *et al.* 2007).

Il est admis que le virus a été introduit dans la Dombes en février 2006 par des oiseaux appartenant à des espèces migratrices (probablement des fuligules milouins, sans exclure la possible implication d'autres canards sauvages), lors de déplacements non migratoires, les oiseaux ayant été poussés vers l'ouest par la vague de froid depuis les pays déjà infectés des rivages de la mer Noire. Cependant, les introductions de virus dans la Dombes ont sans doute été multiples et/ou d'origines variées.

(94) « Dzhungarian gate » : passage entre les monts Tien Shan et le désert de Takla Makan à l'ouest, et les monts Altai (Mongolie) et le désert de Gobi à l'est, aboutissant dans les steppes de Sibérie occidentale.

L'épizootie, qui ne s'est manifestée cliniquement que durant huit semaines, est restée cantonnée (sauf exception) dans la région de la Dombes. Seuls vingt étangs ont été contaminés, dans un rayon de 25 km autour du premier cas et ceci bien que la topographie de la Dombes soit particulièrement favorable à une éventuelle diffusion.

La surveillance, dont la pression sur le terrain a été forte pendant plusieurs mois, n'a fait état que d'une soixantaine d'oiseaux morts excréteurs de virus H5N1 HP, dont 80 % de cygnes tuberculés (*Cygnus olor*). Cette espèce, dont la majeure partie de la population est **sédentaire**, s'est avérée être une bonne révélatrice de l'infection, car sensible au virus (mortalité estimée à 10 % au moins) et bien visible sur les étangs. Ces chiffres sont à rapporter aux 30 000 anatidés dénombrés sur les étangs de la Dombes en février-mars 2006, chez lesquels une mortalité élevée n'aurait pas échappé à la surveillance. Ce constat tend à laisser penser que le virus H5N1 HP de souche asiatique qui a sévi dans la Dombes était relativement peu pathogène et peu contagieux chez les oiseaux sauvages (Baroux *et al.* 2007; Hars *et al.* 2007).

Des analyses sérologiques ont été effectuées par l'AFSSA-Ploufragan sur 102 cygnes tuberculés apparemment sains de la Dombes fin mai-début juin 2006. Elles ont montré une réponse nettement positive à la recherche des anticorps anti-H5 (utilisation notamment d'un antigène dérivé d'une souche HP isolée dans la Dombes) et la présence, chez quelques-uns des individus testés, d'anticorps anti-N1. Ces résultats ne permettent cependant pas d'affirmer formellement que des cygnes en bonne santé apparente présents dans la région de la Dombes étaient infectés par le virus H5N1 HP. En effet, il est important de rappeler que des réponses sérologiques positives H5 ne permettent pas de préjuger du caractère LP ou HP du virus les ayant infectés; seules les méthodes virologiques qui dans le cas présent n'ont pas permis de détecter de virus (*cf.* paragraphe 1.2.1.3) auraient permis d'apprécier la pathogénicité du virus et de démontrer de façon indiscutable le sous-type (c'est-à-dire l'association H et N) du virus. En effet, la présence d'anticorps anti-N1 peut résulter d'une infection par un virus d'un autre sous-type d'HA.

Notons également que la surveillance active a permis d'isoler en France des souches virales FP (dont des H5), mais jamais de H5N1 HP, sur des oiseaux en apparente bonne santé, en particulier chez le canard colvert, dont le rôle épidémiologique reste encore mal connu, puisqu'il n'a jamais été trouvé porteur de virus H5N1 HP, y compris sur les cadavres d'oiseaux collectés en Dombes pendant l'épizootie, jusqu'à l'été 2007 où deux canards colverts morts en Moselle se sont avérés infectés.

Données polonaises

Des données polonaises⁽⁹⁵⁾ n'ayant pas fait l'objet de publication scientifique concernent une population d'une centaine de cygnes: à la suite de la découverte, le 3 mars 2006, de deux cygnes morts à Torun (Pologne), sur les rives de la Vistule, 113 cygnes en bonne santé apparente ont été placés dans une volière, dans l'attente des résultats des analyses effectuées sur les deux cygnes morts. Sur 25 de ces oiseaux apparemment sains ayant fait l'objet de prélèvements cloacaux initiaux, six ont présenté une réaction positive lors de la recherche du virus H5N1 et 19 une réponse négative. Le 13 mars, l'infection des deux cygnes morts a été biologiquement confirmée. Le 15 mars, le virus a également été isolé chez un cygne trouvé mort dans la volière. Le 28 mars, les 112 cygnes restants ont fait l'objet de prélèvements sanguins, cloacaux et respiratoires.

La RT-PCR a été positive chez un quart (32 sur 112) d'entre eux et quelques-uns ont également fourni une réponse sérologique positive lors de la recherche d'anticorps anti-N1⁽⁹⁶⁾. Les 32 cygnes ayant présenté une réponse positive ont été euthanasiés et les 80 oiseaux ayant présenté une réponse négative ont été relâchés dans leur habitat naturel. Mais le caractère hautement pathogène de ce virus n'a pas été démontré (réponse à la PCR faible et matériel insuffisant pour effectuer le séquençage). Bien que les analyses effectuées n'aient pas démontré le caractère hautement pathogène du virus H5N1 présent chez ces oiseaux, les résultats pouvaient laisser suspecter une infection par le virus H5N1 HP. Les autorités polonaises ont, par prévention, éliminé les oiseaux à réponse positive H5.

Le virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène (HP) a été isolé chez de nombreux cygnes tuberculés trouvés morts au cours de l'hiver 2005-2006 en Europe et notamment en France: cette espèce, de par sa sensibilité et sa visibilité sur les plans d'eaux, se révèle être une bonne sentinelle épidémiologique. Cependant, la présence du virus influenza aviaire H5N1 HP chez des cygnes en bonne santé apparente et pouvant jouer le rôle d'infectés asymptomatiques n'est pas formellement démontrée.

(95) Présentées lors de la réunion du comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale de mai 2006, et de la réunion annuelle des laboratoires de référence sur l'influenza aviaire à Bruxelles, en octobre 2006.

(96) Des résultats positifs ont été obtenus par RT-PCR à partir d'un prélèvement trachéal pour un cygne, de prélèvements cloacaux pour sept cygnes, de prélèvements trachéaux et cloacaux pour cinq cygnes, de prélèvements trachéaux pour quatre cygnes qui ont par ailleurs obtenus des sérologies positives (anticorps anti N1), de prélèvements cloacaux pour six cygnes qui ont par ailleurs obtenus des sérologies positives (anticorps anti N1) et de prélèvement trachéaux et cloacaux pour neuf cygnes qui ont par ailleurs obtenus des sérologies positives (anticorps anti N1).

Infections naturelles chez les espèces d'oiseaux terrestres

Les premiers cas sporadiques rapportés à Hong-Kong chez des oiseaux sauvages terrestres en 1997 (faucon pèlerin), pendant le premier épisode d'IA HP à virus H5N1 chez les volailles, pouvaient être considérés comme analogues à ceux observés antérieurement lors d'autres épizooties d'IA HP (cf. paragraphe 1.2.1.1: faucon sacré à proximité de foyers domestiques en Italie en 1999-2000, faucon pèlerin dans les Émirats arabes unis), les oiseaux sauvages étant des hôtes accidentels d'un VIA HP des volailles et ne jouant sans doute pas de rôle épidémiologique.

Lors de l'épisode de décembre 2002 – janvier 2003 (cf. paragraphe 2.1.2.2) n'ayant touché que des oiseaux, captifs ou libres, appartenant à des espèces sauvages, le virus a été isolé chez un pigeon biset et un moineau friquet trouvés morts dans la zone de quarantaine de l'un des parcs: ces cas sporadiques indiquent la sensibilité de ces espèces terrestres aux souches pathogènes circulant chez les oiseaux aquatiques sauvages.

Puis, au cours de la progression de la panzootie de décembre 2003 à août 2006, des oiseaux appartenant à des espèces terrestres très diverses (buse, corbeau, corneille, épervier, faucon, pie, vautour) trouvés morts à proximité de foyers domestiques en Asie, puis en Europe et en Afrique, ont été reconnus porteurs du virus.

En mai 2004, une enquête a été menée sur des moineaux de la province de Henan, à l'est de la Chine (Kou *et al.* 2005): des prélèvements cloacaux ont été effectués sur 38 oiseaux capturés dans le milieu naturel; 25 prélèvements ont présenté une réponse positive lors de recherche d'antigène viral influenza aviaire. Ces 25 prélèvements ont permis l'isolement de quatre souches de virus H5N1 HP, génétiquement différentes de la souche isolée en 1997 chez un moineau à Hong-Kong (génotype Z), mais issues du même ancêtre Gs/Gd.

Après inoculation expérimentale, ces souches sont hautement pathogènes pour le poulet mais ne provoquent pas de maladie chez le canard. Chez la souris, elles ne provoquent pas de mortalité mais ont pu être détectées dans le poumon ainsi que, pour l'un des isolats, dans le cerveau.

De janvier à mars 2007, de nouveaux cas sporadiques d'infection par le virus H5N1 HP ont été détectés à Hong-Kong chez d'autres espèces de Passériformes (capucin damier, pirolle à tête rouge, léiothrix à joues argent...), de Falconiformes (faucon crécerelle) et d'Accipitriformes (autour huppé)⁽⁹⁷⁾. En février 2007, des faucons ont été trouvés infectés au Koweït, et, en mars 2007, des corbeaux au Pakistan. L'ensemble de ces cas sporadiques d'infection par le virus H5N1 HP est probablement surtout révélateur du maintien du virus à l'état enzootique dans les zones concernées (Asie du Sud-Est, en particulier la Chine du Sud et Moyen-Orient), leur détection étant liée à l'existence de systèmes efficaces de surveillance des oiseaux sauvages libres ou captifs dans certains États (Hong-Kong, États de la péninsule arabe).

Dans les conditions naturelles, le rôle épidémiologique des oiseaux terrestres prédateurs (Accipitriformes, Falconiformes, Strigiformes) est sans doute très limité (cul-de-sac épidémiologique), le portage asymptomatique n'ayant pas été démontré chez ces espèces dans des conditions naturelles⁽⁹⁸⁾. Toutefois, dans des pays d'Afrique comme le Cameroun (Seck *et al.* 2007), l'hypothèse d'un rôle des oiseaux charognards (vautours) dans la propagation de l'infection d'un élevage à l'autre a été invoquée, dans la mesure où, d'une part, le niveau de biosécurité des élevages est faible⁽⁹⁹⁾, et où, d'autre part, le délai de mise en œuvre des mesures de contrôle a été très long (jusqu'à 45 jours).

Le rôle des Passériformes est difficile à estimer, dans la mesure où leur habitat terrestre ne permet pas la transmission « classique » d'un VIA par la voie féco-orale, ni sa persistance à long terme par l'interaction avec le milieu aquatique (cf. paragraphe 1.3). Cependant, leur présence très fréquente à proximité des élevages pourrait leur permettre de jouer un rôle de relais entre les volailles d'un élevage infecté et celles d'un élevage indemne, ou entre des volailles infectées et des oiseaux sauvages aquatiques, ou *vice-versa*, ceci n'étant possible que lorsqu'existent des failles dans les systèmes de biosécurité des élevages.

Les cas sporadiques d'infection par le virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène (HP) apparus au cours de la panzootie montrent que de nombreuses espèces d'oiseaux terrestres sont réceptives et sensibles à ce virus. En Asie uniquement (sud-est de la Chine), dans une zone où des élevages étaient infectés, des passereaux (moineaux) apparemment sains ont été trouvés porteurs, avec une prévalence significative, et excréteurs de virus influenza aviaire H5N1 HP appartenant à un génotype différent du génotype Z responsable d'une grande proportion de cas chez les volailles et les oiseaux sauvages aquatiques. Certaines espèces terrestres pourraient jouer le rôle d'espèces relais entre les volailles et les oiseaux sauvages aquatiques.

(97) Cf. paragraphe 2.2.6.4.

(98) La détection de virus H5N1 HP chez des aigles captifs importés illégalement de Thaïlande en Belgique (cf. paragraphe 2.2.2.2) soulève la question de la propagation éventuelle de la maladie sur de grandes distances par le commerce illégal d'espèces exotiques.

(99) La classification des systèmes d'élevage par la FAO reconnaît quatre catégories de 1 à 4, avec un niveau de biosécurité variant d'élevé à faible. La plupart des élevages camerounais appartiennent aux catégories 3 et 4.

Infections expérimentales

Infections expérimentales chez les espèces aquatiques

Charadriiformes

Seules des mouettes atricilles (*laughing gull*, *Larus atricilla*) ont fait l'objet d'infections expérimentales.

• Souches anciennes (Hong-Kong 1997)

La souche A/CK/HK/220/97 (Perkins et Swayne 2002) a été inoculée à huit mouettes atricilles, âgées de deux semaines et prélevées dans le milieu naturel, par voie intranasale (dose 10^6 EID₅₀). Aucun symptôme n'a été observé mais des lésions histologiques modérées ont été mises en évidence : pneumonie interstitielle et inflammation des sacs aériens. Des antigènes viraux n'ont pas été décelés dans les organes atteints, mais un réisolement faible de virus ($\leq 10^{1.9}$ EID₅₀/g tissu) a été possible à partir du rein et/ou du poumon. Dans des conditions expérimentales concernant huit individus seulement, la réceptivité de la mouette atricille à cette souche isolée chez le poulet en 1997 est donc faible et la réplication virale est peu importante.

• Souches récentes (2001 et 2005)

Une étude américaine récente (Brown *et al.* 2006) concerne la sensibilité de la mouette atricille à deux souches, l'une isolée chez un cygne sauvage en Mongolie en 2005⁽¹⁰⁰⁾ et l'autre isolée dans de la viande de canard en 2001⁽¹⁰¹⁾. Chacune des souches a été inoculée à trois individus âgés de 12 semaines (prélevés dans le milieu naturel à deux semaines d'âge), par voie intranasale (dose de 10^6 EID₅₀/0,1 ml).

Les trois individus infectés par la souche de 2005 ont présenté des signes nerveux de maladie⁽¹⁰²⁾ et deux sur trois sont morts. La mouette survivante a présenté une amélioration clinique mais un port de tête anormal a persisté jusqu'à la fin de l'expérimentation.

La souche de 2001 a également provoqué la mort de deux individus sur trois ; la mouette survivante a présenté des signes cliniques pendant huit jours puis a guéri, ne présentant au bout des 20 jours de l'expérimentation plus aucun signe de morbidité.

L'autopsie des oiseaux morts a révélé des pétéchies sur le cœur, une pancréatite et une encéphalite nécrosantes. Chez les oiseaux guéris, les lésions observées étaient moins sévères (encéphalite périvasculaire et pancréatite). Les antigènes viraux ont été décelés dans les cellules neuronales et endothéliales du cerveau, dans le pancréas et la glande surrénale.

Chez les oiseaux n'ayant pas survécu à l'infection, les titres viraux ont été élevés dans les prélèvements oropharyngés et cloacaux et le virus a pu être réisolé à partir de plusieurs organes. L'excrétion virale a été importante et prolongée chez tous les oiseaux ayant succombé :

- souche Mongolie/05 : durée d'excrétion de 7-8 jours, par voie oropharyngée $10^{4.2}$ EID₅₀/ml (moyenne des oiseaux excréteurs) et par voie cloacale 4-7 jours, $10^{2.6}$ en moyenne ;
- souche Anyang/01 : par voie oropharyngée 6-10 jours, 10^5 EID₅₀/ml en moyenne et par voie cloacale 3-6 jours, 10^2 EID₅₀/ml en moyenne.

Par contre, pour les oiseaux ayant survécu, les titres viraux ont été faibles dans les prélèvements cloacaux (moins de 10^2 EID₅₀/ml) et les prélèvements oropharyngés n'ont permis l'isolement du virus qu'aux jours 1 et 2 post-infection.

Bien que le nombre d'individus concernés soit très faible (six au total), ces données indiquent que la mouette atricille, qui n'était pas sensible à l'infection expérimentale par certaines souches de virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène isolées en 1997, est sensible expérimentalement aux souches plus récentes ; l'excrétion virale est importante et prolongée chez les individus succombant à la maladie ; la guérison est possible pour un tiers des individus mais l'excrétion virale par les deux voies (respiratoire et fécale) est alors beaucoup plus faible.

La mouette atricille peut donc être considérée comme réceptive et sensible aux souches de virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogènes isolées à partir de 2003. Certains individus guérissent mais leur capacité à diffuser le virus est alors beaucoup plus faible.

Ces données expérimentales semblent cohérentes avec la mortalité observée en mai-juin 2005 chez une autre espèce de mouette, la mouette du Tibet et chez le goéland ichtyaète, au site du lac Qinghai.

(100) A/Whooper Swan/Mongolia/244/05.

(101) A/Duck Meat/Anyang/01.

(102) Faiblesse, plumage ébouriffé, yeux voilés, incoordination et/ou torticolis.

Ansériformes

• Souches anciennes

Les données disponibles pour le canard domestique, présentées au paragraphe 2.3.2.1.2, qui concernent le canard colvert, sont les seules données disponibles d'infections expérimentales par les souches anciennes de virus H5N1 HP. Or elles ne sont pas forcément extrapolables aux canards sauvages appartenant à d'autres espèces.

• Souches récentes

Des études faites aux Pays-Bas (Fouchier 2006 ; Fouchier *et al.* 2007) sur plusieurs espèces de canards sauvages européens infectés expérimentalement par une souche de virus H5N1 HP isolée chez la dinde en 2005 en Turquie, montrent une excrétion respiratoire importante et une excrétion fécale faible chez les canards colverts et les sarcelles d'hiver, une réplication virale très élevée chez le fuligule milouin, associée à une morbidité marquée avec présence du virus dans de nombreux organes mais excrétion fécale faible et une absence de morbidité et de détection du virus dans le cloaque chez le canard siffleur et le canard chipeau. Globalement, la durée de l'excrétion par voie respiratoire est beaucoup plus longue (double) que par voie fécale (1-2 jours seulement).

Brown *et al.* ont infecté expérimentalement plusieurs espèces nord-américaines de canards sauvages : le canard colvert (mallard, *Anas platyrhynchos*), le canard pilet nordique (Northern pintail, *Anas acuta*), la sarcelle à ailes vertes (*Anas crecca*), le fuligule à tête rouge (*Aythya americana*) et le canard carolin (wood duck, *Aix sponsa*), ces espèces étant choisies, de même que la mouette atricille, dans le but d'estimer leur rôle potentiel dans la diffusion du virus (Brown *et al.* 2006). Le protocole expérimental utilisé a été le même que ci-dessus pour la mouette atricille ; les canards utilisés étaient par contre issus d'élevage et âgés de 10 à 16 semaines, en cohérence avec l'âge des oiseaux en période pré-migratoire en fin d'été ou début d'automne, au moment où la prévalence des VIA est la plus élevée chez les canards sauvages. Chacune des deux souches a été inoculée à trois individus de chaque espèce.

La seule espèce à présenter une morbidité et une mortalité a été le canard carolin : deux des trois oiseaux infectés par la souche de 2005 ont présenté des signes cliniques (nerveux) sévères. L'un des oiseaux est mort sept jours après l'infection et le second a été euthanasié le huitième jour. La souche de 2001 a provoqué l'apparition de symptômes similaires chez deux oiseaux sur trois, avec évolution fatale pour l'un et guérison pour le deuxième, sans séquelle. Dans les deux groupes, un oiseau sur trois n'a donc présenté aucun signe clinique, de même que l'ensemble des oiseaux des autres espèces. L'excrétion par voie respiratoire a été plus longue (4-6 jours pour la souche de 2005, 7 jours pour la souche de 2001) que par voie cloacale (2,3 et 4,5 jours respectivement). Le canard carolin, canard de surface dont on trouve des populations au sud et au nord des États-Unis, est donc expérimentalement plus sensible que d'autres espèces de canards tels que le canard colvert (considéré comme un réservoir important de VIA), le canard pilet et la sarcelle à ailes bleues (migrateurs à longue distance) et le fuligule à tête rouge (canard plongeur). Ceci est cohérent avec la mortalité rapportée chez le canard carolin à Hong-Kong fin 2002 : 18 des 26 canards de cette espèce présents sur les plans d'eau des parcs atteints par le virus H5N1 HP étaient morts et 16 d'entre eux avaient présenté une réponse positive à la recherche du virus (Ellis *et al.* 2004c).

La pathogénicité du virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène pour les canards sauvages varie selon l'espèce. Chez les espèces sensibles, la prédominance de l'excrétion respiratoire sur l'excrétion cloacale est démontrée expérimentalement pour certaines souches.

Infections expérimentales chez les espèces terrestres

• Souches anciennes

Chez les oiseaux terrestres, la réceptivité et l'excrétion virale semblent très variables selon les espèces. L'infection expérimentale par la souche CK/HK/220/97 (voie intranasale, dose 10^6 ELD₅₀) de plusieurs espèces de jeunes passereaux⁽¹⁰³⁾ (diamant mandarin, roselin familier, moineau, étourneau sansonnet, bruant) et de perruches (Perkins et Swayne 2003a) montre que les moineaux sont peu réceptifs à l'infection (morbidité faible) et multiplient peu le virus ; néanmoins, le virus a pu être mis en évidence dans l'appareil génital sept jours après l'infection, associé à des lésions microscopiques sévères. Les étourneaux sont quasi-résistants à l'infection. Les bruants, les diamants mandarins et les perruches sont très sensibles à l'infection (près de 100 % de létalité), en liaison avec une réplication virale intense.

Ces données, qui ne concernent qu'une dizaine d'individus tout au plus de chaque espèce, apportent peu d'informations sur la durée d'excrétion du virus et sur sa persistance dans l'organisme de l'oiseau.

(103) Les moineaux, étourneaux et pinsons ont été prélevés dans le milieu naturel ; les autres espèces sont issues d'élevages.

• Souches récentes

Une publication américaine récente (Swayne 2007) cite des données concernant l'infection expérimentale d'une corneille d'Amérique (American crow, *Corvus brachyrhynchos*) par une souche isolée chez des corneilles en Thaïlande en 2005⁽¹⁰⁴⁾. Le nombre d'individus, l'origine des oiseaux et la dose d'inoculation ne sont pas précisés. Après inoculation par voie intra-nasale, de faibles titres viraux (moins de 10^2 EID₅₀/ml) ont été mis en évidence sur les écouvillons cloacaux du deuxième au huitième jour post-infection et des titres moyens (moins de 10^4 EID₅₀/ml) du premier au huitième jour dans l'oropharynx (les oiseaux ont ensuite été euthanasiés en raison de la sévérité des symptômes).

Une autre étude américaine (Boon *et al.* 2007) concerne l'infection par voie intranasale de 12 moineaux friquets (house sparrow, *Passer domesticus*) et de 5 étourneaux (European starling, *Sturnus vulgaris*), prélevés dans le milieu naturel, par quatre souches récentes de virus H5N1 HP isolées en Asie du Sud-Est (en 2005 en Thaïlande et en 2006 à Hong-Kong) : l'inoculation d'une dose de 10^6 EID₅₀ provoque la mort de 66 à 100 % des moineaux (TMS variant de 4,2 à 6,3 jours) selon la souche, tandis qu'aucune mortalité n'apparaît chez les étourneaux. L'excrétion virale est similaire dans les deux espèces, avec un pic d'excrétion au quatrième jour post-infection. La transmission aux oiseaux contacts se produit pour une seule souche chez les étourneaux et pas chez les moineaux.

Les corbeaux, corneilles, bruants, diamants, mandarins et les perruches sont très sensibles aux souches récentes ou anciennes de virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène. Les moineaux sont résistants aux souches anciennes et plus sensibles aux souches récentes. Les étourneaux sont résistants à l'ensemble des souches testées.

2.3.3. Données d'épidémiologie analytiques disponibles concernant les mammifères

Le spectre d'hôtes du virus H5N1 HP s'étend à des familles de mammifères (des grands félidés notamment) qui n'étaient pas considérées avant fin 2003 comme réceptives aux VIA. En revanche, le porc, qui joue un rôle dans la circulation de plusieurs sous-types de VIA, s'est avéré très peu réceptif au virus H5N1 HP. Cette différence de spectre d'hôtes ne semble cependant pas jouer un rôle significatif dans la propagation du virus, ni dans son maintien au sein des populations animales : en l'état actuel des connaissances, les mammifères réceptifs au virus H5N1 HP peuvent être considérés comme des hôtes accidentels ou aberrants et leur rôle dans la dissémination du virus est très probablement celui d'un cul-de-sac épidémiologique. De plus, les effectifs concernés sont trop faibles pour être significatifs et les contextes trop particuliers pour être généralisables. Il est cependant possible de distinguer des espèces très peu réceptives et d'autres qui le sont davantage.

2.3.3.1. Espèces très peu réceptives au virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique (conditions naturelles et expérimentales)

En l'état actuel des connaissances, deux espèces chez lesquelles d'autres VIA peuvent circuler (*cf.* partie 1) semblent très peu réceptives au virus H5N1 HP : le chien (canidés) et le porc (suidés) ; une faible réceptivité au virus a également pu être prouvée chez la fouine (mustélidés) et chez la civette palmiste d'Owston (viverridés).

Porc

Dans cette espèce, la circulation du virus H5N1 HP a été très limitée dans les conditions naturelles d'élevage. Ainsi, dans un environnement où l'épizootie aviaire était en plein développement, une surveillance sérologique effectuée dans un abattoir du Vietnam en 2004 n'a permis de déceler que huit porcs sérologiquement positifs sur 3 000 porcs testés (Choi *et al.* 2005).

Ces résultats sont cohérents avec les données expérimentales : des porcs ont pu être infectés expérimentalement (Choi *et al.* 2005) par des souches de virus H5N1 HP isolées au Vietnam et en Thaïlande en 2004 ; les porcs ont présenté une excrétion par voie nasale, mais les porcs contacts n'ont pas été infectés.

En 2005 et 2006 en Chine (Yu *et al.* 2007a), une enquête réalisée dans huit provinces sur 500 prélèvements réalisés à l'abattoir (écouvillons) a permis d'isoler cinq VIA : un H1N1 et quatre H3N2, toutes ces souches étant d'origine humaine, mais aucune n'appartenant au sous-type H5N1.

Les enquêtes effectuées chez le porc en Asie montrent qu'il est très peu réceptif au virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène.

(104) A/Crow/Thailand/1C/2005 (H5N1).

Cependant, la surveillance de cette espèce, réceptive à la fois aux VIA aviaires et humains, doit être maintenue, en raison de son rôle potentiel comme creuset de réassortiment des virus influenza. Dans l'Union européenne, le programme ESNIP2 (cf. paragraphe 3.6.2.1) prend en compte le suivi de l'infection par des souches de virus H5N1.

Chien

Il a tout d'abord été annoncé (Butler 2006a) qu'une enquête de séroprévalence avait mis en évidence l'infection de chiens par le virus H5N1 HP. Puis, une publication thaïlandaise (Songserm *et al.* 2006b) a décrit un cas unique d'infection fatale par le virus H5N1 HP chez un chien, en octobre 2004, dans une zone où de nombreux canards étaient infectés. L'animal, âgé d'un an, présentait une épistaxis et, à l'autopsie, une congestion et un œdème pulmonaire sévères. Le séquençage et l'analyse phylogénétique de la souche isolée⁽¹⁰⁵⁾ dans le tissu pulmonaire ont montré sa proximité avec les souches isolées à la même période en Thaïlande chez des tigres, des poulets, des canards et des personnes. La voie d'infection la plus probable est à l'occasion de la consommation de carcasses de canards infectés. Ce cas unique d'infection naturelle n'a pas été suivi d'une circulation intra-spécifique du virus H5N1 HP.

Mustélidés

Un cas unique d'infection naturelle (Klopfleisch *et al.* 2007) concerne une fouine (stone marten, *Martes foina*) trouvée agonisante⁽¹⁰⁶⁾ le 2 mars 2006 sur l'île de Rügen, dans la même zone lourdement touchée (125 cas d'infection dans l'avifaune sauvage) que trois chats domestiques (cf. paragraphe 2.3.3.2). La source d'infection de ce mammifère prédateur a probablement été la consommation d'un oiseau contaminé. La sensibilité de cette espèce dans des conditions naturelles est à rapprocher de celle d'un autre mustélidé, le furet, en tant qu'animal de laboratoire (cf. paragraphe 2.3.3.3) ainsi que de celle du vison à d'autres VIA (cf. partie 1). Son rôle épidémiologique est sans doute très limité.

Viverridés

Sur 23 civettes palmistes d'Owston (*Owston palm-civet*, *Chrotogale owstoni*) élevées dans un zoo du nord du Vietnam dans le cadre d'un programme de conservation, trois (élevées dans la même cage) ont été infectées naturellement par le virus H5N1 HP et sont mortes après avoir présenté un syndrome fébrile et nerveux. Le virus a été isolé dans plusieurs organes dont le poumon, le cerveau, le rein et le tractus intestinal (Robertson *et al.* 2006). Le contact direct avec le premier animal malade peut avoir entraîné la contamination des deux autres civettes; les animaux élevés dans d'autres cages n'ont pas été infectés. La source initiale d'exposition n'a pu être déterminée; ces animaux n'étaient pas nourris par des carcasses de volailles crues. Le rôle épidémiologique des viverridés semble anecdotique.

2.3.3.2. Espèces plus réceptives (conditions naturelles et expérimentales)

L'infection naturelle par le virus H5N1 HP a été prouvée à plusieurs reprises chez des félidés captifs (tigres et léopards) et domestiques (chats). Elle a pu être reproduite expérimentalement chez le chat.

Félidés

Les premiers félidés reconnus infectés par le virus H5N1 HP ont été deux tigres et deux léopards élevés en captivité dans un zoo de Thaïlande, dont la source d'exposition semble avoir été l'alimentation par des carcasses crues de poulets infectés. Puis, la possibilité d'une transmission de tigre à tigre a été évoquée lors d'un second épisode, en octobre 2004.

La mort de chats à proximité de foyers à virus H5N1 HP touchant des volailles a tout d'abord été rapportée en Thaïlande, en février 2004. Une publication récente (Songserm *et al.* 2006a) fait état de l'isolement d'une souche de virus H5N1 HP chez un chat, mort en février 2004 dans ce pays, dans une zone où de nombreux oiseaux (pigeons) étaient trouvés morts. Ce chat a présenté un syndrome de détresse respiratoire et des convulsions. Les lésions observées étaient une conjonctivite, un œdème pulmonaire, une congestion cérébrale et rénale et une hémorragie intestinale.

La mort de chats a également été signalée en Turquie, mais des prélèvements n'ont pas été effectués.

Une souche de virus H5N1 HP appartenant à la lignée de Qinghai a ensuite été isolée chez deux chats prélevés parmi cinq individus morts à proximité d'un foyer domestique au nord de l'Iraq (Kurdistan) en février 2006 (Yingst *et al.* 2006).

(105) A/Dog/Thailand/KU-08/04.

(106) La gravité du tableau clinique a conduit à l'euthanasie.

En Europe, en février 2006, (i) l'infection fatale de trois chats domestiques par le virus H5N1 HP a été confirmée en Allemagne⁽¹⁰⁷⁾, probablement après consommation de carcasses d'oiseaux sauvages infectés et (ii) l'infection asymptomatique de trois chats a été décrite en Autriche (Leschnik *et al.* 2007). Pour ces derniers cas, c'est un cygne tuberculé malade qui aurait été à l'origine de l'exposition au virus H5N1 HP d'un groupe de chats présents dans un refuge, par accès commun à un enclos extérieur (séparation entre les chats et les oiseaux par un simple grillage). Sur une population de 194 chats ayant pu être en contact avec les déjections de ce cygne tuberculé infecté⁽¹⁰⁸⁾, ou avec un chat jouant le rôle de vecteur passif, 40 individus ont fait l'objet de prélèvements oropharyngés et fécaux. Le virus H5N1 HP a été détecté (par PCR sur écouvillonnage oropharynx) chez 3 d'entre eux, 8 jours après la mort du cygne reconnu infecté. Au jour 15 post-exposition, plus aucun de ces 40 individus n'a présenté de réponse positive lors d'écouvillonnage oropharynx et fécal. Des analyses sérologiques ont également été effectuées : deux chats ont présenté une séroconversion, dont l'un des trois individus à réponse positive à la PCR. En tout, 3 des 4 chats ayant présenté une réponse positive (PCR ou sérologie) n'ont présenté aucun signe de maladie au cours des 50 jours qui ont suivi le contact avec le cygne infecté. Plus aucune excrétion virale (pharyngée ou fécale) n'a pu être mise en évidence pendant cette période de surveillance et il n'y a pas eu de transmission horizontale aux chats-contacts. Il s'agit de la première description d'infection asymptomatique de chats par le virus H5N1 HP ; ces cas pourraient être liés à des doses infectieuses faibles, insuffisantes pour permettre l'atteinte des voies respiratoires inférieures et entraîner l'apparition d'une forme aiguë de maladie (Thiry *et al.* 2007).

En Allemagne, les lésions décrites chez les chats trouvés morts (Klopfleisch *et al.* 2007) étaient une broncho-pneumonie interstitielle et une nécrose hépatique, ainsi qu'une nécrose lymphoïde de la rate et des plaques de Peyer et une nécrose du cortex de la glande surrénale. Les écouvillonnages oropharyngés ont permis de détecter le virus (par RT-PCR).

La voie d'entrée du virus H5N1 HP lors d'infection naturelle chez les chats ne peut être déterminée précisément, car leur mode de consommation des proies peut impliquer aussi bien la voie orale stricte que la voie respiratoire, voire la voie conjonctivale (il en est de même pour les grands félidés morts en captivité en Thaïlande). Les morts groupées dans le temps ne sont pas en faveur d'une transmission horizontale de chat à chat, mais plutôt d'une contamination par une source commune.

L'infection expérimentale (Kuiken *et al.* 2004 ; Rimmelzwaan *et al.* 2006) de trois chats par une souche isolée chez l'homme (A/Vietnam/1194/04), par consommation de poussins d'un jour contaminés contenant des titres infectieux très élevés (10^9 EID₅₀/g de tissus), a montré la réceptivité et la sensibilité du chat au virus. Il en est de même pour la voie intratrachéale avec une dose virale plus modérée ($2,5 \times 10^4$ TCID₅₀) qui a permis de reproduire la maladie, avec une excrétion virale à partir du troisième jour post-infection et des lésions pulmonaires. Mais cette expérimentation ne permet pas de trancher la question de la voie d'entrée du virus dans des conditions naturelles.

La transmission horizontale à des chats contacts a été possible. Bien que, dans les conditions expérimentales précitées, le tractus respiratoire des chats infectés présente une charge virale importante permettant une transmission secondaire, la charge virale des écouvillons trachéaux réalisés sur les chats contacts est inférieure à celle des chats infectés. Les éléments fournis dans cette expérimentation ne permettent donc pas d'évaluer la capacité des chats-contacts à pouvoir eux-mêmes infecter d'autres chats (transmission intraspécifique pérenne).

Il a été annoncé (Mackenzie 2007) qu'une enquête sérologique, réalisée en Indonésie en 2006 et portant sur 500 chats errants, à proximité de marchés de volailles vivantes situés dans des zones où des foyers domestiques d'IA HP à virus H5N1 étaient apparus récemment, montrerait que 20 % de ces chats étaient porteurs d'anticorps spécifiques des virus H5N1, mais aucune publication scientifique n'a encore confirmé cette information. En avril 2007, en Indonésie, a été lancée une enquête⁽¹⁰⁹⁾ d'une durée de trois mois visant à préciser le rôle que pourraient jouer les chats errants vivant à proximité des marchés de volailles dans la propagation du virus H5N1 HP, voire dans son évolution. Cette enquête devrait permettre de déterminer si la circulation intraspécifique du virus (très peu probable en l'état actuel des connaissances) se produit chez le chat.

(107) Cf. paragraphe 2.2.4.2.

(108) L'oiseau est mort après avoir séjourné 24 h au refuge.

(109) Sous l'égide de la FAO et en collaboration avec l'Université Erasmus de Rotterdam.

Bien que la transmission horizontale soit probablement possible dans des conditions naturelles chez le tigre et le léopard et qu'elle soit prouvée dans des conditions expérimentales chez le chat, le rôle des félidés dans la circulation du virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène est sans doute très limité. Celui des canidés, des viverridés et des mustélidés est sans doute anecdotique. Cependant, les carnivores domestiques peuvent, au même titre que tout animal vertébré ou invertébré, jouer un rôle de vecteur passif.

2.3.3.3. Degré de réceptivité et de sensibilité des espèces de laboratoire

La réceptivité et la sensibilité de plusieurs espèces de mammifères de laboratoire au virus H5N1 HP inoculé expérimentalement en fait des modèles pour l'étude de l'évolution de la maladie chez l'homme, ainsi que pour l'exploration des bases moléculaires de la virulence et de l'extension du spectre d'hôtes.

Des singes macaques (*Macaca fascicularis*) ont fait l'objet d'une infection expérimentale visant à mieux connaître la pathogénicité du virus H5N1 HP chez les primates (Kuiken *et al.* 2003). Chez ces animaux, l'inoculation de la souche isolée lors du premier cas humain de Hong-Kong en 1997 entraîne l'apparition (quatre jours après infection par voie intratrachéale, amygdalienne et conjonctivale) de lésions du tractus respiratoire et des ganglions lymphatiques associés, puis (entre quatre et sept jours post-infection) l'atteinte d'autres organes (rate, foie); mais la réplication virale semble avoir lieu uniquement au niveau pulmonaire, ainsi que dans les amygdales pour deux singes sur quatre. Les lésions pulmonaires sont similaires à celles observées lors de l'infection expérimentale de singes macaques par une souche de VIA humain (H1N1).

La souris est très fréquemment utilisée comme modèle d'infection humaine par le virus H5N1 HP (ainsi que pour le développement des vaccins et des inhibiteurs de la réplication virale), avec (pour la même souche A/Hong-Kong/156/97) des résultats similaires à ceux observés chez le macaque; cependant, les lésions des organes extra-respiratoires sont absentes, bien que le virus soit détecté dans le système nerveux central, le muscle cardiaque et le foie. Les souches isolées chez l'homme à Hong-Kong en 1997 peuvent être réparties en deux groupes: certaines sont non virulentes sans adaptation préalable chez la souris et ne provoquent qu'une maladie atténuée, sans mortalité; les autres sont très virulentes et létales.

L'infection expérimentale d'un autre rongeur, le rat et d'un lagomorphe, le lapin blanc de Nouvelle-Zélande (Perkins et Swayne 2003b) par la souche CK/HK/220/1997 n'a pas provoqué d'état morbide chez ces espèces. De plus, le virus n'a pas pu être réisolé. Ces espèces peuvent donc être considérées comme non réceptives aux souches « anciennes » de H5N1 HP. Aucune souche récente de H5N1 HP n'a été inoculée expérimentalement à ces espèces.

Le furet, animal de laboratoire de la famille des mustélidés, apparaît comme un très bon modèle, car son infection expérimentale provoque l'apparition d'une maladie très proche de celle observée chez l'homme (Govorkova *et al.* 2005), associée à une excrétion virale prolongée et à une propagation systémique du virus. Les souches de virus H5N1 HP d'origine humaine présentent chez cette espèce (comme chez la souris) un neurotropisme très net, ainsi qu'une pathogénicité plus importante que les souches d'origine aviaire. Parmi ces dernières, ce sont les souches isolées chez le canard et la caille qui sont létales, les souches isolées chez le poulet ne provoquant qu'une maladie modérée, sans mortalité.

2.3.4. Rôle de l'environnement

Peu de données permettent de préciser la durée de survie du virus H5N1 HP hors de son hôte-réservoir⁽¹¹⁰⁾.

L'ensemble des données (cf. paragraphe 1.3.1.4) concernant la survie des VIA en général indique qu'elle est optimale dans l'eau glacée des lacs ou autres plans d'eau douce des zones froides (zones boréales où se reproduisent les oiseaux aquatiques). En revanche, la durée de survie du virus H5N1 HP dans l'eau non gelée des plans d'eau des zones tempérées fréquentés par les oiseaux aquatiques est mal connue, les données disponibles concernant d'autres VIA.

Dans les zones chaudes, les conditions climatiques ne permettent qu'une survie de quelques jours en dehors de l'organisme de l'hôte. Une communication (Songserm 2006) a fait état d'une durée de survie du virus H5N1 HP de trois jours à 29 °C dans l'eau des rizières en Thaïlande.

(110) Cf. avis de l'Afssa n° 2006-SA-0163 du 28 juin 2006.

Selon Webster et Hulse-Post (WHO 2006), la stabilité thermique des souches récentes de virus H5N1 HP serait supérieure à celle des souches anciennes : le virus, isolé au troisième jour post-infection à la concentration de $10^{2.25}$ à $10^{3.75}$ EID₅₀ par gramme de fèces fraîches est devenu indétectable après dessiccation pendant une nuit à température ambiante (20 °C). Les titres viraux ont diminué dans les fèces maintenues humides à 25 °C, mais le virus est resté détectable pendant 7 jours. À 37 °C, le virus est resté détectable dans les fèces humides pendant quatre à six jours selon les souches. Lorsque les fèces humides ont été maintenues à 4 °C, le virus a conservé son pouvoir infectieux jusqu'à la fin des 20 jours de l'expérimentation.

Enfin, une publication américaine récente (Brown *et al.* 2007) compare la persistance de l'infectiosité de deux souches de virus H5N1 HP⁽¹¹¹⁾ à celle de huit souches de VIA FP H5 et H7, toutes isolées chez des oiseaux aquatiques sauvages, à deux températures (17 et 28 °C) et à trois degrés de salinité (0, 15 et 30 % en volume de sel de mer dans l'eau) : la durée de persistance de la souche la plus récente (de 2005) de virus H5N1 HP est plus courte que celle des VIA d'origine sauvage et il en est de même en eau douce pour la souche la plus ancienne (de 2001) ; en revanche, à des degrés de salinité élevés, la souche de 2001 persiste plus longtemps que la plupart des souches FP isolées chez les oiseaux sauvages. Ceci montre qu'il est nécessaire d'évaluer la persistance de ces virus dans des conditions variées.

Les souches récentes de virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène pourraient présenter une durée de survie plus importante (cinq jours en moyenne) à des températures élevées (37 °C) que les souches anciennes (trois jours à 29 °C), ce qui pourrait avoir favorisé la résurgence de la maladie en Asie pendant la saison chaude. Néanmoins, leur persistance en eau douce est inférieure à celle des virus H5 faiblement pathogènes. De plus, comme tous les virus influenza, leur persistance en eau salée est inférieure à leur persistance en eau douce.

2.3.5. Modalités de transmission

2.3.5.1. Dans la faune domestique et captive

Les modalités de transmission du virus par les gallinacés sont les mêmes pour le virus H5N1 HP d'origine asiatique que lors des précédentes épizooties d'IA HP : l'excrétion a lieu par les deux voies, respiratoire et fécale. L'excrétion par voie fécale peut donner lieu à une transmission directe, ou entraîner une contamination de l'environnement permettant ensuite une transmission indirecte ; l'excrétion par voie oropharyngée donne lieu à la production d'un aérosol infectieux responsable de la transmission directe d'oiseau malade à oiseau réceptif et entraîne également la contamination de l'eau de boisson et de l'aliment permettant la transmission indirecte à d'autres oiseaux s'alimentant ou s'abreuvant au même endroit. Parmi les anatidés domestiques, le canard peut être infecté de façon asymptomatique et transmettre le virus par la voie féco-orale, par la voie oro-orale ou par une combinaison de ces différentes voies.

Transmission directe

La transmission directe du virus (par les fèces, ou par aérosol infectieux) peut avoir lieu à courte distance d'un oiseau malade à un oiseau sain, mais également à plus grande distance lors de transport d'oiseaux vivants (commerce légal ou illégal de volailles ou d'oiseaux sauvages captifs) porteurs sains, en incubation ou malades.

Elle peut également avoir lieu, pour des félidés domestiques (chats) vivant à proximité des foyers, par consommation de carcasses d'oiseaux infectés.

Par ailleurs, l'utilisation par l'homme de carcasses crues d'oiseaux infectés pour nourrir des espèces sauvages captives peut entraîner leur contamination : c'est probablement ainsi que la consommation de carcasses crues de poulets infectés a permis la transmission du virus, dans des contextes très particuliers, à des oiseaux captifs (aigles importés illégalement de Thaïlande en Belgique, faucons dans la péninsule arabe, vautours en Afrique) ainsi qu'à de grands félidés carnivores captifs (tigres et léopards des zoos de Thaïlande).

(111) A/Whooper swan/Mongolia/244/05 et A/Duck meat/Anyang/01.

Transmission indirecte

La propagation indirecte de l'infection d'un élevage infecté à un élevage indemne a lieu :

- (i) par l'intermédiaire de vecteurs mécaniques inertes contaminés par les déjections des volailles (litière infectée, matériel, cages ou véhicules souillés). Le matériel servant au transport des produits issus des volailles (par exemple crochets servant au transport des carcasses, ou cartons pour le transport des œufs) peut également permettre cette transmission ;
- (ii) par l'intermédiaire d'organismes vivants (personnel, carnivores domestiques mais aussi tout vertébré ou invertébré non réceptif) jouant le rôle de vecteurs passifs (transport du virus par les chaussures ou vêtements, ou le pelage contaminé). Le portage passif pourrait aussi être interne (par exemple par voie digestive...) : ainsi, une publication japonaise (Sawabe *et al.* 2006) suggère le rôle joué par différentes espèces de mouches (vecteurs passifs, chez lesquels la réplication virale n'a pas lieu) dans la propagation de l'infection par le virus H5N1 HP entre des fermes avicoles voisines, au Japon en 2004.

2.3.5.2. Dans l'avifaune sauvage

Quelle qu'ait été la source initiale d'introduction du virus H5N1 HP, il a pu ensuite être transmis entre différentes populations d'oiseaux aquatiques sauvages fréquentant les mêmes plans d'eau que des oiseaux excréteurs : la transmission a pu avoir lieu directement d'un oiseau infecté à un oiseau indemne ou indirectement par contamination fécale du milieu aquatique (voie féco-orale). La transmission de l'infection des oiseaux sauvages aquatiques aux oiseaux sauvages terrestres est plus anecdotique.

Transmission directe

La transmission directe d'un oiseau aquatique sauvage infecté à un oiseau sain est possible, pour les espèces migratrices, sur les sites de rassemblement.

La transmission directe d'un oiseau aquatique infecté à un oiseau terrestre prédateur est suggérée par la détection de mortalité sporadique chez des oiseaux de proie, dans des zones où l'avifaune aquatique sauvage était déjà infectée.

Transmission indirecte

La transmission indirecte du virus H5N1 HP par la voie féco-orale explique sans doute l'apparition de mortalité importante chez plusieurs espèces fréquentant les mêmes plans d'eau, par exemple au lac Qinghai en mai-juin 2005 : après introduction du virus dans la population d'oie à tête barrée, le virus a d'abord été transmis au sein de cette espèce puis, par le partage de l'habitat aquatique, aux autres espèces présentes sur le site.

En France, en février-mars 2006, une fois le virus introduit dans la zone écologique que constituent les étangs de la Dombes, le virus a été transmis entre six espèces différentes d'oiseaux sauvages présentes sur les étangs infectés : fuligule milouin⁽¹¹²⁾, cygne tuberculé, oie cendrée, grèbe huppé, héron cendré et buse variable (Hars *et al.* 2007).

En été 2007, sur les étangs du Lindre (Moselle), le nombre de cas est resté très limité (cinq cas chez le cygne et deux cas chez le canard colvert), alors que la pression de surveillance maintenue pendant plusieurs semaines aurait sans aucun doute permis de révéler une éventuelle mortalité importante (de façon certaine, en tout cas, chez les cygnes). À noter que les trois premiers cas concernaient un cygne adulte et deux jeunes non-volants appartenant à une famille où l'autre adulte et deux autres jeunes ont survécu (encore observés plus de quatre semaines après l'épisode de mortalité). La transmission au sein de la famille a pu se faire, aussi bien de manière directe qu'indirecte, dans le groupe d'oiseaux, mais ces faits révèlent une variabilité dans la sensibilité individuelle des cygnes tuberculés.

2.3.5.3. Entre faune sauvage et domestique

Transmission directe

La transmission directe du virus H5N1 HP de l'avifaune sauvage à l'avifaune domestique et *vice-versa*, peut avoir lieu par contact direct entre des volailles et des oiseaux sauvages, par exemple lorsque des oiseaux sauvages sont attirés par la présence de nourriture, voire d'autres animaux (par exemple, des ruminants attirant des hérons garde-bœufs) sur les parcours des volailles de plein air. Le virus peut être transmis directement à des oiseaux sauvages prédateurs ou charognards se nourrissant, lorsqu'ils ont accès à des foyers, de carcasses de volailles infectées.

(112) Bien que les premiers cas détectés aient concerné des fuligules milouins, ce fait ne constitue pas une preuve de l'introduction du virus par cette espèce.

Transmission indirecte

Des oiseaux sauvages excréant le virus par voie oropharyngée peuvent, s'ils utilisent les mêmes points d'abreuvement ou d'alimentation que des volailles, être à l'origine de transmission indirecte par l'eau de boisson ou l'aliment et *vice-versa*. La contamination des eaux de surface par des oiseaux sauvages excréteurs peut également entraîner une transmission indirecte à des volailles, si ces eaux de surface sont utilisées pour fournir l'eau à des élevages (abreuvement, nettoyage).

Le partage de l'habitat entre l'avifaune sauvage et l'avifaune domestique peut également être à l'origine d'une circulation du virus entre ces deux faunes : la contamination de l'environnement (plans d'eau, parcours) par les déjections des oiseaux sauvages peut permettre la transmission indirecte du virus H5N1 HP aux volailles de basse-cour, ou aux volailles (y compris le gibier d'élevage) élevées en plein air. Pour les élevages en claustration, des vecteurs passifs animés (invertébrés, mammifères, ou personnes) ou inanimés (supports inertes tels que matériel, cages de transport, véhicules) peuvent introduire le virus dans l'élevage à la faveur d'une faille dans les systèmes de biosécurité. Réciproquement, lors de l'apparition d'un foyer domestique, des manquements aux mesures de biosécurité peuvent permettre la transmission du virus des volailles à des oiseaux sauvages ayant accès à l'intérieur des bâtiments ou à de la litière contaminée (moineaux, étourneaux, pies, corneilles).

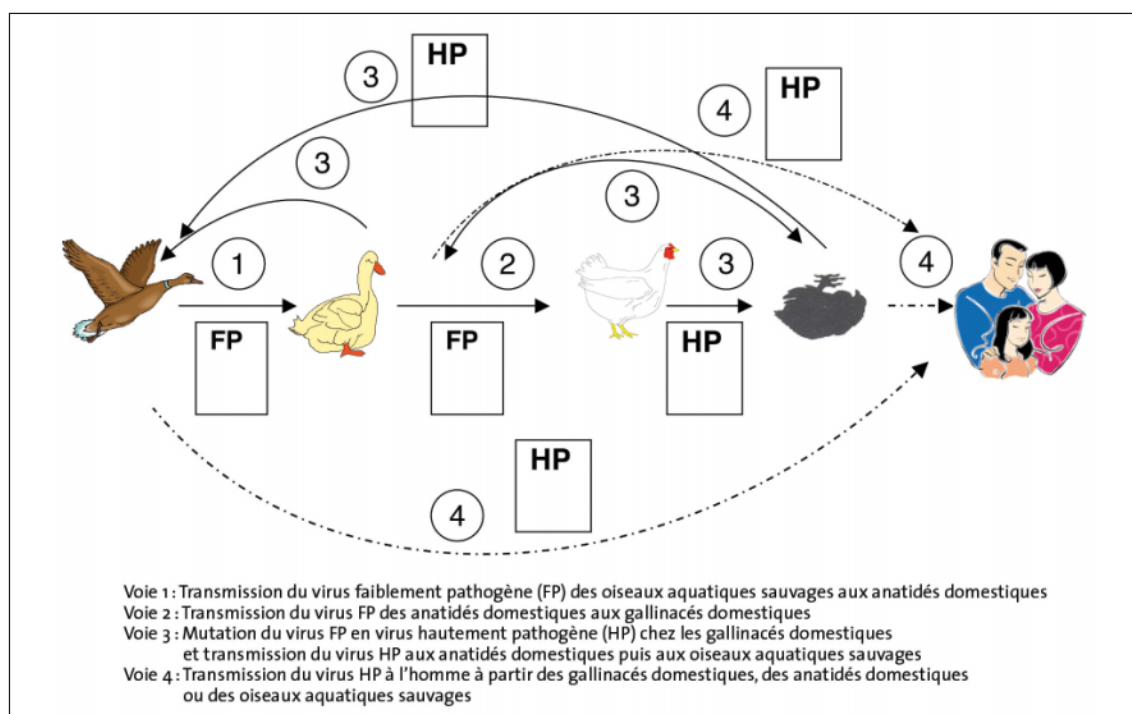
La figure 16 schématise les modalités de circulation du virus H5N1 HP entre ses différents hôtes. De gauche à droite sont représentés les oiseaux sauvages aquatiques, les anatidés domestiques (canard, oie), les gallinacés domestiques (poulet, dinde) et l'homme.

Le virus H5N1 FP (ou LP) d'origine asiatique a été transmis des oiseaux aquatiques sauvages aux anatidés domestiques (voie 1), chez lesquels il n'a le plus souvent pas provoqué de maladie.

Puis, le virus a été transmis des anatidés aux gallinacés domestiques (2) chez lesquels il est devenu (3) hautement pathogène. À la faveur des contacts, très fréquents en Asie (sur les marchés d'oiseaux vivants), entre gallinacés et anatidés, ces derniers ont pu être infectés par des virus HP (3), puis les transmettre aux oiseaux sauvages par fréquentation du même milieu.

La transmission du virus à l'homme (4) a eu lieu, dans la majorité des cas, par contact direct et étroit avec des volailles (espèce poule, canard domestique) infectées. En Azerbaïdjan, huit cas humains groupés ont eu pour origine une transmission directe du virus par contact avec des oiseaux sauvages (plumaison/éviscération de cygnes). Dans un certain nombre de cas (en Indonésie par exemple), aucun contact direct avec des oiseaux n'a été documenté : la possibilité d'inhalation d'un aérosol contenant des déjections d'oiseaux infectés (asymptomatiques, malades ou morts) ayant permis la transmission du virus a été évoquée.

Figure 16 : Schéma des voies de transmission du virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène



2.3.6. Transmission à l'homme et risque lié aux produits issus des volailles

2.3.6.1. Transmission par la voie respiratoire et/ou conjonctivale

À partir de volailles infectées

Deux études cas/témoins ont porté sur les cas d'infection à virus H5N1 HP apparus à Hong-Kong en 1997. La première (Mounts *et al.* 1999) montre une association statistiquement significative entre une exposition à des volailles vivantes pendant la semaine précédant l'apparition de la maladie et l'infection par le virus H5N1 HP et la seconde (Buxton-Bridges *et al.* 2002) montre une association significative entre l'exposition à des volailles malades, lors d'abattage d'oiseaux et l'apparition d'une séroconversion.

Deux autres publications portant sur la première vague de contaminations humaines par le virus H5N1 HP en Asie en 2003-2004 ont permis de démontrer un historique de contact direct avec des volailles dans huit cas sur dix au Vietnam (Hien *et al.* 2004) et avec des poulets morts chez huit patients sur douze en Thaïlande (Chotpitayasunondh *et al.* 2005).

Enfin, une étude cas/témoins (Pham *et al.* 2006) des facteurs de risque d'infection par le virus H5N1 HP au Vietnam au cours de l'année 2004, portant sur 28 personnes atteintes et 106 témoins, a montré que les facteurs (indépendamment) associés à l'infection par le H5N1 HP sont :

- (i) la préparation de volailles malades ou mortes dans une période de sept jours précédant l'apparition des symptômes ;
- (ii) l'apparition de morbidité ou de mortalité chez des volailles présentes dans l'habitation pendant la semaine précédant le début de la maladie ;
- (iii) l'absence de point de distribution d'eau à l'intérieur de l'habitation.

En revanche, les facteurs non associés de façon significative à l'infection sont (i) l'élevage de volailles en bonne santé, (ii) la préparation de volailles en bonne santé pour consommation et (iii) le contact avec des personnes atteintes d'une maladie respiratoire aiguë. Outre le contact direct avec des volailles malades, ces données, non exhaustives, soulignent l'implication de l'étape de préparation (abattage, plumaison, éviscération) de volailles infectées en vue de leur consommation, dans la contamination et l'apparition de la maladie chez les personnes exposées. De plus, la mise en évidence d'une association entre l'absence de point d'eau à l'intérieur de l'habitation et l'infection par le virus H5N1 HP confirme l'importance du rôle d'une hygiène insuffisante dans la contamination humaine par ce virus.

Par contact avec des animaux de compagnie ou de loisir : chats domestiques, oiseaux de cage et de volière et pigeons en milieu urbain, coqs de combat

Si des cas de chats contaminés vraisemblablement après ingestion d'oiseaux morts (oiseaux sauvages ou volailles) d'IA à virus H5N1 HP, ont bien été décrits dans des zones fortement contaminées, en revanche aucun cas de transmission du virus de chat malade à l'homme n'a été rapporté à ce jour.

De même, dans les pays pourtant durement touchés par l'épizootie, aucune publication ne fait état de transmission du virus H5N1 HP du pigeon, (espèce par ailleurs modérément réceptive et sensible au virus H5N1 HP⁽¹¹³⁾) à l'homme, bien que cela ait été suspecté en Irak. En Europe, dans les pays où le virus H5N1 HP a fait son apparition dans l'avifaune sauvage, aucun cas n'a été signalé chez les pigeons de ville. Le risque de contamination de l'homme, par voie respiratoire et/ou conjonctivale, au contact de ces deux espèces, en zone non enzootique (comme en Europe), peut être qualifié de nul.

Compte tenu du large panel d'espèces de l'avifaune réceptives et sensibles aux virus IA HP H5, les oiseaux de cage et de volière peuvent s'infecter, s'ils sont élevés en zone contaminée et exposés à des volailles malades ou en contact avec une avifaune sauvage excrétrice, et sont susceptibles de déclarer la maladie et de transmettre le virus à l'homme, celui-ci pouvant s'infecter de manière directe ou indirecte par les mêmes voies respiratoires (lors d'inhalation d'aérosols infectieux) et/ou conjonctivale (lors de manipulation de matériels contaminés, sans précaution d'hygiène élémentaire). En conséquence, des mesures permettant d'éviter le contact avec l'avifaune sauvage, doivent être prises pour les oiseaux de cage et de volière ou d'ornement par les particuliers **situés en zone contaminée ou à risque.**

(113) Cf. Avis de l'Afssa n° 2007-SA-0218 du 20 juillet 2007.

La majorité des cas de contamination humaine par le virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène sont attribués à une exposition :

- **par voie respiratoire**, (i) lors de contact étroit avec des oiseaux vivants malades, ou (ii) lors de la manipulation de carcasses d'oiseaux morts, ou (iii) lors de la préparation d'oiseaux infectés en vue de leur consommation (au moment de l'abattage, de la plumaison, de l'éviscération), ou encore, (iv) en l'absence de contact direct, par inhalation d'aérosol contenant de fines particules contaminées par les excréments des oiseaux malades (poussières de fientes, de plumes, de litières ou d'aliments), dans des conditions de confinement ⁽¹¹⁴⁾ ;
- **par voie conjonctivale**, lors de contact avec des carcasses d'oiseaux ou des supports inanimés souillés, suivi d'une auto-inoculation par toucher de la muqueuse nasale ou de la muqueuse oculaire, dans des conditions d'hygiène médiocres ⁽¹¹⁵⁾.

Dans les foyers d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène ou en zone d'enzootie ⁽¹¹⁶⁾, les professionnels (éleveurs, techniciens d'élevage, vétérinaires, personnels des abattoirs, des équarrissages, des industries de traitement des fientes ou des plumes, etc.) sont particulièrement exposés et doivent à ce titre respecter des mesures d'hygiène permettant d'éviter la contamination (port de masques, de lunettes protectrices et de gants, lavage des mains).

Transmission par voie alimentaire : denrées animales et d'origine animale issues d'oiseaux et évaluation de risque

Bien que la possibilité de contamination humaine ou animale par voie alimentaire stricte ne soit pas démontrée, la question du risque que pourraient représenter pour l'homme, les denrées animales issues des oiseaux (viande et œufs des volailles, viande de gibier chassé, denrées alimentaires élaborées à partir de ces produits) est posée depuis que le virus H5N1 HP a manifesté, malgré une très faible réceptivité des populations humaines, son pouvoir pathogène pour l'homme.

Évaluation du risque de contamination, pour le consommateur, par ingestion de denrées animales ou d'origine animale issues de volailles

Cadre général

Force est de constater qu'à ce jour (fin octobre 2007), en zone d'enzootie, dans bon nombre de pays touchés par l'IA HP à virus H5N1 (notamment en Asie du Sud-Est), en dépit des insuffisances des mesures de police sanitaire mises en œuvre, le nombre de malades (335) et de cas mortels (204) reste faible au regard de l'effectif de la population de ces régions du monde densément peuplées et des conditions de forte pression infectieuse constatée (promiscuité homme-volailles, consommation très probable de denrées issues d'animaux infectés, importance des basses-cours familiales et des pratiques d'autoconsommation pour l'économie locale, conditions d'élevage et de suivi sanitaire insuffisantes, etc.).

Le risque théorique d'infection par la voie orale n'a jamais été conforté par les données épidémiologiques chez l'homme. L'immense majorité des cas de contamination humaine sont rapportés à la voie respiratoire ou conjonctivale. Les rares cas documentés où une contamination pourrait faire suite à l'ingestion de volailles ou de sang cru de volailles ne permettent pas de faire la distinction entre voie digestive et voie orale au sens large incluant la voie respiratoire. En effet, lors de la mastication et de la déglutition d'un bol alimentaire contaminé, la contamination par la voie respiratoire ne peut être exclue.

De plus, dans l'état actuel des connaissances virologiques, il est admis que, chez l'homme, les récepteurs aux VIA aviaires HP sont essentiellement présents à la surface des cellules du tractus respiratoire⁽¹¹⁷⁾ (profond) et de la conjonctive oculaire, et non du tractus digestif.

Ces éléments, à eux seuls, rendent très peu probable l'efficacité de la voie digestive pour une infection de l'homme par ingestion d'aliments contaminés.

(114) Par exemple lorsque des volailles ont été rentrées à l'intérieur de l'habitation pendant l'hiver.

(115) Absence de point d'eau dans l'habitation.

(116) Cf. rapport du groupe de travail sur le risque de transmission à l'homme des virus Influenza aviaires, juillet 2002.

(117) Tractus respiratoire supérieur pour les VIA humains ; tractus respiratoire profond pour les VIA aviaires.

Cas du consommateur français

Néanmoins, pour le cas du consommateur français, une analyse qualitative détaillée de ce risque résiduel, compte tenu du contexte sanitaire et réglementaire français et communautaire, a été menée par le groupe d'expertise collective d'urgence « Influenza aviaire » de l'Afssa⁽¹¹⁸⁾.

Cette analyse qualitative de risque, distinguant le cas des denrées issues du secteur **professionnel** de celui des denrées issues de **basse-cour familiale** ou de **gibier à plume chassé**, tout en tenant compte de la nature des traitements subis par les denrées (crues/cuites), a été conduite en trois étapes.

Il a été successivement évalué :

- la probabilité de mise sur le marché et donc de voir arriver dans l'assiette du consommateur français, des denrées contaminées (probabilité d'émission). Elle dépend, d'une part, de la probabilité que des volailles ou du gibier à plume (chassé) infectés puissent être reconnus, à tort, propres à la consommation, et d'autre part, de la probabilité que le virus ne soit pas détruit par la transformation (industrielle ou artisanale) ou toute préparation familiale, notamment la cuisson, des denrées animales avant leur consommation ;
- la probabilité que le consommateur y soit effectivement exposé (probabilité d'exposition) compte tenu, d'une part, de la fréquence et de la quantité de volailles et de gibier à plume consommés (le mode de préparation étant inclus dans l'émission) et, d'autre part, de la réceptivité du consommateur au virus ;
- enfin, la probabilité de contamination du consommateur (c'est-à-dire d'infection à la suite de l'ingestion d'une denrée contaminée).

La survenue de l'événement final « infection du consommateur » étant conditionnée par la survenue préalable des deux événements précédents, « émission de denrées contaminées sur le marché » et « exposition du consommateur », la probabilité de contamination d'un consommateur est donc le résultat du produit des deux probabilités précédentes.

L'estimation de la **probabilité d'émission** pour le consommateur est la suivante :

- **en l'absence de foyer** chez les volailles et en présence de cas dans l'avifaune sauvage sur le territoire national, la probabilité d'émission peut être qualifiée de **nulle** ;
- **en cas d'apparition de foyer(s)** d'IA HP à virus H5 ou H7 chez les volailles sur le territoire national, la probabilité d'émission peut être qualifiée de **nulle à négligeable** pour les produits destinés à être consommés crus ou peu cuits issus d'espèces peu sensibles provenant du secteur professionnel et ceux issus des basses-cours, **nulle** pour tous les produits destinés à être consommés cuits ou pasteurisés, quel que soit le secteur d'où ils proviennent (professionnel, basse-cour, chasse) et quelle que soit l'espèce (sensible, ou peu sensible) et pour les produits destinés à être consommés crus ou peu cuits, issus des espèces sensibles.

La **probabilité d'exposition** du consommateur à un VIA H5 ou H7 HP, par ingestion d'aliment peut être estimée comme **négligeable** pour les produits issus du secteur professionnel ; **nulle à négligeable** pour les denrées animales ou d'origine animale, issues de volailles de basse-cour familiale ou de gibier à plume chassé.

Le **risque de contamination** du consommateur par un VIA H5 ou H7 HP par ingestion de denrées alimentaires contaminées, issues de volailles ou de gibier à plume circulant sur le marché français, résultat de la combinaison de la probabilité d'émission et de la probabilité d'exposition peut :

- en l'absence de foyer à VIA aviaire de sous-type H5 ou H7 HP chez les volailles sur le territoire national, quelle que soit la situation dans l'avifaune sauvage, être estimé comme **nul** quelles que soient les denrées considérées ;
- en cas de foyer(s) à VIA aviaire de sous-type H5 ou H7 HP sévissant chez les volailles sur le territoire national, être estimé, en fonction de la nature, du mode de production et du traitement des denrées, comme suit :
 - pour tous les produits **consommés cuits**, quelles que soient leur origine et leur nature : **nul**
 - pour les produits consommés **sans traitement thermique** préalable ou ayant subi un **traitement d'efficacité non connue** vis-à-vis des VIA :
 - pour les produits issus d'élevage professionnel :
 - . pour les œufs, viandes et produits transformés issus de volailles d'espèces sensibles (*Gallus gallus*, dinde, pintade, faisan, perdrix, caille), ou d'espèces très peu réceptives (pigeons) : **nul** ;
 - . pour les produits issus d'espèces peu sensibles (canards, oies, autruches) : **nul à négligeable** ;
 - pour les produits issus de basse-cour familiale :
 - . pour les œufs, viandes : **nul à négligeable**.

(118) Cf. avis de l'Afssa n° SA-2005- 0258 du 23 février 2006.

Le risque de transmission des virus influenza A hautement pathogènes à l'homme lors de l'ingestion de denrées animales ou de denrées alimentaires d'origine animale issues de volailles ou de gibier à plume en France est évalué de nul à négligeable.

Aucune mesure particulière concernant la consommation des denrées issues de volailles et de gibier chassé n'est recommandée par l'Afssa.

Cependant, l'éventualité d'une contamination par voie non alimentaire (respiratoire ou conjonctivale) à partir de volailles de basse-cour ou de gibier à plume issu de la chasse conduit à recommander l'application de mesures d'hygiène habituelles lors de leur préparation et notamment lors des opérations d'abattage, de plumaison et d'éviscération et au cours de la manipulation des denrées.

Traitement thermique des denrées et inactivation virale : données bibliographiques postérieures à l'avis de l'Afssa SA-2005-0258 Denrées

De la même façon que l'ensemble des VIA HP, le virus H5N1 HP d'origine asiatique provoque, chez les volailles appartenant aux espèces réceptives et sensibles, une virémie et une maladie systémique avec pour conséquence, chez des oiseaux abattus pendant la période clinique ou d'incubation, la présence possible de virus dans différents tissus, y compris le muscle. Le virus H5N1 HP a été isolé à partir de viande de poulets, de canards, d'oies et de cailles infectés (Thomas et Swayne 2007). La surface des carcasses de volailles peut également être contaminée, notamment lors de l'abattage, de la plumaison et de l'éviscération.

Si la congélation de la viande crue permet la conservation du virus et de son infectiosité, en revanche, le virus H5N1 HP est, comme tous les Orthomyxoviridae, très thermolabile : la cuisson ou la pasteurisation de la viande ou des ovoproduits, permettent de garantir son inactivation.

Viande

En 2001, une souche de virus H5N1 HP⁽¹¹⁹⁾ a été isolée dans un lot de viande de canard congelée importé en Corée du Sud, en provenance de Chine (région de Shanghai) (Tumpey *et al.* 2002 ; Swayne et Halvorson 2003). Après inoculation expérimentale, cette souche s'est avérée hautement pathogène chez le poulet ; chez le canard de Pékin, elle n'a provoqué aucun signe clinique mais du virus infectieux a pu être isolé dans le tissu pulmonaire et dans les écouillons cloacaux et oropharyngés. En revanche, chez la souris, un des modèles expérimentaux de l'infection humaine (*cf.* paragraphe 2.3.3.3), la réplication a été possible mais uniquement dans le tractus respiratoire et aucune morbidité ni mortalité ne sont apparues⁽¹²⁰⁾.

En 2003, une autre souche de virus H5N1 HP⁽¹²¹⁾ a été isolée dans un lot de viande de canard importé au Japon, en provenance de la province de Shandong, en Chine du Sud-Est (Mase *et al.* 2005). Hautement pathogène chez le poulet, elle s'est révélée en revanche moins pathogène pour la souris que ne le sont les souches humaines de virus influenza H5N1 HP.

Deux études américaines concernant l'inactivation thermique d'une souche de virus H5N1 HP⁽¹²²⁾ présente dans la viande de poulets infectés expérimentalement (Swayne 2006) ou naturellement (Thomas et Swayne 2007) ont permis de montrer, par construction d'une courbe de survie virale pour des températures allant de 57 °C à 61 °C (à intervalle de 1 °C), puis pour des températures supérieures, à l'aide d'un modèle prédictif de type régression linéaire, que :

- les titres viraux les plus élevés (infection naturelle) dans la viande crue étaient de 8,0 log₁₀ EID₅₀/g ;
- un traitement thermique à 70 °C pendant 0,5 seconde permet une réduction du titre viral d'un log₁₀ (donc de diviser, lors de chaque seconde écoulée, par 100 la charge virale présente) ;
- une inactivation totale du virus (réduction de 10 log) peut être obtenue par un traitement thermique à 70 °C pendant 5 secondes, ou à 73,5 °C pendant 0,5 seconde ;
- le type de morceau de découpe (blanc ou cuisse) n'a pas d'influence significative sur la survie virale lors du traitement thermique, ce qui permet l'établissement d'un modèle unique de régression linéaire.

(119) A/Duck/Anyang/AVL-1/01.

(120) La pathogénicité des souches de virus H5N1 HP chez la souris infectée expérimentalement correspond le plus souvent à leur pathogénicité pour l'homme lors d'infection naturelle, *cf.* paragraphe 2.3.3.3.

(121) A/Duck/Yokohama/03/03.

(122) A/Chicken/Korea/ES/2003.

La réduction totale obtenue pendant le procédé complet de cuisson serait en fait plus élevée, dans la mesure où une quantité significative de virus serait inactivée pendant la montée progressive en température pour atteindre 70 °C.

Les valeurs de D, durée d'application du traitement thermique nécessaire pour réduire d'un log₁₀ la charge virale présente, présentées dans l'étude de 2007, combinées avec des données sur le transfert de chaleur à un échantillon de viande pendant l'application du traitement thermique, permettraient d'estimer l'efficacité totale résultante (en matière d'inactivation virale), pour un virus H5N1 HP. Lorsque l'efficacité totale d'un procédé technologique est inconnue, la cuisson, jusqu'à atteindre à cœur une température de 73,5 °C, ou le maintien d'une température à cœur de 70 °C pendant 5 secondes, sont des options présentant une plus grande sécurité pour l'inactivation d'un virus H5N1 HP.

Le virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène a pu être isolé dans la viande crue congelée de volailles infectées issues de zones d'enzootie (Asie du Sud-Est).

Un traitement thermique, portant la température à cœur des denrées à 70 °C pendant cinq secondes, permet d'inactiver totalement le virus H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique.

Œufs

Au même titre que pour d'autres VIA HP (cf. paragraphe 1.2.1.2), la contamination d'œufs par le virus H5N1 HP lors de foyers touchant des élevages de volailles pondeuses doit être considérée comme possible, soit par contamination interne de l'œuf avant la ponte, liée à la présence du virus dans l'appareil génital (atteinte de l'ovaire ou de l'oviducte), soit par contamination externe après la ponte (directement par les fientes, ou indirectement par des supports inertes souillés tels que les cartons de transport des œufs). Toutefois, ce risque est minoré par le fait que l'infection par des VIA HP entraîne une chute de ponte très importante, pouvant aller jusqu'à l'arrêt total.

Lors de l'apparition de foyers d'IA HP à virus H5N1 dans des élevages de poules pondeuses au Japon en 2004, des lésions kystiques des canaux de Müller ont été fréquemment observées à l'autopsie et des antigènes viraux ont été détectés dans l'oviducte (Nakatani *et al.* 2005). La présence d'antigènes viraux a également été démontrée dans l'oviducte de cailles japonaises infectées et dans le contenu de l'œuf, lors d'un foyer en Thaïlande (Promkuntod *et al.* 2006).

Les VIA sont rapidement inactivés par les traitements thermiques auxquels sont soumis les œufs et ovoproduits (Swayne et Beck 2004) : par exemple, division par 100 de la quantité de virus infectieux H5N2 HP en moins de 12 secondes à 63,5 °C pour les ovoproduits⁽¹²³⁾. Les traitements standards utilisés par les producteurs français d'ovoproduits (œufs entiers liquides, blancs d'œufs liquides) permettent de garantir l'obtention de produits sûrs en ce qui concerne le virus H5N1 HP.

2.3.7. Transmission à l'homme et à l'avifaune : risques liés aux déjections avicoles et au guano

2.3.7.1. Déjections avicoles

La possibilité de la présence des VIA HP en général (et de virus H5N1 en particulier), dans les fientes des oiseaux malades est largement démontrée et la persistance du virus dans les fientes est également décrite (cf. paragraphe 1.3.1.4). Les déjections de volailles malades peuvent donc rester contaminantes plusieurs semaines après leur production et être transportées d'un point géographique à un autre, constituant ainsi un risque de dissémination du virus.

Plusieurs risques seront distingués et étudiés : le risque de contamination de l'homme et de l'avifaune sauvage et domestique à partir des déjections avicoles lors d'un foyer IA HP à virus H5N1 et le risque d'introduction de virus IA HP, notamment H5N1, lors d'importations en provenance de pays tiers ou d'échanges intra-communautaires de fientes et fumiers de volailles.

Contexte

En France, l'ensemble des déjections produites par les filières animales d'élevage représentent environ 280 millions de tonnes par an, susceptibles d'être utilisées comme fertilisant organique. La filière avicole contribue à ce total

(123) Cf. Avis de l'Afssa SA-2006-0135 du 31 mai 2005.

à hauteur d'environ 8 millions de tonnes de déjection (soit environ 3 %). La nature des effluents avicoles (et par conséquent leur potentiel infectieux) est variable selon le type de production concernée. Ainsi est-il possible de classer les déjections avicoles en trois grands types :

- les produits **liquides** (lisiers) issus de l'élevage des poules pondeuses et des canards en gavage élevés en cage et des canards à rôtir élevés sur caillebotis (3,3 millions m³) ;
- les produits **pâteux à secs** (fientes) selon leur degré de déshydratation, issus des élevages de poules pondeuses dotés de systèmes de séchage des fientes (ce qui permet de réduire les pertes d'azote sous forme d'ammoniac) (1,2 million de tonnes) ;
- les mélanges **solides** de fientes et de pailles (fumiers) issus de l'élevage sur litière des volailles de chair (principalement poulets, dindes et pintades) et des volailles de reproduction ; les fumiers pouvant être compostés (2,5 millions de tonnes).

Selon les estimations de l'ITAVI, ces déjections représentent un gisement d'éléments fertilisants important (8 millions de tonnes et environ 120 000 tonnes d'azote épandable par an), mais toutefois faible au regard de l'ensemble des déjections totales (toutes filières confondues) produites et épandues annuellement.

Il convient par ailleurs de retenir que, compte tenu de la sensibilité du virus à la dessiccation, le pouvoir infectieux de ces effluents, toutes choses par ailleurs étant égales, sera d'autant plus élevé que la teneur hydrique du produit est élevée.

Estimation du risque d'introduction et d'exposition aux virus influenza aviaires hautement pathogènes (particulièrement H5N1) par les déjections avicoles

En France, les éventuels risques liés aux déjections avicoles, de contamination par un VIA HP notamment de type H5N1, pour les élevages et la santé publique seraient donc liés à une introduction préalable du virus par l'importation de déjections contaminées. Or la réglementation existante relative aux échanges intracommunautaires et aux importations de pays hors Union européenne régit ces entrées (*cf.* Annexe II). Tout mouvement de fientes, fumier, lisier de volailles à partir de zone contaminée est interdit. Par ailleurs, lors d'échanges intracommunautaires, les déjections issues d'élevages doivent être accompagnées de documents sanitaires attestant qu'elles sont issues d'élevages indemnes de maladie animale contagieuse.

Par ailleurs, au niveau national, les pratiques agricoles pouvant conduire à des productions excédentaires sont très surveillées et encadrées (*cf.* Annexe II).

Malgré tout, il convient de tenir compte également du fait que :

- les échanges commerciaux illicites ou frauduleux sont toujours possibles ;
- les déjections peuvent avoir quitté un foyer pendant la courte période d'incubation ;
- les flux commerciaux de déjections animales au sein de l'Union européenne font l'objet d'une connaissance moindre et d'une surveillance et un contrôle plus faible (que ceux auxquels sont soumis les animaux) par l'ensemble des autorités compétentes au sein de l'Union européenne.

Il n'existe apparemment pas d'importation en France de déjections avicoles à partir de pays hors Union européenne. Et, si des flux de déjections avicoles entrant sur le territoire national à partir de pays de l'Union européenne, existent bel et bien, ils sont d'intensité très limitée au regard des quantités produites et épandues localement dans l'hexagone. Par ailleurs, leur nature (dessiccation) et la réglementation en vigueur (si elle est respectée) offrent des garanties de nature à minimiser grandement le risque. En conséquence, hors échanges illicites ou frauduleux, **le risque d'introduction en France et d'exposition de l'homme et l'avifaune (domestique et sauvage)**, aux virus IA HP et au virus H5N1 en particulier, **à partir de déjections avicoles échangées ou importées**, peut être, dans l'état des connaissances et des données disponibles actuelles, estimé comme nul à négligeable.

Estimation du risque de contamination de l'homme et de l'avifaune à partir des déjections avicoles à la suite d'un foyer d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène

Les litières

Dans le foyer, le risque principal de contamination pour l'homme est lié à la manipulation des cadavres et des animaux vivants contaminés, mais également à la manipulation des fientes, fumiers ou lisiers de volailles contaminées (également les plumes, les œufs) notamment lors des opérations d'abattage, d'évacuation et de destruction des cadavres (équarrissage) et des déjections et lors des opérations finales de nettoyage et désinfection des élevages contaminés. Ce risque est réel pour tous les personnels directement impliqués (éleveurs, techniciens, vétérinaires, personnels des DDSV, équarrisateurs, *etc.*) et peut être estimé, au regard

du faible nombre de cas humains malgré l'importante population exposée en Asie du Sud-Est et de la faible réceptivité de l'homme au virus H5N1 asiatique actuel, comme faible en l'absence de mesure de protection des personnes exposées. En France, ce risque, bien pris en compte, est par ailleurs très nettement réduit par l'ensemble des mesures réglementaires obligatoires mises en œuvre en cas de foyer d'IA HP H5N1 et peut être estimé nul à négligeable. En effet, les textes réglementaires (Arrêté du 18 janvier 2008 et directive 2005/94/CE) précisent les procédures à suivre pour la désinfection de l'exploitation infectée. Notamment, tous les éléments contaminés de l'élevage dont les cadavres de volailles et la litière doivent être aspergés de désinfectants (pendant au moins 24 h) avant leur évacuation. Les fumiers doivent ensuite être traités par une méthode apte à tuer le virus (incinération, enfouissement ou couverture pendant au moins 42 jours). Le transport des cadavres de volailles évacués de l'exploitation pour être éliminés doit être assuré dans des conteneurs étanches de manière à éviter toute propagation du virus. Par ailleurs, les moyens de protection des personnes et les barrières sanitaires permettent de réduire le risque pour l'homme lié aux interventions sur le site d'un foyer d'influenza aviaire.

Lors de l'évacuation hors des élevages des fientes de volailles séchées (particulièrement friables) et de la manipulation des fumiers, des aérosols sont facilement formés. Les voies de contamination peuvent alors être respiratoires et conjonctivales (cf. paragraphe 2.3.6.1), raison pour laquelle un ensemble de recommandations concernant les foyers ont déjà été émises tant dans les avis de l'Afssa que dans le plan national de lutte contre la grippe aviaire.

Concernant l'avifaune sauvage (les volailles domestiques étant, elles, toutes mises à mort), le risque de contamination lié aux déjections avicoles correspond à l'accès des oiseaux sauvages (notamment petits passereaux et corvidés) aux bâtiments d'élevages contaminés par les excréments des volailles et au fumier. Cependant, toutes les mesures sont prises pour minorer ce risque : dès la confirmation d'un foyer dans un élevage, tous les éléments contaminés du bâtiment sont aspergés de désinfectant et le bâtiment est maintenu fermé. L'incinération rapide du fumier permet également d'éviter tout risque de contamination de l'avifaune sauvage. Cependant, si le fumier doit être couvert en attendant sa destruction, il est primordial de garantir l'étanchéité du dispositif et d'éviter tout ruissellement des eaux de pluie à partir des tas de déjections ou des débordements de fosses à lisier. Compte tenu de la désinfection des litières et de la faible probabilité d'entrée des oiseaux sauvages dans le bâtiment lors de l'évacuation des litières, le risque de contamination de la faune sauvage peut être estimé nul à négligeable.

Les autres déjections de volailles

Dans des cas particuliers, les fientes des oiseaux peuvent être exposées à l'air libre : c'est notamment le cas pour les élevages avec parcours, les élevages avec stockage en fosses hors du bâtiment et les élevages sur plan d'eau (canards colverts).

Dans ces situations particulières, il est envisageable que des fientes contaminées aient été déposées hors des bâtiments pendant quelques heures (excrétion par poules, poulets ou dindes avant détection des symptômes), voire quelques jours (canards prêts à gaver, reproducteurs, colverts...) avant mise en évidence de la contamination.

Compte tenu de sa faible réceptivité et des mesures de biosécurité employées, le risque de contamination de l'homme (éleveur dans ce cas) reste considéré nul à négligeable. En revanche, concernant l'avifaune sauvage, les risques de contamination peuvent apparaître majorés dans certaines situations. Les plans d'eau hébergeant des colverts contaminés, s'ils ne sont pas couverts de filets, peuvent représenter un risque de contamination négligeable à faible pour les oiseaux d'eau sauvages. Par contre, il est probable que le risque de contamination de l'avifaune à partir de parcours ou fosses à lisier extérieures reste négligeable.

2.3.7.2. Guano d'oiseaux marins et risque infectieux au regard des virus influenza aviaries hautement pathogènes

L'appellation de guano désigne une formation riche en azote, phosphore et potassium, de nature organique, organo-minérale ou minérale, présente à l'état de gisement naturel et résultant de la décomposition et de la transformation complète ou très partielle, des déjections et des restes frais ou vieillis (cadavres d'oiseaux décomposés, plumes, os, œufs et coquilles d'œufs) d'oiseaux **marins** et de leurs repas (carcasses de poissons) par un processus de fermentation, dessiccation et minéralisation (sont exclues de cette définition les fientes de volailles).

Une présentation des caractéristiques spécifiques des différentes sortes de guano, leur formation, leur récolte et leur utilisation, ainsi que les différentes espèces d'oiseaux marins productrices de guano, susceptibles ou non, d'être infectées par les virus IA HP et par le virus H5N1 en particulier, figurent en annexe III. Cette analyse est complétée par un état actuel de la réglementation, très restrictive dans certains pays comme le Canada ou la Nouvelle-Zélande ou encore insuffisamment adaptée dans les pays de l'Union européenne (cf. Annexe III).

Quels risques de transmission de l'influenza aviaire hautement pathogène à l'avifaune ou à l'homme à partir du guano lors de la mise sur le marché et l'épandage de ces sous-produits après importation ?

Il convient tout d'abord de rappeler que :

- un avis provisoire de l'Afssa, en date du 16 novembre 2005, fondé sur les données disponibles à cette période, a évalué le risque **d'introduction** du virus IA HP en France à partir d'importation de guano⁽¹²⁴⁾. Le présent rapport réévalue ce risque, au regard des nouvelles données acquises depuis novembre 2005 ;
- à ce jour, aucune étude publiée n'a été menée sur le risque de transmission de l'IA HP par le guano à l'animal (élevages de volailles) ou à l'homme. La plupart des données publiées relatives au risque infectieux du guano concernent des mycoses respiratoires (histoplasmose à *Histoplasma capsulatum*, cryptococcose à *Cryptococcus neoformans*) ou l'ornithose psittacose, maladies surveillées ou décrites chez des personnes travaillant sur des sites d'extraction de guano d'oiseaux marins (ou de chauves-souris) ou chez le personnel de plate-forme pétrolière off-shore impliqué dans les tâches de nettoyage des aires exposées aux fientes d'oiseaux marins (notamment les plates-formes héliports). Des alvéolites allergiques dues à des réactions à des protéines aviaires sont également rapportées.

Aucun cas de transmission, à partir du guano, de virus influenza aviaire hautement pathogène à l'homme ou aux élevages domestiques n'a été rapporté à ce jour.

Évaluation du risque de production et d'introduction de guano contaminé (risque d'émission) sur le territoire national

Le risque que des oiseaux marins producteurs de guano puissent être contaminés par le virus H5N1 HP est réel et très lié au mode de vie des espèces concernées (indépendamment du statut sanitaire infecté ou indemne de la zone, facteur supplémentaire), sachant que :

- les relations de cohabitation sont parfois étroites entre les espèces marines, les espèces du littoral et les espèces d'oiseaux aquatiques de l'intérieur des terres, voire des canards et oies domestiques plein air qui peuvent partager en partie les mêmes biotopes ;
- le comportement prédateur, voire charognard, de certaines espèces d'oiseaux marins (essentiellement les laridés : goéland et mouettes) fait qu'elles sont susceptibles de se nourrir à partir de déchetteries ou de carcasses de volailles contaminées ;
- certaines espèces d'oiseaux marins impliqués dans la production de guano sont des espèces migratrices.

Par ailleurs, considérant les données disponibles (Brown *et al.* 2007) relatives à l'excrétion chez les laridés, une contamination du guano est tout à fait possible dans les zones géographiques d'enzootie ou dans les zones où des foyers ont été rapportés.

Néanmoins, pour l'évaluation du risque de production et d'introduction en France de VIA HP par le guano, cette possible contamination doit être pondérée par les éléments suivants :

- les conditions de température et d'hygrométrie (air chaud et sec sur les sites de production), les durées d'exposition au soleil contribuant à la dessiccation du produit et les données de résistance du virus dans les fientes transposées ici au guano, (à savoir 7 jours à 20 °C ou 6 jours à 37 °C mais plus de 35 jours à 4 °C) ne sont pas favorables à une persistance sur une longue durée du virus dans le guano organique séché – du moins sur la durée correspondant à la période inter-récolte, aussi bien pour le guano péruvien ou chilien (période généralement de plusieurs années : 2 à 10 ans) que pour le guano namibien ou sud-africain (période généralement plus courte, voisine de 6 mois).

Néanmoins, des contaminations de surface des gisements de guano organique ou des conditionnements prêts à l'export, par du guano frais sur les sites de production hébergeant généralement toujours différentes espèces d'oiseaux, restent possibles et difficiles à éviter.

À ce jour, les principaux pays producteurs de guano (Chili, premier exportateur mondial, Pérou, Namibie et Afrique du Sud) ne sont pas touchés par l'épizootie à IA HP H5N1.

En conséquence, bien que l'infection des espèces d'oiseaux productrices de guano ne puisse être écartée et que la contamination du guano semble possible, les conditions de sa production ne sont pas favorables à la conservation du virus.

(124) Cf. Avis de l'Afssa n°2005-SA-0341.

Le risque d'introduction du virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène par importation sur le territoire national de guano organique peut être estimé comme nul à partir des zones géographiques reconnues indemnes et négligeable à partir des zones géographiques infectées et comportant des sites d'extraction.

Évaluation du risque d'exposition de l'homme et de l'avifaune

Le guano **importé en France** par quelques entreprises, fabriquant et commercialisant des amendements organiques et/ou organo-minéraux, est acheté au Pérou, en Namibie et au Chili (rapport OFIVAL, 2005), pays à ce jour indemnes d'IA HP H5N1. Il est le plus souvent, compte tenu de sa haute valeur fertilisante et de son coût, utilisé comme matière première entrant dans la composition d'engrais composés complexes. En étant ainsi mélangé à d'autres amendements organiques, il subit un effet de « dilution ». Il est vendu sous différentes appellations commerciales et les principaux utilisateurs sont des maraîchers, des viticulteurs, des arboriculteurs et des horticulteurs.

Par ailleurs, la quantité totale de guano organique importé en France ne peut être évaluée précisément. En se basant sur des sources fournies par l'OFIVAL (2005), on n'atteindrait, au grand maximum, qu'un total annuel de 60 000 tonnes de guano. Ce tonnage est dérisoire au regard de la production annuelle (9 millions de tonnes) de déjections de volailles et de celle de l'ensemble des déjections animales (bovines, porcines et aviaires) (276 millions de tonnes) utilisées comme fertilisant organique pour les besoins de l'agriculture. On voit donc que les importations de guano représentent une part infime des fertilisants organiques épandus annuellement. En outre, elles ne concernent, en raison notamment de leur coût, que des productions restreintes.

En conséquence, le risque d'exposition en France au virus IA HP H5N1 par épandage d'un guano organique peut être estimé comme nul à négligeable, aussi bien pour les volailles que pour l'homme (compte tenu par ailleurs de la faible sensibilité de l'homme à ce virus). Ce risque d'exposition reste par contre difficile à estimer pour l'avifaune sauvage, en raison du manque de données disponibles concernant notamment la superficie, la localisation et la nature des surfaces d'épandage.

Évaluation du risque de contamination

Malgré l'importation en Europe depuis des décennies de guano sud-américain et namibien, aucun foyer d'IA HP dans les élevages de volailles dont l'origine serait reliée à du guano importé et épandu n'a été décrit. Aucun cas de transmission à l'homme n'a été rapporté.

La probabilité de contamination de l'homme et des élevages de volailles par le virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique, à partir de guano importé, combinant les probabilités d'émission et d'exposition au virus, peut être estimée comme négligeable pour le guano issu de zone infectée et nulle pour le guano issu de zone indemne.

2.4. Mesures de lutte

2.4.1. Justifications

2.4.1.1. Justifications économiques

De 1959 à 1999, les épizooties d'influenza aviaire hautement pathogène (tableau I) ont été limitées à des régions ou à des pays et des mesures sanitaires (abattage suivi de l'application de mesures de biosécurité) ont permis le contrôle de ces foyers qui sont restés limités dans l'espace et dans le temps. Les pertes en volailles ont également été relativement limitées pendant cette période et l'Europe a été épargnée.

Mais pendant les sept dernières années, le nombre de volailles atteintes par des épizooties d'IA a été multiplié par 100 : entre 1999 et 2006, ce sont plus de 250 millions de volailles qui sont mortes (Capua et Marangon 2006), dont 200 millions décès dus au virus influenza H5N1 HP d'origine asiatique.

Avant la panzootie actuelle à virus H5N1 HP, l'Union européenne a été touchée par deux épizooties (Italie et Benelux) qui ont entraîné la perte de plus de 40 millions de volailles (tableau X). L'impact de la maladie sur la filière avicole des pays touchés est devenu énorme : ainsi, il est estimé que l'épizootie de Belgique et des Pays-Bas en 2003 a coûté plus de 270 millions d'euros (Steensels *et al.* 2005).

Le tableau X présente les pays atteints par des épizooties d'IA HP depuis 1983, les sous-types responsables et les pertes en volailles (volailles infectées et volailles abattues pour permettre l'éradication de la maladie) qui en ont résulté pour le pays atteint. Certains épisodes comme ceux d'Australie et du Chili ont été quasi anecdotiques, d'autres comme celui de Pennsylvanie en 1997 et ceux qui sont apparus dans l'Union européenne après 1999 ont entraîné des pertes beaucoup plus sévères. La panzootie actuelle à virus H5N1 HP représente une situation inédite en durée, en nombre de pays touchés (60 à la fin octobre 2007) et en pertes de volailles (plus de 250 millions à ce jour).

Tableau X : Pertes en volailles liées aux épizooties d'influenza aviaire apparues dans le monde depuis 1983 (source : Steensels *et al.* 2005)

Régions/pays touchés	Année	Sous - type	Pertes en millions de volailles
Pennsylvanie (États-Unis)	1983	H5N2	17
Victoria (Australie)	1985	H7N7	0,3
Victoria (Australie)	1992	H7N3	0,24
Pakistan	1994	H7N3	3,2
Mexico (Mexique)	1995	H5N2	1
Pennsylvanie (États-Unis)	1997	H7N2	26
Hong-Kong	1997	H5N1	1,5
Italie	1999-2000	H7N1	> 12
Chili	2002	H7N3	0,4
Belgique - Pays Bas	2003	H7N7	28
Canada	2004	H7N3	17
Asie, Russie, Europe, Afrique, Proche et Moyen-Orient : 58 pays	2003- 2007	H5N1	> 250

2.4.1.2. Justifications de santé publique

La lutte contre l'influenza aviaire, maladie animale, est également justifiée par le risque que représentent les VIA en termes de santé publique : bien que la transmission interhumaine du virus H5N1 HP n'ait pas lieu, on ne peut exclure que son évolution, ou celle d'un virus influenza appartenant à un autre sous-type (par mutation ou par réassortiment chez l'homme ou chez l'animal), rende cette transmission possible, avec pour conséquence l'apparition d'une pandémie. Le coût de la préparation à une éventuelle pandémie⁽¹²⁵⁾ justifie donc également la mise en œuvre de mesures de contrôle de la maladie animale.

2.4.2. Prophylaxie sanitaire

La prophylaxie sanitaire comprend des mesures défensives, qui concernent les pays indemnes de maladie (protection contre l'IA HP) et des mesures offensives, qui concernent les pays infectés (lutte contre la maladie).

2.4.2.1. Les moyens de protection des élevages de volailles

Mesures de lutte contre une contamination indirecte

La contamination d'un élevage de volailles par voie indirecte peut avoir lieu par l'intermédiaire de différents vecteurs, transporteurs passifs potentiels du virus, introduits dans l'élevage ou dans son environnement :

- vecteurs animés : personnes, animaux sauvages (rongeurs), insectes, animaux domestiques (chiens, chats), véhicules... ;
- vecteurs inanimés : matériel, litière, aliment, eau, poussière (aérosol)...

(125) Environ un milliard d'euros à ce jour en France Angot, J.L. (2007) Panzootie due au virus H5N1 asiatique. *Communication orale, Influenza aviaire: actualités vétérinaires*, AFAS, École nationale vétérinaire d'Alfort, 15 mars 2007.

Des mesures de biosécurité, vis-à-vis de ces différents vecteurs, doivent être respectées afin de limiter les risques d'introduction du virus dans les bâtiments mais également sur leurs abords (cf. Annexe IV). C'est la première condition indispensable pour protéger les élevages de volailles en claustration ou en plein air, d'une contamination par un VIA.

Mesures de lutte contre une contamination directe

Les bâtiments **d'élevage de volailles** doivent être protégés contre l'introduction d'oiseaux sauvages par la mise en place de grillages aux entrées et sorties d'air. De cette manière, une contamination des volailles en claustration, par contact direct avec des oiseaux sauvages, est évitée.

Pour limiter la contamination par voie directe **des volailles élevées en plein air** à partir de l'avifaune, diverses mesures peuvent être mises en place. Celles-ci visent à éviter que les oiseaux sauvages viennent au contact des volailles sur les parcours (en essayant de ne pas attirer les oiseaux sauvages ou en tentant de les éloigner) ou à limiter ou supprimer la présence des volailles à l'extérieur (cf. Annexe IV).

Par ailleurs, au respect de ces mesures de lutte contre les contaminations indirectes ou directes, permettant de diminuer au mieux le risque de contamination des élevages de volailles par un VIA, s'ajoute une surveillance journalière de l'état de santé des volailles par l'éleveur. Pour cela, des critères d'alerte (taux de mortalité, chute de consommation d'eau ou d'aliment), à partir desquels l'éleveur doit prévenir son encadrement technique ont été mis en place pour chaque type de production (Arrêté du 24 janvier 2008). La surveillance rigoureuse et la précocité de la détection de la maladie sont en effet des conditions nécessaires à la mise en œuvre d'une lutte efficace.

2.4.2.2. Mesures réglementaires défensives

Des textes réglementaires européens et français précisent les mesures de biosécurité à respecter afin de limiter les risques de contamination des volailles par les oiseaux sauvages.

Les décisions européennes

La décision de la Commission du 19 octobre 2005 arrête des mesures de biosécurité destinées à limiter le risque de transmission aux volailles et autres oiseaux captifs, par des oiseaux vivant à l'état sauvage, de l'influenza aviaire hautement pathogène causée par le sous-type H5N1 du VIA. Les États membres doivent prendre des mesures concrètes et appropriées pour limiter ce risque. Selon la situation épidémiologique, les mesures visent en particulier à prévenir tout contact direct et indirect entre les oiseaux vivant à l'état sauvage, notamment les oiseaux aquatiques et les volailles et autres oiseaux et à séparer les canards et oies domestiques des autres volailles.

La décision de la Commission du 18 août 2006 modifiant la décision 2005/734/CE apporte certaines mesures supplémentaires de limitation des risques de propagation de l'influenza aviaire.

Les États membres doivent veiller à ce que, dans les zones de leur territoire qu'ils considèrent comme particulièrement à risque, soient respectées les mesures suivantes :

- l'interdiction de l'élevage de volailles plein air ;
- l'interdiction d'utilisation de réservoirs d'eau situés à l'extérieur pour les volailles ;
- l'interdiction d'abreuver des volailles avec de l'eau de surface accessible aux oiseaux sauvages ;
- l'interdiction d'utiliser des oiseaux des ordres *Ansériformes* et *Charadriiformes* comme oiseaux appelants (« appelants ») en période de chasse aux oiseaux.

Les États membres veillent également à ce que le rassemblement de volailles et autres oiseaux dans les marchés, spectacles, expositions et manifestations culturelles, y compris les courses en ligne, soit interdit.

Les arrêtés français

Plusieurs arrêtés ont été publiés en France à la suite de l'évolution de la situation épidémiologique.

Le premier arrêté publié est celui du 24 octobre 2005 (faisant suite à l'avis de l'Afssa 2005-SA-0318), suivi de celui du 16 février 2006 (faisant suite à l'avis de l'Afssa 2006-SA-0053). Ils précisent les mesures de protection des oiseaux vis-à-vis de l'influenza aviaire.

Tout propriétaire ou détenteur d'oiseaux doit prendre les mesures nécessaires afin de prévenir tout contact direct ou indirect avec les oiseaux vivant à l'état sauvage. L'utilisation d'eaux de surface pour le nettoyage des bâtiments et des matériels d'élevage ainsi que pour l'abreuvement des oiseaux est interdite, à moins que cette eau n'ait été traitée pour assurer l'inactivation d'un éventuel virus.

L'approvisionnement des oiseaux en aliment et en eau de boisson doit se faire à l'intérieur d'un bâtiment ou au moyen de distributeurs protégés de telle façon que les oiseaux sauvages ne puissent accéder à ces dispositifs, ni les souiller. Cependant, lorsqu'ils sont nécessaires pour des raisons de bien-être animal, les points d'eau extérieurs accessibles aux oiseaux doivent être protégés de manière à ce qu'ils ne soient pas accessibles aux oiseaux sauvages.

Par ailleurs, dans certaines zones à risque (arrêté du 24 octobre 2005) ou sur tout le territoire (arrêté du 16 février 2006), les oiseaux devaient être maintenus à l'intérieur de bâtiments fermés. Lorsque ce maintien n'était pas praticable, le détenteur des oiseaux devait faire procéder à une visite par un vétérinaire sanitaire. Enfin, tout rassemblement d'oiseaux, en particulier à l'occasion de foires, marchés, expositions, concours, est interdit.

Les arrêtés qui ont suivi ont allégé la mesure de confinement obligatoire des élevages plein air en raison d'une diminution du risque de contamination des élevages. L'arrêté du 12 mai 2006, modifiant l'arrêté du 24 octobre 2005 relatif à des mesures de protection vis-à-vis de l'influenza aviaire, impose notamment un confinement pour les élevages situés dans certaines communes de l'Ain, conformément aux recommandations de l'avis de l'Afssa 2006-SA-0138. Puis, celui du 4 août 2006 supprime toute mesure de confinement sur le territoire, conformément aux recommandations de l'avis de l'Afssa 2006-SA-0163-0167. En revanche, l'alimentation et l'abreuvement doivent se faire à l'intérieur d'un bâtiment ou au moyen de distributeurs extérieurs protégés et l'utilisation d'eau de surface pour le nettoyage des bâtiments et des matériels d'élevage ainsi que pour l'abreuvement des oiseaux est interdite.

L'arrêté du 5 février 2007, faisant suite à l'avis de 2006-SA-0241, précise les mesures sanitaires à respecter selon les niveaux de risque liés à l'influenza aviaire en France. Par ailleurs, des critères d'alerte ou seuils de mortalité ont été définis, à partir desquels le détenteur d'un troupeau de 1 000 oiseaux, ou plus, doit avertir son vétérinaire. Enfin, l'arrêté du 24 janvier 2008 prescrit, comme recommandé dans l'avis de l'Afssa 2008-SA-0009, l'application des mesures de biosécurité du guide de bonnes pratiques sanitaires dans tous les élevages autres que les basses-cours, et non plus uniquement dans les élevages de volailles ne pouvant pas appliquer le confinement ou la protection par des filets.

2.4.2.3. Mesures réglementaires offensives

La législation française et européenne en matière d'influenza aviaire a évolué en 2006 lors de la propagation du virus H5N1 HP vers les pays de l'Union européenne.

Selon la réglementation française (arrêté du 18 janvier 2008 fixant des mesures techniques et administratives relatives à la lutte contre l'influenza aviaire), l'influenza aviaire est une maladie réputée contagieuse (MRC) donnant lieu à des mesures de police sanitaire. Elle est définie comme « l'infection des volailles causée par tout virus grippal de type A ayant, chez les poulets âgés de six semaines, un indice de pathogénicité par voie intraveineuse supérieur à 1,2 ou toute infection causée par des virus grippaux de type A et de sous-types H 5 ou H 7 pour lesquels le séquençage des nucléotides a prouvé la présence d'acides aminés basiques multiples au niveau du site de clivage de l'hémagglutinine ». Il s'agit des **virus influenza hautement pathogènes**.

Les virus influenza de sous-type H5 et H7 sont les plus à risque vis-à-vis de l'émergence de lignée hautement pathogène chez les volailles. La législation européenne a établi une nouvelle directive fixant le nouveau cadre réglementaire des déclarations de l'influenza aviaire.

En effet, avec la nouvelle directive européenne 2005/94/CE du 20 décembre 2005 concernant les mesures communautaires de lutte contre l'influenza aviaire et abrogeant la directive 92/40/CE, l'infection des volailles par **tous les virus influenza de sous-types H5** et H7 (qu'ils soient hautement ou faiblement pathogènes) est à déclaration et donne lieu à des mesures de police sanitaire. Cette directive devait être transposée par les États membres au plus tard le 1^{er} juillet 2007. Elle a été transposée en France le 29 octobre 2007 puis modifiée le 18 janvier 2008, à la suite de l'avis de l'Afssa 2007-SA-0341 du 14 décembre 2007.

Par ailleurs, étant donné la détection de cas d'Influenza HP **chez les oiseaux sauvages**, de nouveaux textes réglementaires ont été publiés et des mesures spécifiques sont à respecter dans ce cadre.

Les mesures à respecter en cas d'Influenza aviaire chez les volailles

Foyers d'influenza aviaire hautement pathogène

Suspicion d'une infection

En cas de suspicion d'influenza aviaire, le vétérinaire sanitaire de l'élevage doit immédiatement en informer le DDSV (cf. Annexe 6 : chapitre 2 de l'arrêté du 18 janvier 2008). Un arrêté préfectoral de mise sous surveillance de cette exploitation est alors pris par le préfet. Selon l'arrêté du 18 janvier 2008, toutes les volailles sont isolées et séquestrées. Les prélèvements nécessaires au diagnostic sont effectués. Tout mouvement de volailles en

provenance ou à destination de l'exploitation est interdit. L'entrée ou la sortie de cette exploitation est interdite à tout animal mort ou vif, à tout objet, produit ou denrée, ainsi qu'aux personnes et véhicules. Des moyens appropriés de désinfection doivent être utilisés aux entrées et sorties de l'exploitation et des bâtiments.

Selon la directive 2005/94/CE, reprise par l'arrêté du 18 janvier 2008, il est précisé que les volailles, mais également tous les mammifères et espèces domestiques doivent faire l'objet d'un recensement et d'un suivi de leur état. Par ailleurs, des mesures visant à supprimer les contacts entre les volailles et les oiseaux sauvages doivent être également prises. Les mesures à respecter dans l'exploitation suspecte peuvent être étendues aux exploitations situées dans une zone de contrôle temporaire, lorsque des éléments épidémiologiques laissent craindre une diffusion plus large de l'influenza aviaire.

Lors de la suspicion d'H5N1 HP, un APMS complémentaire est mis en place avec des mesures supplémentaires renforcées : confinement des volailles obligatoire, interdiction des lâchers de gibiers, obligation de maintien des chiens et des chats à l'attache ou enfermés.

Une enquête épidémiologique doit être menée afin de rechercher les sources probables de contamination et d'identifier les risques de diffusion de l'agent pathogène.

Confirmation d'influenza aviaire hautement pathogène

Lorsque l'existence de l'influenza aviaire HP est officiellement confirmée dans une exploitation, le préfet prend, sur proposition du directeur des services vétérinaires, un arrêté portant déclaration d'infection (cf. Annexe VI : chapitre 4 de l'arrêté du 18 janvier 2008). Cet arrêté délimite un périmètre interdit comprenant, outre l'exploitation hébergeant les volailles infectées d'influenza aviaire, une zone de protection d'un rayon minimal de 3 km, elle-même inscrite dans une zone de surveillance d'un rayon minimal de 10 km autour de l'exploitation. Pour chacune des zones, seules les principales mesures sont résumées ci-dessous.

Dans l'exploitation infectée, sous le contrôle du directeur des services vétérinaires, la mise à mort sur place et sans délai de toutes les volailles de l'exploitation doit être réalisée. Toutes les matières ou tous les déchets, tels les aliments, les litières et fumiers, susceptibles d'être contaminés doivent être détruits. La viande de volaille et les œufs provenant de l'exploitation doivent également être détruits (cf. Annexe 6 – chapitre 4 section 1).

Dans les zones de protection et de surveillance, une zone de protection d'un rayon minimal de 3 km (durée de 21 jours après opérations de nettoyage et désinfection, cette zone devient alors comprise dans la zone de surveillance) et une zone de surveillance (durée de 30 jours après opérations de nettoyage et désinfection), d'un rayon minimal de 10 km, doivent être mises en place autour du foyer, pour une durée minimale de 30 jours avec, dans les deux zones, recensement des exploitations, surveillance vétérinaire des élevages, restriction de mouvement des volailles et des œufs à couver, restrictions relatives aux denrées d'origine avicole, interdiction des rassemblements d'oiseaux, incluant les lâchers de pigeons, séquestration à l'intérieur des bâtiments des volailles habituellement élevées en plein air (sauf dérogation), interdiction de transport ou d'épandage des fientes, litières, fumiers et lisiers de volailles (sauf dérogation). Un confinement des volailles doit également être respecté dans la zone de protection (cf. Annexe 6 – chapitre 4 section 2).

Confirmation d'influenza aviaire faiblement pathogène

Dans l'exploitation infectée par VIA FP de sous type H5 ou H7 : (i) les volailles de l'exploitation sont mises à mort et leurs cadavres sont détruits ou sont abattues dans un abattoir désigné et les sous-produits sont détruits ; (ii) les œufs de l'exploitation sont également détruits ; (iii) l'exploitation est décontaminée ; ... (cf. Annexe VI : chapitre 6 de l'arrêté du 18 janvier 2008).

Dans la zone réglementée d'un rayon minimal de 1 km définie autour de l'exploitation atteinte s'appliquent : le contrôle et la restriction des mouvements de volailles, le renforcement des mesures de biosécurité (personnes, véhicules...) et l'interdiction des rassemblements d'oiseaux et lâchers de gibier à plumes. Les mesures dans cette zone réglementée sont imposées pour une durée minimale de 21 jours après la date d'achèvement des opérations préliminaires de nettoyage et de désinfection de l'exploitation infectée et jusqu'à ce que les autorités compétentes estiment que le risque de propagation de l'IA FP est négligeable.

La création des zones A et B dans l'Union européenne

La décision de la Commission du 22 février 2006 concerne certaines mesures de protection relatives à l'IA HP chez les volailles dans l'Union européenne et instaure la création des zones A et B.

Dès qu'un foyer d'IA HP est suspecté ou confirmé, l'État membre concerné établit des zones A et B, compte tenu des facteurs géographiques, administratifs, écologiques et épidémiologiques liés à l'influenza aviaire.

La « zone A », est considérée comme la zone à haut risque comprenant, mais pas exclusivement, les zones de protection et de surveillance.

La « zone B », sépare la zone A de la partie de l'État concerné qui est indemne de la maladie, si cette partie est identifiée. Dans cette zone, le risque de maladie est considéré comme minime.

L'État membre concerné fait en sorte qu'aucune volaille vivante, aucun oiseau vivant autre que les volailles ni aucun œuf à couver de ces espèces ne soit :

- expédié au départ des zones A et B vers d'autres États membres et vers des pays tiers ;
- expédié des zones A et B vers le reste du territoire national de l'État membre concerné ;
- transporté à l'intérieur des zones A et B, ni déplacé entre les zones A et B.

Les mesures à respecter en cas de foyers d'influenza aviaire hautement pathogène chez les oiseaux sauvages

Une décision européenne et un arrêté français concernent spécifiquement les mesures à prendre lors de suspicion ou de confirmation d'IA HP causée par un virus de sous-type H5N1 chez des oiseaux sauvages. Ils prennent en compte l'expérience acquise lors de la mise en œuvre de la décision 2006/115/CE par les États membres et la nécessité d'autoriser certains aménagements pour les zones restreintes et pour certaines restrictions applicables aux mouvements de volailles vivantes ou des produits qui en sont issus, sur la base d'une évaluation des risques réalisée par l'autorité compétente, compte tenu de facteurs géographiques, limnologiques, écologiques et épidémiologiques.

Selon la **Décision de la Commission du 11 août 2006** concernant certaines mesures de protection relatives à la présence de l'influenza aviaire hautement pathogène du sous-type H5N1 chez les oiseaux sauvages dans la Communauté et abrogeant la décision 2006/115/CE, l'État membre concerné doit établir deux zones autour de l'endroit où la présence d'un virus de l'influenza aviaire hautement pathogène a été identifiée :

- une zone de contrôle d'un rayon minimal de trois kilomètres (« la zone de contrôle ») ;
- une zone d'observation d'un rayon minimal initial de dix kilomètres, incluant la zone de contrôle (« la zone d'observation »).

L'établissement des zones de contrôle et d'observation tient compte des facteurs géographiques, limnologiques, administratifs, écologiques et épidémiologiques liés aux espèces d'oiseaux sauvages, aux caractéristiques des virus de l'influenza aviaire et aux structures de surveillance. En fonction des mêmes facteurs, ces zones peuvent être élargies ou réduites, voire ne pas être mises en place à la suite de la réalisation d'une analyse du risque. Si l'évaluation du risque est favorable et a confirmé l'existence d'une protection suffisante des volailles et autres oiseaux captifs du fait de la présence de barrières naturelles ou de l'absence d'habitats adéquats pour des oiseaux sauvages présentant un risque de transmission du virus H5N1 HP, la zone de contrôle peut être modifiée sans que son diamètre soit inférieur à 1 km, ou qu'elle corresponde à une bande de 1 km de large le long des cours d'eau ou plans d'eau (lac, côte) ; dans ce cas, la forme de la zone d'observation doit être adaptée pour qu'elle sépare la zone de contrôle des régions indemnes du territoire.

Dans la zone de contrôle, toutes les exploitations de volailles doivent être identifiées et faire l'objet de visites régulières (inspection clinique et, si nécessaire, prélèvement d'échantillons pour les volailles non confinées). Les mesures de biosécurité doivent être rigoureusement respectées dans les exploitations. La surveillance officielle des populations d'oiseaux sauvages doit être intensifiée. Par ailleurs, le départ des volailles et autres oiseaux captifs de leur exploitation est notamment interdit dans cette zone.

Dans la zone d'observation, le retrait de volailles ou autres oiseaux captifs, pendant les quinze premiers jours suivant l'établissement de cette zone est interdit.

Concernant la réglementation française, l'arrêté du 15 février 2007 (J.O. du 16 février 2007) abrogeant l'arrêté du 18 février 2006, fixe les mesures techniques et administratives applicables lors d'une suspicion ou d'une confirmation d'IA HP chez des oiseaux vivant à l'état sauvage, en concordance avec la décision européenne du 11 août 2006. Les mesures concernant l'établissement des zones de contrôle et d'observation sont les mêmes que celles prévues par la décision européenne et, à la demande du ministre chargé de l'agriculture, ces zones peuvent également ne pas être mises en place à la suite d'une analyse du risque réalisée conformément à la décision européenne. Le principe d'un diamètre minimal de 1 km pour la zone de contrôle (ou d'une bande de 1 km le long des cours ou plans d'eau), prévu dans la décision, n'est pas repris dans l'arrêté français.

Par ailleurs, cet arrêté prévoit, dans la zone de contrôle, le confinement des volailles et autres oiseaux captifs en bâtiments fermés, avec possibilité de dérogation à cette mesure (sur autorisation du Directeur des services vétérinaires) pour des raisons de bien-être animal ou pour l'application d'un cahier des charges en vue de l'obtention d'un signe officiel de qualité. Cette dérogation peut également être accordée aux détenteurs d'oiseaux vaccinés.

2.4.3. Prophylaxie médicale

En raison des impératifs économiques inhérents à l'élevage des volailles, la seule mesure de prophylaxie médicale envisageable concrètement est la vaccination. Pendant plusieurs décennies, celle-ci n'a pas été prise en considération, l'abattage représentant la mesure de contrôle recommandée en cas d'apparition, peu fréquente, d'une épizootie d'IA HP (tableau I). C'est en grande partie pour cette raison que la vaccinologie de l'IA ne s'est pas développée au même rythme que pour d'autres maladies animales (Capua et Marangon 2006).

La vaccination des oiseaux (volailles et oiseaux d'ornement compris) contre l'influenza aviaire vise à induire, chez les oiseaux qui en bénéficient, une protection suffisante permettant de diminuer la réceptivité à l'infection et la sensibilité à la maladie, de telle sorte que l'excrétion virale en cas d'infection soit plus faible et de plus courte durée que sans vaccination préalable et que l'expression clinique soit supprimée (ou à la rigueur moins sévère dans le cas d'espèces rares à protéger).

Après avoir positionné la vaccination au sein des mesures de contrôle de l'IA et inventorié les vaccins existants et leurs propriétés, il est fait un tour d'horizon des modalités de la mise en œuvre de la vaccination dans le contexte de la panzootie à virus H5N1 HP, en insistant plus spécifiquement sur les conditions de recours à la vaccination préventive en Europe, en France notamment, et sur le bilan qui peut en être tiré.

2.4.3.1. La place de la vaccination contre l'influenza aviaire dans les mesures de contrôle

En cas de foyer d'IA HP chez des volailles, le principe de base pour en assurer un contrôle efficace, réside dans une capacité de détection très précoce, suivie d'une gestion très rapide. Cette dernière allie, comme détaillé dans le chapitre précédent, l'élimination des volailles infectées et contacts, la restriction des mouvements de volailles, personnes, véhicules et une indemnisation (compensation) pour les pertes occasionnées, suivies d'une procédure de nettoyage-désinfection.

En cas de foyer d'IA dû à des virus influenza FP de sous-type H5 ou H7, les modalités précitées s'appliquent aussi avec, cependant, une latitude laissée à l'autorité compétente de pouvoir procéder à un abattage canalisé.

Cependant, lorsque ces mesures sanitaires s'avèrent insuffisantes (multiplication du nombre de foyers) ou lorsque ce(s) foyer(s) survient(nent) dans une zone à forte densité avicole et que l'on peut craindre un manque d'efficacité des seules mesures de prophylaxie sanitaire, un recours à une vaccination (dite d'urgence dans ce cas) est envisageable dans la limite des possibilités et délais d'immunisation des espèces concernées.

D'autre part, dans une situation où le risque d'exposition des volailles à des virus influenza de sous-type H5 ou H7 - quelle qu'en soit la virulence - est élevé et récurrent, même s'il n'est pas immédiat et ne peut être réduit de façon suffisamment efficace par les seules mesures de biosécurité (par exemple, certaines catégories de volailles ne pouvant être élevées en claustration), le recours à la vaccination (dite préventive dans ce cas) est à prendre en compte.

Les possibilités précitées de recours à la vaccination d'urgence ou préventive s'appliquent également aux oiseaux d'ornement avec dans ce cas un objectif restreint essentiellement à limiter l'expression clinique (mortalité notamment) dans le but de préserver la biodiversité. Dans le même état d'esprit, la vaccination pourrait aussi concerner des lignées génétiques rares.

Le support réglementaire à la vaccination contre l'IA se trouve dans le Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE et la directive du Conseil européen 2005/94/EC du 20 décembre 2005, transposée par les États membres en principe depuis le 1^{er} juillet 2007. De plus, il est à présent recommandé de réfléchir et préparer très en amont (en période de « paix ») un éventuel recours à la vaccination préventive et d'urgence (EFSA 2007a).

2.4.3.2. Vaccins existants et propriétés comparées

À ce jour dans le monde, plusieurs dizaines de vaccins⁽¹²⁶⁾ sont disponibles, incorporant diverses souches vaccinales. Ils présentent des propriétés plus ou moins connues avec des indications d'espèces plus ou moins étroites. Ils se regroupent en vaccins à virus inactivé (monovalents ou bivalents⁽¹²⁷⁾, certains d'entre eux pouvant être issus des techniques de génétique inverse), vaccins recombinants vivants (recourant aux vecteurs poxvirus de la variole aviaire, ou paramyxovirus de la maladie de Newcastle).

(126) Disponibles à l'adresse http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/vaccine_producers.htm.

(127) Deux souches de virus influenza différentes ou une souche de virus influenza associée à une souche virale autre.

Vaccins à virus inactivé

Les vaccins à virus inactivé incorporent soit des souches du sous-type H5N1, soit des souches d'un sous-type différent (c'est-à-dire avec une combinaison de neuraminidase différente, dite hétérologue, par exemple H5N2 ou H5N9). Les premiers sont utilisés par exemple en Indonésie (mais ils tendent à être supplantés courant 2007 par des vaccins à neuraminidase hétérologue), en Russie et en Chine; les seconds sont utilisés en Europe et également dans d'autres pays.

Les vaccins hétérologues peuvent recourir à des souches plus anciennes (dont certaines isolées il y a une vingtaine d'années) et appartenant soit à la lignée eurasiennne, soit à la lignée américaine (virus FP isolés au Mexique au milieu des années 1990). Lorsqu'un vaccin à neuraminidase (NA) hétérologue est utilisé, il est possible de différencier les oiseaux infectés des oiseaux vaccinés (stratégie DIVA) par détection des anticorps anti-neuraminidase N1, sans recours obligatoire à des sentinelles non vaccinées. Cependant, l'AESA (Autorité européenne de sécurité alimentaire) recommande fortement dans un avis récent (EFSA 2007a) de recourir aux sentinelles en toute circonstance. Encore faut-il néanmoins que cette analyse soit pertinente et validée dans l'espèce vaccinée; de plus, elle ne permet pas de détecter une circulation virale éventuelle en temps réel. Les vaccins hétérologues sont le plus souvent dérivés d'isolats obtenus lors d'infections naturelles.

Les vaccins homologues peuvent être dérivés de souches H5N1 HP aviaires isolées lors d'infection naturelle; leur qualité est très inégale et leur production toujours locale (Indonésie par exemple) est à haut risque. Par contre, les vaccins homologues produits en Chine sont obtenus par des techniques de génétique inverse⁽¹²⁸⁾, c'est-à-dire que la souche vaccinale résultante contient des protéines virales internes standard (dérivées en l'occurrence de la souche A/PR8/34) et des protéines virales d'enveloppe H5 et N1 adaptées au contexte et dérivées de souches H5N1 sélectionnées, après modification ou non du site de clivage H5. Cette technologie permet d'augmenter très significativement les rendements en virus vaccinal et d'induire de meilleures réponses vaccinales. Ces vaccins présentent de plus l'avantage d'être antigéniquement très proches des souches qui circulent sur le terrain (par exemple, utilisation en Chine depuis 2006 d'un vaccin à virus inactivé dont les segments génétiques H5 et N1 sont dérivés d'une souche H5N1 appartenant au groupe Shanxi: Bu, 2007). Avec ce type de vaccins, la stratégie DIVA est basée sur la détection d'anticorps dirigés contre une protéine non structurale (NS) par exemple, ou sur la détection directe du virus, mais elle ne semble pas être utilisée en routine.

Vaccins recombinants

Plusieurs vaccins recombinants de poxvirus aviaire sont produits; ils codent soit H5 seule (dérivée d'une souche européenne) ou, plus récemment, d'une souche H5N1 indonésienne (Steensels *et al.* 2007b), soit H5 et N1 (Qiao *et al.* 2003) dont l'origine des gènes a pu aussi évoluer. Dans le contexte de la panzootie à virus H5N1 HP, ces vaccins ont été utilisés en Chine jusqu'en 2005 (Bu 2007) et sont encore utilisés au Vietnam. Leur inconvénient est leur inefficacité en présence d'une immunité antivariolique⁽¹²⁹⁾. Bien que le fabricant du vaccin recombinant monovalent (H5) recommande son utilisation dans la seule espèce poule, le vaccin recombinant chinois a fait l'objet - au minimum - d'essais terrain chez le canard (Bu 2007).

Plusieurs groupes (Veits *et al.* 2006; Ge *et al.* 2007) ont décrit la mise au point de vaccins recombinants à base de virus de la maladie de Newcastle. Ils restent pour le moment expérimentaux, sauf en Chine où ils ont représenté en 2006 un quart des vaccins utilisés. Le vaccin utilisé dans ce pays semble requérir des injections répétées et semblerait plus indiqué en rappel d'une primo-vaccination avec un vaccin à virus inactivé ou un vaccin recombinant poxvirus aviaire (Bu 2007).

Il est recommandé que ces vaccins satisfassent aux critères généraux de qualité des vaccins vétérinaires et aux critères minimaux plus spécifiques propres aux vaccins contre l'IA tels que décrits par l'OIE⁽¹³⁰⁾. Bien qu'en Europe, le projet de rédaction d'une monographie dans le cadre de la pharmacopée européenne ait été abandonné, il apparaît nécessaire qu'une instance internationale impliquant la FAO, l'OIE et l'OMS conseille sur le choix des souches les plus appropriées pour être sélectionnées comme souches de semence pour la préparation des vaccins (EFSA 2007a).

(128) La génétique inverse permet d'obtenir des particules virales à partir de cellules en culture dans lesquelles ont été introduits des plasmides (ADN circulaire capable de répllication autonome) contenant les différents gènes d'un virus. Ce système offre donc la possibilité de produire des virus modifiés génétiquement en terme de pathogénicité et/ou virulence, utilisables à des fins vaccinales.

(129) Cf. Rapport de l'Afssa sur le risque de transmission à l'homme des virus Influenza aviaires, adopté par le Comité d'experts spécialisés « Santé animale » du 10 juillet 2002.

(130) Manual of diagnostic tests and vaccines, 2004.

2.4.3.3. Mise en œuvre de la vaccination dans le contexte de la panzootie à virus influenza H5N1 hautement pathogène

Dans le contexte de la panzootie à virus H5N1 HP, plusieurs pays ont eu recours à la vaccination, tout d'abord en Asie puis, lors de la propagation du virus vers l'ouest, la Russie, certains pays du Maghreb (vaccination préventive) et les pays africains les plus touchés que sont l'Égypte et le Nigeria (vaccination d'urgence). Selon les pays et les caractéristiques de leur production avicole, la stratégie est différente et cible plus ou moins tel ou tel secteur d'activités avicoles. En effet quatre secteurs (S1 à S4), définis par la FAO, sont internationalement reconnus : S1 concerne les élevages en claustration totale appliquant un haut degré de biosécurité, S2 les élevages en bâtiments semi-ouverts, S3 les élevages de plein air et S4 les volailles de village ou de basse-cour.

En Asie

Pratiquée initialement par la Chine comme une vaccination d'urgence autour des foyers, il s'agit maintenant pour plusieurs des pays touchés de **vaccination de masse** destinée à contribuer à assainir une situation enzootique, avec une perspective d'éradication à moyen voire à long terme. En dehors de Hong-Kong, qui a d'emblée pratiqué une stratégie vaccinale bien codifiée, les premières campagnes de vaccination asiatiques ont pu présenter un caractère anarchique. Elles sont maintenant mises en œuvre de façon beaucoup plus stratégique. Il est important de préciser que les données disponibles pour les pays asiatiques sont souvent incomplètes et issues presque uniquement de sources officielles, ce qui ne permet pas toujours de bien connaître les conditions de mise en œuvre de la vaccination sur le terrain et d'en faire un bilan objectif.

La **Chine** aurait commencé à vacciner dès 1996 en utilisant un vaccin à virus inactivé H5N2, associé à partir de 1999 à un vaccin à vecteur poxvirus aviaire (Bu 2007). Ce dernier a été abandonné en 2005. En parallèle, un vaccin inactivé H5N1 est utilisé depuis 2002, ainsi qu'un vaccin à vecteur paramyxovirus (virus de la maladie de Newcastle). Enfin, un vaccin à virus inactivé H5N1 dérivé de la souche Shanxi (SX 28) est utilisé depuis 2005. La Chine a produit en 2006 10 à 11 milliards de doses de vaccins⁽¹³¹⁾ (Bu 2007; Sims 2007b). Le faible coût de la main-d'œuvre permet d'effectuer de nombreuses campagnes de vaccination dans l'année. La surveillance post-vaccinale reposerait sur des méthodes sérologiques (titrage des anticorps dirigés contre la protéine NS) et/ou une recherche de virus par RT-PCR.

Hong-Kong, qui a connu entre 1997 et 2002 plusieurs épisodes liés aux virus H5N1 HP (dont la source très probable était la Chine continentale), a mis en œuvre à partir du printemps 2002 une vaccination des poulets de chair à l'aide d'un vaccin à virus inactivé. Une souche vaccinale dérivée d'une souche mexicaine FP de sous-type H5N2 isolée en 1994 était alors utilisée. Il s'agissait d'une vaccination préventive, associée à un plan de surveillance rigoureux (incluant des sentinelles non vaccinées) visant à détecter immédiatement la circulation éventuelle de virus H5N1 HP au sein des élevages vaccinés (Ellis *et al.* 2004a; Ellis *et al.* 2006). La vaccination d'urgence pratiquée au sein d'un élevage contaminé possédant plusieurs bâtiments non touchés a parallèlement été expérimentée (Ellis *et al.* 2004a).

En **Indonésie** (Sawitri *et al.* 2007), la vaccination a été mise en œuvre début 2004, en priorité dans les provinces les plus touchées, notamment Java. La détection de l'infection chez des personnes a été l'un des critères de choix des zones à cibler en priorité. Cette vaccination de masse a rencontré un certain nombre de difficultés : la décentralisation administrative de l'archipel indonésien, une couverture vaccinale faible, la coexistence d'espèces très variées (poulet, canard, caille, pigeon...). Alors que l'industrie effectue à sa charge la vaccination des pondeuses et reproducteurs des secteurs S1 à S3, une expérience pilote, encadrée par des experts hollandais, a consisté en une vaccination préventive, basée sur le volontariat et ciblée (volailles du secteur S3 de la partie ouest de Java) avec un vaccin à virus H5N1 produit localement (Weijitens *et al.* 2007). Les élevages mettant en œuvre la vaccination sont recensés et des sentinelles non vaccinées y sont maintenues. De plus, les volailles du secteur S4 situées dans un rayon de 1 km autour des élevages vaccinés sont recensées et vaccinées. À la suite de cette étude pilote, un programme de lutte progressive en huit phases a été préparé par la FAO et va être mis en œuvre, à raison de deux campagnes par an, en commençant par les provinces comptant le plus grand nombre de cas humains.

La surveillance post-vaccinale a montré que seuls 20 % des poulets de Java sont protégés par la vaccination⁽¹³²⁾. Chez les poules pondeuses, la couverture est meilleure et les titres post-vaccinaux beaucoup plus élevés.

(131) Pour une production annuelle d'environ 16 milliards de volailles (rapport DGAI mission internationale, 2005).

(132) La production de poulets est de 1,5 milliard/an, ces poulets étant ensuite mis en vente sur les marchés de volailles vivantes (wet markets) où ils peuvent être à l'origine de contaminations humaines.

Au **Vietnam** (To *et al.* 2007), pays à un moment cité en exemple pour ses campagnes de vaccination et qui a connu cinq vagues d'IA HP à virus H5N1, la vaccination a été mise en œuvre début 2005, tout d'abord dans le cadre d'un essai de terrain dans deux provinces, utilisant un vaccin à virus inactivé H5N2 européen et un vaccin à virus H5N1 produit en Chine. Puis elle a été poursuivie uniquement avec le vaccin chinois, pour des raisons économiques. Le pays est ensuite passé à l'automne 2005 à la vaccination de masse ; en 2006, deux campagnes ont été effectuées, l'une en mars-avril et l'autre en septembre-octobre, en ciblant 100 % des élevages des secteurs S1 et S2 et progressivement 50 à 75 % des élevages des secteurs S3 et S4 pour un coût de 0,062 à 0,067 dollar par volaille vaccinée (Mc Leod *et al.* 2007).

Les résultats officiels de cette vaccination de masse ont montré, en 2006, une très bonne couverture vaccinale chez l'espèce poule en élevage commercial. La vaccination des volailles de basse-cour et des canards en libre parcours a été plus compliquée et le déplacement des volailles vers les points de vaccination a pu favoriser l'apparition de foyers de maladie (VSF, communication personnelle). Au bilan, selon les autorités vietnamiennes (To *et al.* 2007), la sérosurveillance a montré en 2006 une couverture de près de 100 % en élevage commercial, de 70 % chez les poulets de basse-cour et de 60 % chez les canards en libre-parcours. Cette vaccination en deux campagnes annuelles se poursuit en 2007, sachant qu'il serait souhaitable de pratiquer plus de deux campagnes par an (utilisation principalement d'un vaccin chinois à virus inactivé H5N1 issu des techniques de génétique inverse). La disparition des cas humains pendant 17 mois (de novembre 2005 à mai 2007) et, au moins pendant quelques mois, l'absence de foyer déclaré dans les élevages vaccinés, ont pu faire croire à une réussite rapide.

Hors d'Asie

Hors d'Asie, d'autres pays ont recouru à la vaccination : la Russie, la Côte-d'Ivoire, l'Égypte, la Tunisie.

En **Russie**, un stock de 150 millions de doses de vaccins à virus inactivé préparés à partir de deux souches locales H5N1 isolées en 2005 était disponible au printemps 2006. Elles ont été administrées aux volailles de basse-cour essentiellement, aux volailles et autres oiseaux captifs (zoos) de plein air ; au total, plus de 85 millions d'oiseaux ont été vaccinés, dont un quart a été revacciné (essentiellement canards et oies) (communication V. Irza du laboratoire ARRIAH : Centre fédéral pour la santé animale – Laboratoire national de référence Russe pour IA)⁽¹³³⁾. La prise vaccinale a été appréciée sur la base d'un contrôle sérologique effectué sur plus de 30 000 sérums, provenant de 10 000 localités et montrant que les titres d'anticorps étaient supérieurs au seuil de positivité de la méthode utilisée. En 2007, la campagne de vaccination prévue en mars a été avancée en hiver dans les régions à risque, sous la forme d'une vaccination en anneau, en raison de la situation épidémiologique (apparition courant janvier de foyers dans la région de Moscou). Au 20 mai, 51 millions d'oiseaux avaient été vaccinés.

En **Côte-d'Ivoire** (Mc Leod *et al.* 2007), seules 10 % des volailles de basse-cour sont vaccinées, pour un coût de 0,13-0,14 dollar par volaille vaccinée.

En **Tunisie**, la vaccination préventive concerne également les volailles de basse-cour (communication M. Bouzouaia⁽¹³⁴⁾). Cependant, les détails ne sont pas davantage accessibles.

En **Égypte**, l'ensemble des élevages commerciaux est vacciné (vaccins inactivés), mais seulement 20 % des volailles de basse-cour. Des foyers sont apparus dans des effectifs vaccinés ; l'insuffisance de supervision vétérinaire des opérations de vaccination et le non-respect de la chaîne du froid ont été mis en cause.

Le principal inconvénient d'un certain nombre des campagnes de vaccination précitées réside dans l'absence ou l'insuffisance de la surveillance menée conjointement afin de détecter la circulation de virus H5N1 au sein des élevages vaccinés. Cette pratique fait courir un gros risque d'émergence, par pression de sélection, de variants antigéniques. Ce phénomène a été bien démontré dans l'évolution des virus faiblement pathogènes de sous-type H5N2 isolés parallèlement à une décennie de vaccination des poulets au Mexique (Lee *et al.* 2004). Pour les virus H5N1 HP, ce même phénomène est suspecté pour expliquer l'émergence récente en Chine du Sud de la lignée Fujian, laquelle présente des différences antigéniques significatives (Smith *et al.* 2006).

En revanche, la démarche européenne, à laquelle la France a contribué, s'appuyant sur le retour des différences expériences initiées dans le monde en matière de vaccination des oiseaux, tous sous-types confondus, attache une très grande importance aux plans de surveillance conjoints à toute vaccination. La mise en œuvre de cette démarche en Europe ayant été bien décrite et pouvant enrichir les expériences précédentes, mérite un plus large développement. Les initiatives de la France dans ce cadre sont retracées et commentées.

(133) Réunion des LNRs IA 16-18.10.2006, Bruxelles et 23-05-07, Stralsund.

(134) Réunion RAMIS 13 09.2006, Rennes.

2.4.3.4. Recours effectif à la vaccination préventive dans l'Union européenne, notamment en France, stratégie vaccinale et résultats

Face à la progression très probable vers l'ouest de la panzootie, la Commission européenne a montré, à partir de l'automne 2005, une attitude très ouverte et « facilitatrice » par rapport aux initiatives des États membres en matière de vaccination contre l'influenza aviaire à virus H5N1 HP et de constitution de banques de vaccins, tout en différant cependant, la mise en place d'une banque de vaccins européenne commune. Au printemps 2007, cette mise en place n'était toujours pas envisagée (Pittman 2007).

Constitution d'une banque de vaccins et autorisations attendues

L'Afssa a très tôt envisagé la possibilité de recours à la vaccination pour protéger certaines catégories de volailles susceptibles d'être très exposées⁽¹³⁵⁾ et la France a très tôt anticipé les besoins correspondants en commençant par sélectionner les vaccins sur des critères d'évaluation indépendante et d'autorisation officielle. La Grande-Bretagne a suivi une démarche parallèle. L'AESA préconise d'ailleurs, dans un avis récent (EFSA 2007a), d'utiliser des vaccins autorisés au sein de l'Union européenne.

Alors qu'aucune monographie n'existe à ce jour dans la pharmacopée européenne pour les vaccins contre l'influenza aviaire, l'Afssa a formulé des recommandations précises sur les critères de qualité exigibles des vaccins⁽¹³⁶⁾. Ces principes ont servi de base pour que l'Autorité Vétérinaire incite les fabricants de vaccins à déposer des dossiers en vue d'une procédure d'autorisations officielles provisoires (ATVAP et ATU⁽¹³⁷⁾) et lance des appels d'offre en vue de constituer des stocks de vaccins. Trois vaccins (deux à virus inactivé, un vaccin recombinant vivant) produits par trois fabricants différents destinés à procurer une immunité contre les virus H5N1 HP ont été autorisés en France en janvier 2006 et ont servi à constituer un stock de 20 millions de doses.

Dans le même temps, d'autres États membres ont constitué des stocks de vaccins permettant également de pouvoir réaliser une différenciation aisée des volailles vaccinées par rapport à des volailles infectées (stratégie « DIVA »). La question s'est posée du renouvellement ou non de cette banque lorsque les vaccins arrivent à la date de péremption et ont démontré une baisse de leur pouvoir immunogène. Pour la France, le renouvellement n'est pas acquis au-delà de la date de péremption. Dans un avis publié en juin 2007 (EFSA 2007a), l'AESA a recommandé de maintenir des stocks de vaccins à l'échelon national et communautaire.

Vaccination des oiseaux des zoos dans l'Union européenne

En ce qui concerne la vaccination des oiseaux de zoos, la Commission européenne, forte de l'expérience acquise dans le contexte de l'épizootie néerlandaise à H7N7 en 2003, a créé un support législatif spécifique (Décision 2005/744/EC) et a encouragé les États membres à proposer des plans de vaccination pour cette catégorie d'oiseaux. Dix-sept États membres y ont répondu et 14 d'entre eux, dont la France, l'ont mise en œuvre. À cet égard, l'Afssa avait émis une recommandation favorable dans le principe et liée à la montée du niveau de risque pour la mise en œuvre effective⁽¹³⁸⁾.

En France, la vaccination a été rendue obligatoire dès lors que la totalité de la collection d'oiseaux d'un zoo ne pouvait être confinée et a été associée à la mise en œuvre de mesures de biosécurité pour limiter l'exposition des oiseaux. Cette vaccination a concerné 27 000 oiseaux répartis sur toute la France (soit plus de la moitié de la totalité des oiseaux vaccinés en Europe); le vaccin H5N2 mentionné ci-après pour la vaccination des canards a été utilisé à raison de deux injections par voie intra-musculaire (essentiellement), à un mois d'intervalle. Les doses ont été adaptées en fonction du poids de l'oiseau. Un échantillon d'environ 1,5 % d'oiseaux vaccinés suivis individuellement et appartenant à un large panel d'espèces couvrant neuf ordres a été constitué; il a été observé qu'une proportion très élevée d'oiseaux répondait de manière satisfaisante à la vaccination avec, après le rappel, des titres de 8 log₂ en moyenne vis-à-vis de l'antigène H5N2 vaccinal et en moyenne d'un peu moins de 7 log₂ vis-à-vis d'un antigène H5N1 HP préparé à partir de la souche française A/Pochard/France/06163/2006 appartenant à la lignée Qinghai (Le Gall-Reculé *et al.* 2006; Schmitz *et al.* 2007) (figure 17). La vaccination des autruches et des faisans est apparue peu satisfaisante en termes de réponse sérologique mesurable après la primo-vaccination et le rappel. Néanmoins, la corrélation entre le niveau d'anticorps IHA et l'immunité n'étant pas connue, on ne peut pas préjuger de leur protection en cas d'infection (Schmitz *et al.* 2007). De plus, les données sur la persistance de cette immunité manquent à ce jour.

(135) Cf. Avis de l'Afssa 2005-SA-0258 du 3 novembre 2005.

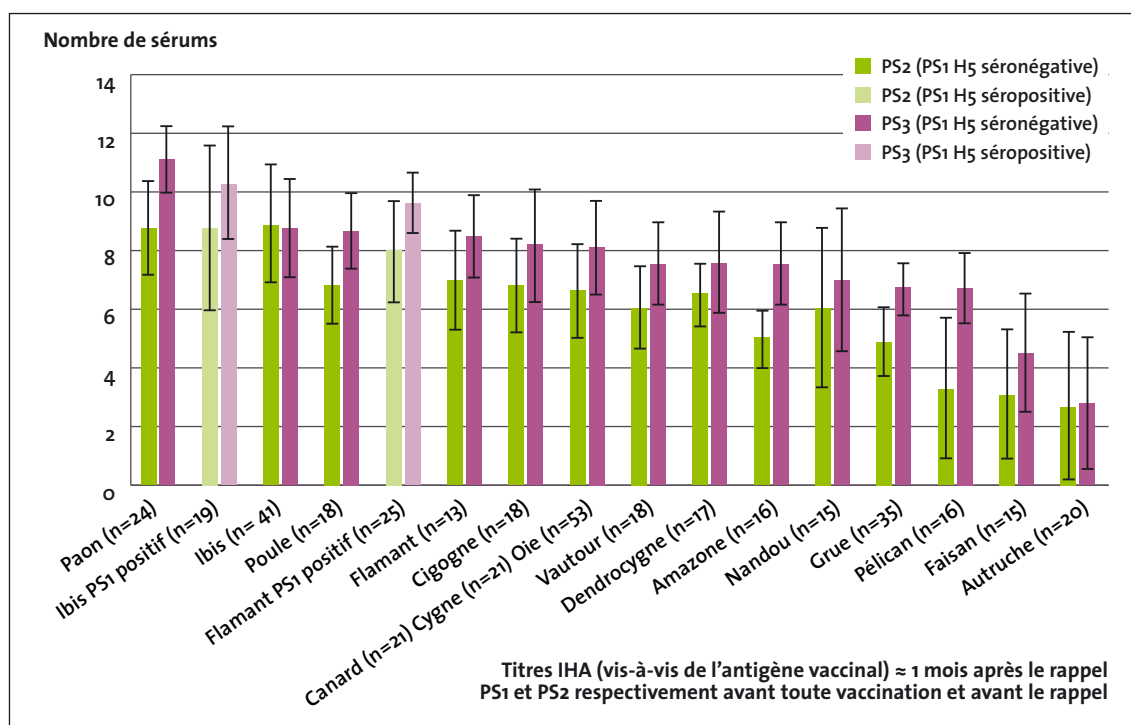
(136) Cf. avis de l'Afssa 2006-SA-0053 du 1er février 2006.

(137) ATVAP: Autorisation temporaire de vente aux professionnels; ATU: Autorisation temporaire d'utilisation.

(138) Cf. Avis de l'Afssa du 03 novembre 2005 n° 2005-SA-0258 du 3 novembre 2005, et Avis n° 2006-SA-0053 du 16 février 2006.

En Europe, la DG SANCO a mandaté l'AESA (EFSA) pour réaliser un bilan de la vaccination des oiseaux des zoos pratiquée dans les différents États membres. Le bilan est disponible (EFSA 2007b), mais la portée des conclusions est limitée en raison de l'hétérogénéité des vaccins et doses administrés, des méthodes de titrage et antigènes utilisés et de l'échantillonnage réalisé. Cependant, cette vaccination se poursuit, voire se banalise dans différents États membres.

Figure 17: Réponse humorale (titre en anticorps inhibant l'hémagglutinine -IHA-) de plusieurs espèces d'oiseaux de zoos vaccinés avec un vaccin à virus influenza H5N2 inactivé (source : Afssa Ploufragan)



Vaccination des volailles dans l'Union européenne

En la matière, la Commission européenne a laissé à chaque État membre l'initiative de lui soumettre des plans de vaccination, lesquels devaient être systématiquement justifiés par une analyse de risque et associés à un plan de surveillance.

Alors que l'Italie du Nord (Lombardie, Vénétie) poursuivait ses campagnes de vaccination essentiellement de dindes de chair et de pondeuses, campagnes initiées en fin 2000 contre le sous-type H7 et à partir de fin 2004 contre les sous-types H7 et H5, en restant discrète sur les modifications de vaccin introduites⁽¹³⁹⁾ et sur la commercialisation des volailles résiduelles vaccinées avec le vaccin suspendu (ou des produits qui étaient issus de ces volailles), les Pays-Bas et la France ont soumis des plans de vaccination préventive qui ont été approuvés⁽¹⁴⁰⁾. Le premier concernait la vaccination facultative des pondeuses plein air (élevages bio notamment) et des volailles d'agrément de l'ensemble des Pays-Bas. Le second ciblait la vaccination obligatoire des canards (et oies) maintenus en plein air dans trois régions à risque⁽¹⁴¹⁾ (des départements 40, 44 et 85)⁽¹⁴²⁾. En effet, à partir de l'hiver 2006, la progression de la panzootie et l'introduction du virus en France apparaissaient très fortement probables, par des déplacements non migratoires d'oiseaux sauvages infectés, ou par des oiseaux migrateurs remontant d'Afrique. À cette période, les hypothèses quant à la possible contamination d'oiseaux sauvages migrant d'Afrique ne pouvaient être écartées.

(139) Arrêt (la date de mise en application est floue) de la vaccination avec un vaccin bivalent incluant le sous-type H7N1 lequel ne permettait plus de différencier des volailles infectées H5N1 de volailles vaccinées sur la base d'un test anti Neuraminidase N1; reprise de la vaccination avec un vaccin bivalent comprenant cette fois le sous-type H7N4 (rapport Italie groupe de travail CPCASA 26.06.06).

(140) Décisions 2006/147/EC et 2006/148/EC respectivement.

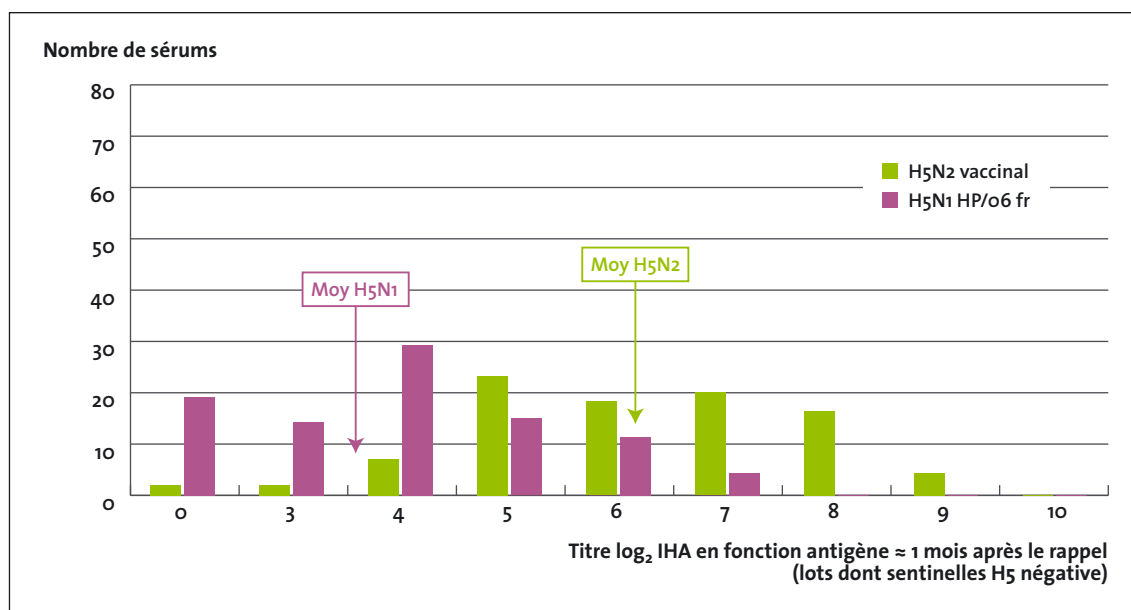
(141) Les régions à risque correspondaient à la fois à des zones humides d'importance au plan ornithologique et à des zones de forte densité avicole (d'élevages plein air de palmipèdes notamment).

(142) Cf. avis de l'Afssa n° 2005-SA-0258 du 03 novembre 2005 et n° 2006-SA-0053 du 16 février 2006.

Aux **Pays-Bas**, la vaccination fondée sur le volontariat a été très peu mise en œuvre courant 2006 (Koch 2007) et n'a concerné qu'un peu plus de 22 000 volailles de loisir et huit élevages commerciaux (environ 20 000 pondeuses) par rapport aux 3 et 5 millions de volailles de compagnie et pondeuses plein air respectivement (Maurice *et al.* 2007; Weijitens *et al.* 2007). La souche vaccinale H5N9 (A/Chicken/Italy/22A/98) a été utilisée. Le choix délibéré par l'Autorité vétérinaire d'éviter de recourir à une souche IA de sous-types N1, N2, N3 (très fréquents) visait à faciliter l'exportation des produits issus de volailles vaccinées. La surveillance sérologique post-vaccinale reposait, chez les volailles vaccinées, sur des tests anti-neuraminidase N1 et/ou chez des sentinelles non vaccinées, sur des tests ELISA et d'hémagglutination. Le bilan est plutôt décevant en termes de prise vaccinale observée (Weijitens *et al.* 2007).

En **France**, la vaccination d'environ 500 000 palmipèdes de 143 élevages, essentiellement des canards prêts à gaver des zones à risque du département des Landes, ainsi que cinq élevages de Loire-Atlantique, a été réalisée au printemps 2006, à l'aide d'un des deux vaccins à virus inactivé autorisés disponibles⁽¹⁴³⁾. Du fait de l'absence de méthodes sérologiques fondées sur le titrage des anticorps anti-neuraminidase, validées dans ces espèces, la surveillance a été réalisée sur l'absence de mise en évidence chez des canards sentinelles non vaccinés de virus H5N1 par des méthodes virologiques moléculaires (RT-PCR en temps réel), ceci avant le départ de chaque bande de canards (ou oies) en atelier de gavage (un peu plus de 200 bandes concernées). De plus, un suivi de la « prise vaccinale » a été réalisé dans environ 10 % des élevages concernés à l'aide de tests d'inhibition de l'hémagglutination et d'antigènes homologues (i) à la souche vaccinale et (ii) à la souche H5N1 HP⁽¹⁴⁴⁾ en circulation dans l'est de la France. Les séroconversions imputables à la vaccination n'ont pas dépassé pas en moyenne 6 log₂ vis-à-vis de l'antigène vaccinal et ont atteint à peine 4 log₂ (en fait 3,8) vis-à-vis de l'antigène H5N1; des réponses individuelles assez hétérogènes ont été observées (figure 18).

Figure 18 : Profil moyen de réponse humorale de canards mulards vaccinés avec un vaccin à virus H5N2 inactivé (titre en anticorps inhibant l'hémagglutination -IHA-) (source : Afssa-Ploufragan)



À cette occasion, la fréquence des infections par des virus FP H5 a été une nouvelle fois confirmée. En raison de l'éloignement de la menace, la vaccination n'a pas été prolongée et la dernière volaille vaccinée en France a été abattue fin juin 2006 (Jestin *et al.* 2007; Schmitz *et al.* 2007).

Depuis, l'**Allemagne** a obtenu l'autorisation de mettre en place une vaccination expérimentale concernant trois élevages conventionnels (dinde, canard et oie respectivement) (Décision 2006/705/EC). Les premiers résultats obtenus avec un vaccin à virus inactivé classique suggèrent une immunité insuffisante chez le canard, en terme de réduction de l'excrétion d'un virus d'épreuve après infection expérimentale.

Il est à présent recommandé à chaque État membre de bâtir des scénarios fondés sur une analyse de risque prévoyant le recours à la vaccination d'urgence (EFSA 2007a).

(143) Souche A/Chicken/Postdam/1402/86 (H5N2) FP Intervet.

(144) Souche A/Pochard/France/o6163/2006 (H5N1) HP isolée au LNR Afssa-Ploufragan.

2.4.3.5. Bilan de la vaccination en France et aux Pays-Bas

En France

L'intérêt scientifique de la vaccination des volailles n'a pas pu être démontré, en l'absence de challenge naturel, les cas dans l'Ain et le cas unique de Camargue chez les oiseaux sauvages n'ayant pas disséminé et les foyers chez les volailles africaines n'ayant pas abouti à l'infection des oiseaux migrateurs revenant passer l'été en France ou survolant la France au cours de leur retour dans des zones de reproduction plus septentrionales. En effet, les résultats de surveillance ont montré l'absence de toute infection des volailles par des virus H5N1 HP (Données LNR Afssa-Ploufragan 2006). Toutefois, les niveaux de séroconversion obtenus en conditions de terrain vis-à-vis de l'antigène vaccinal et d'un antigène H5N1 représentatif ont été établis et peuvent servir de référence pour de futurs essais ou campagnes.

Le bilan économique (coût de la vaccination et de la surveillance, absence de débouchés sur le marché européen pour les produits issus de volailles vaccinées) est très probablement négatif, ceci d'autant plus que les mesures de sauvegarde résultant du foyer H5N1 HP dans un élevage de dindes de l'Ain se sont superposées. Une autre communication aurait-elle permis d'éviter le boycott, y compris sur le marché intérieur, des viandes et foies gras issus de canards vaccinés ?

Pouvait-on cependant prendre le risque de se passer de la vaccination ? Compte tenu de la réceptivité des canards et oies aux virus de sous-types H5 FP (comme l'ont encore confirmé les résultats de la surveillance renforcée effectuée lors de la campagne de vaccination) et aux virus de sous-types H5 HP (données épidémiologiques internationales), il était tout à fait plausible d'observer en France une situation comparable à celle qui a été observée en Hongrie au cours de l'été 2006, ou en Allemagne au cours de l'été 2007. En Hongrie, 29 foyers sont survenus en élevage (notification système ADN européen), impliquant essentiellement des palmipèdes plein air ; en Allemagne, les trois foyers d'IA HP à virus H5N1 impliquaient des palmipèdes domestiques (canards surtout), dont un élevage dans lequel les canards étaient apparemment sains.

Néanmoins, dans l'Arrêté du 24 janvier 2008 guidant les mesures de lutte à mettre en place en fonction du niveau de risque, l'option vaccinale a été écartée même en cas de niveau de risque maximal, malgré les recommandations de l'Afssa⁽¹⁴⁵⁾. Des guides de bonnes pratiques visant à diminuer l'exposition des volailles plein air ont été proposés par les professionnels et validés en février 2007. Ces mesures suffiront-elles dans une situation épidémiologique à risque maximal ? Si toutefois une vaccination était à nouveau envisagée, les principes pouvant aider à prendre la décision de vacciner sont exposés au paragraphe 3.3.

Aux Pays-Bas

L'intérêt scientifique de la vaccination n'a pu être prouvé, ce pays, pourtant situé sur d'importants trajets migratoires d'oiseaux sauvages, n'ayant pas non plus connu de challenge naturel. Le projet pilote mis en place en élevage commercial a permis de mieux cerner les difficultés, notamment en matière de voie d'administration des vaccins. La très faible participation du secteur commercial a été essentiellement due au refus des chaînes de distribution de mettre en vente des produits (œufs) issus de volailles vaccinées (Koch 2007). La commercialisation des produits apparaît donc, tout comme en France, comme un facteur déterminant du succès d'une campagne de vaccination ; la vaccination est apparue comme un prétexte à l'instauration de barrières commerciales de la part des pays tiers et beaucoup de travail reste à faire pour instaurer la confiance du consommateur.

La vaccination des volailles de loisir s'est quant à elle avérée compliquée, en particulier en raison du conditionnement inadapté des vaccins. Elle a également été très coûteuse en temps.

(145) Cf. Avis de l'Afssa n° 2006-SA-0053 du 10 février 2006.

Conclusion de la partie 2

Les particularités du virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique

Le virus influenza aviaire H5N1 hautement pathogène (HP) d'origine asiatique est un virus réassortant qui a émergé, à la faveur des contacts nombreux entre volailles de différentes espèces, sur les marchés d'oiseaux vivants d'Asie du Sud-Est puis a pu être transmis en retour, de façon inhabituelle, aux oiseaux sauvages, en conservant son pouvoir pathogène.

Le virus H5N1 HP présente un pouvoir pathogène non seulement pour les volailles mais aussi pour un grand nombre d'espèces d'oiseaux sauvages dont l'habitat est aquatique (Anseriformes surtout; Charadriiformes, Péléciformes, Podicipédiformes). La transmission du virus à des oiseaux dont l'habitat est terrestre, qu'ils soient prédateurs (Falconiformes) ou non (Passériformes), s'est également produite.

De nombreux cas de mortalité d'oiseaux sauvages ont été rapportés à proximité des foyers domestiques et des foyers domestiques sont apparus à proximité de zones où des oiseaux sauvages infectés avaient été trouvés morts peu de temps auparavant.

Les hôtes-réservoirs de ce virus sont mal connus. Il continue de circuler parmi différentes espèces domestiques, surtout des anatidés. Cette possibilité est fortement suspectée pour les oiseaux sauvages aquatiques. Des oiseaux terrestres pourraient, dans certains contextes, jouer le rôle d'espèces-relais.

Certaines souches de virus H5N1 HP sont pathogènes pour le canard domestique, d'autres non. La virulence est dépendante de l'âge. Chez le canard infecté expérimentalement par des souches récentes de virus H5N1 HP, la réplication virale dans le tractus respiratoire (et donc l'excrétion oro-pharyngée) devient plus importante que dans le tractus digestif et la transmission a donc également lieu par la voie oro-orale et non pas uniquement par la voie féco-orale comme cela était admis pour les virus influenza A en général. Le canard domestique peut être infecté de façon asymptomatique par le virus H5N1 HP. Certaines espèces de canards sauvages peuvent aussi être infectées expérimentalement de façon asymptomatique; l'infection asymptomatique dans les conditions naturelles chez les oiseaux sauvages, migrants ou non, est possible mais pas formellement démontrée.

Le spectre d'hôtes du virus H5N1 HP (infection naturelle) est modifié par rapport à celui des autres virus influenza aviaires A: il s'étend à certains mammifères qui n'étaient auparavant pas reconnus comme réceptifs aux virus influenza A (félidés essentiellement). Le porc est, en l'état actuel des connaissances, très peu réceptif au virus H5N1 HP.

Chez l'homme, les cas d'infection par le virus H5N1 HP sont rares, liés soit à des contacts directs avec des oiseaux infectés (volailles et parfois oiseaux sauvages), soit à l'inhalation d'un aérosol contenant des déjections d'oiseaux infectés excréteurs; ils se traduisent souvent cliniquement par des symptômes de détresse respiratoire grave et la létalité est élevée. À la fin du mois d'octobre 2007, des cas d'infection par le virus H5N1 HP ont été confirmés chez 335 personnes (dont 204 décès), dans douze pays.

Le risque de transmission des virus influenza A HP à l'homme lors de l'ingestion de denrées animales ou de denrées alimentaires d'origine animale issues de volailles ou de gibier à plume en France est évalué de nul à négligeable.

Les mesures réglementaires mises en œuvre dès le stade de la suspicion d'influenza aviaire ont pour effet de minimiser notablement le risque de transmission du virus à partir des déjections avicoles, mais ce risque reste difficile à dissocier du risque global correspondant à l'ensemble des vecteurs possibles.

La probabilité de contamination de l'homme et des élevages de volailles, par des virus influenza A HP, à partir de guano importé peut être estimée comme négligeable pour le guano issu de zone infectée et nulle pour le guano issu de zone indemne.

La vaccination des oiseaux domestiques n'est mise en œuvre que dans certains pays où la maladie évolue sur un mode enzootique. Cette méthode de contrôle n'est pas préconisée (hormi pour certaines catégories particulières d'oiseaux) dans l'Union européenne où les mesures sanitaires (prévention et contrôle) associées à une surveillance adaptée ont démontré leur efficacité.

3.1. Le rôle de l'avifaune sauvage peut-il être apprécié? Comment ?

L'avifaune sauvage a joué un rôle dans l'introduction, la persistance et la transmission interspécifique du virus.

L'« histoire naturelle » du virus H5N1 HP d'origine asiatique (décrite dans les paragraphes 2.2. et 2.3.) montre clairement que sa propagation à l'échelle continentale, régionale ou locale s'est faite soit par des commerces et déplacements légaux ou illégaux d'oiseaux d'élevage ou d'ornement, soit par déplacements d'oiseaux sauvages infectés le long de certaines voies migratoires ou par décantonnements⁽¹⁴⁶⁾ liés à des conditions météorologiques défavorables, soit encore de manière indirecte par des vecteurs matériels ou humains contaminés.

Des études récentes (Kilpatrick *et al.* 2006; Gauthier-Clerc *et al.* 2007; Lebarbenchon *et al.* 2007) suggèrent fortement que la voie de contamination par le commerce légal ou illégal de volailles est prédominante dans l'apparition des foyers en Asie et qu'au contraire, ce sont les déplacements d'oiseaux sauvages qui ont été à l'origine des cinq foyers domestiques⁽¹⁴⁷⁾ apparus dans l'Union européenne entre février et juin 2006⁽¹⁴⁸⁾.

En France, l'étude rétrospective du foyer de la Dombes a montré qu'il est resté limité dans le temps et dans l'espace et que la mortalité s'est avérée faible et n'a touché que certaines espèces d'oiseaux. Il semble donc que la souche virale qui a sévi dans la Dombes en 2006 était relativement peu pathogène et peu contagieuse chez les oiseaux sauvages.

De même en 2007, un seul et unique foyer s'est développé, entre la fin du mois de juin et le début du mois d'août, dans la zone humide des étangs de Moselle. Ce foyer est resté modéré, au total sept cas concernant des cygnes et des canards colverts ont été identifiés.

En Europe de l'Ouest, chaque vague de circulation apparente du virus a donc été de courte durée (en France, l'épisode de l'Ain a duré un peu plus de deux mois, du 13 février⁽¹⁴⁹⁾ au 18 avril⁽¹⁵⁰⁾ 2006) et moins de deux mois en Moselle (du 28 juin au 14 août 2007) et l'infection ne semble pas s'être pérennisée dans un réservoir sauvage constitué d'espèces autochtones de l'avifaune européenne, puisque le virus découvert en 2007, en France et en Allemagne, était différent de celui qui circulait en 2006. D'une part, le virus ne semble pas avoir persisté dans les zones humides dans lesquelles un grand nombre d'oiseaux sauvages trouvés morts étaient porteurs du virus en 2006 (en France, en Suisse et en Europe du Nord : Allemagne, Danemark et Suède) et, d'autre part, les oiseaux sauvages, aquatiques ou terrestres, n'ont pas permis une dispersion locale du virus avec pour conséquence l'apparition de foyers domestiques secondaires. Les mesures mises en place par les pays européens touchés ont également prouvé leur efficacité pour prévenir l'apparition de foyers secondaires, dans un contexte où la pression virale n'était toutefois pas aussi forte que l'on a pu le craindre.

L'apparition d'un seul cas en élevage souligne, d'une part, l'efficacité des mesures prises et d'autre part, l'importance des mesures de biosécurité en élevage confiné pour prévenir l'introduction du virus dans les bâtiments. Toutefois, la question du niveau de pression infectieuse dans l'Ain peut être soulevée. Au début de l'épizootie, on pouvait s'attendre *a priori* à une diffusion du virus dans toute la Dombes, voire hors Dombes; pourtant les cas sont restés très focalisés. Aucun oiseau sauvage infecté n'a par exemple été retrouvé en Bresse, zone très proche mais constituée d'un biotope totalement différent. Au regard des données disponibles, on peut donc penser que la pression infectieuse était très faible en Bresse où aucun élevage n'a été touché, malgré une protection sommaire contre l'introduction de virus influenza.

La propagation du virus H5N1 HP d'Europe de l'Est vers l'Europe de l'Ouest, en février 2006, a eu lieu à la faveur de déplacements non migratoires d'oiseaux sauvages aquatiques (anatidés) poussés par une vague de froid (décantonement) hors de leurs zones d'hivernage habituelles (mer Noire, mer Caspienne). Après avril 2006, l'avifaune sauvage européenne n'a pas joué le rôle de réservoir viral et celui-ci n'a pas persisté dans les zones qui

(146) Déplacements non migratoires d'oiseaux à partir de leurs zones d'hivernage en raison de conditions météorologiques défavorables.

(147) France, Suède, Allemagne, Danemark et Hongrie.

(148) La situation a été très différente au cours de l'hiver 2007, en particulier les oiseaux sauvages ne semblent avoir joué aucun rôle dans l'apparition d'un foyer au Royaume-Uni début février 2007.

(149) Date de collecte du premier lot de fuligules milouins infectés par le H5N1 HP.

(150) Date de collecte du dernier lot de cygnes infectés.

avaient été fortement infectées au cours de l'hiver 2005-2006. Le virus H5N1 HP qui a sévi en France (Dombes) en février-mars 2006 semble donc relativement peu contagieux et/ou peu pathogène pour l'avifaune sauvage. Dans l'état actuel des connaissances, la même observation semble s'appliquer au regard de la situation en Moselle au cours de l'été 2007.

Il semble donc que l'avifaune sauvage de l'Europe de l'Ouest n'ait pas pu jouer le rôle de réservoir permanent de virus H5N1 HP, y compris dans les zones humides de rassemblement des espèces aquatiques, peut-être parce que les mesures de contrôle des foyers domestiques ont empêché de nouvelles transmissions du virus des volailles infectées à des espèces sauvages. Les épisodes de mortalité, tels qu'observés en France dans la Dombes ou en Moselle, se sont donc éteints d'eux-mêmes, sans que l'on puisse réellement l'expliquer. Des facteurs climatiques et virologiques (persistance en eau douce du virus H5N1 HP plus faible que celle des influenza virus H5FP issus du réservoir naturel « oiseaux sauvages », Brown *et al.*, 2007) ont certainement joué un rôle et les mesures de contrôle appliquées au foyer apparu chez les volailles ont été efficaces.

L'avifaune sauvage peut jouer un rôle différent dans d'autres contextes géographiques et économiques : dans certains pays d'Asie ou d'Afrique, des facteurs environnementaux (en Asie, importance du facteur eau) ou des facteurs sanitaires (dans les pays en voie de développement, retard à la mise en œuvre des mesures de contrôle des foyers domestiques) pourraient permettre aux oiseaux sauvages de jouer un rôle non négligeable dans la diffusion de l'infection à partir du cas index, aboutissant à l'apparition de foyers secondaires. Par ailleurs, dans des régions où des souches multiples de virus H5N1 HP sont présentes (Chine du Sud), des souches de H5N1 différentes de celles qui sont isolées chez les volailles et évoluant séparément, pourraient persister chez les oiseaux sauvages (cas des moineaux de la province de Henan).

Les données obtenues dans des contextes aussi différents (en termes de biotope, de systèmes d'élevage, de mode de vie des populations humaines et de mesures de lutte contre la maladie) ne sauraient être extrapolées au contexte européen. Aujourd'hui, en Europe et notamment en France, le risque de transmission à l'homme (risque zoonotique) apparaît tout à fait minime en raison d'un niveau de risque pour les oiseaux négligeable à faible et pouvant être contrôlé par les mesures existantes. Par conséquent, les mesures concernant le risque de transmission à l'homme doivent rester en adéquation avec cette évaluation du risque. Certaines mesures ont pu s'avérer excessives : par exemple, la circulaire adressée aux rectrices et recteurs d'académie en février 2006⁽¹⁵¹⁾ demandant « à tous les enseignants d'éviter toute activité externe aux établissements scolaires de nature à mettre les élèves en contact direct avec des oiseaux sauvages » allait bien au-delà des recommandations de l'Afssa et a entraîné l'annulation de nombreuses activités d'éducation à l'environnement ne présentant aucun risque pour les élèves.

3.2. Les contraintes de la prévention sanitaire de l'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène sont-elles proportionnées au risque et durablement supportables pour les élevages ?

3.2.1. Cas des élevages de plein air

Étant donné la diversité des modes de production des volailles élevées en plein air en France, les mesures de protection visant à protéger les élevages sont dans certaines situations difficilement applicables.

Tout d'abord, la mise en place des mangeoires et des abreuvoirs à l'intérieur des bâtiments s'avère techniquement impossible pour certaines productions. Des dispositifs de protection (trémies, aire de nourrissage grillagée...) sont alors utilisés, notamment pour les élevages de canards prêts à gaver et de gibiers.

Par ailleurs, la suppression des mares ou points d'eau n'est pas possible pour les élevages de canards colverts. En effet, l'accès à un étang fait partie de leur mode d'élevage, les canards colvert étant ensuite relâchés pour la chasse.

Enfin, pour certaines productions de volailles en plein air, le confinement n'est pas une mesure durablement supportable : les canards prêts à gaver (PAG) disposent de simples abris ou de tunnels, totalement inadaptés à la claustration. De même, certains bâtiments ne sont pas adaptés à une claustration totale des volailles : surface trop réduite, aménagements insuffisants (systèmes d'alimentation, d'abreuvement, de ventilation). C'est le cas notamment pour certaines volailles Label ou AOC. Le confinement de volailles dans ces bâtiments peut entraîner des maladies liées à la sur-densité, notamment du picage et de la nervosité et de la mortalité.

(151) Publiée au B.O. du ministère de l'éducation nationale n°9 du 2 mars 2006.

Certaines productions sont en plein air intégral. Le gibier est élevé sous filet. Son confinement est alors impossible. Par ailleurs, l'accès à l'extérieur est une étape indispensable pour le devenir de certaines productions comme les faisans, perdrix ou canards colverts : l'accès à une volière extérieure permet de préparer ces oiseaux aux lâchers pour la chasse.

L'accès à un parcours est également nécessaire à la bonne croissance de certaines volailles. En particulier, elles y trouvent des éléments nutritifs complémentaires à la ration alimentaire distribuée : par exemple, le poulet de Bresse, dont l'alimentation est constituée de céréales et de produits laitiers se procure le complément en protéines, vitamines et minéraux en s'alimentant d'insectes, de mollusques... sur le parcours (Michel *et al.* 2007). Le confinement peut alors entraîner des carences alimentaires.

Bien que des dérogations puissent être attribuées pour le maintien des appellations Label en cas de confinement, celles-ci ne sont pas envisageables sur le long terme. Par conséquent, un confinement durable (plus de douze semaines) imposé aux volailles Label entraînerait un risque de suspension de ces appellations.

En cas d'impossibilité de confiner les volailles, la mise en place de filets sur les parcours, ou de mesures renforcées (réduction des heures de sortie, limitation des parcours...) peut être envisagée. Cependant, ces mesures ne sont pas équivalentes au confinement, il s'agit de palliatifs d'efficacité variable. Par conséquent, lorsqu'un confinement est recommandé, mais ne peut pas être appliqué, le niveau de risque pour la production concernée est majoré. Dans ce cas, lorsqu'il est nécessaire d'augmenter le niveau de sécurité, en plus d'une intensification de la surveillance, la vaccination pourrait être envisagée dans les élevages qui sont situés dans les zones menacées en contiguïté avec les zones infectées.

3.2.2. Proposition de régionalisation

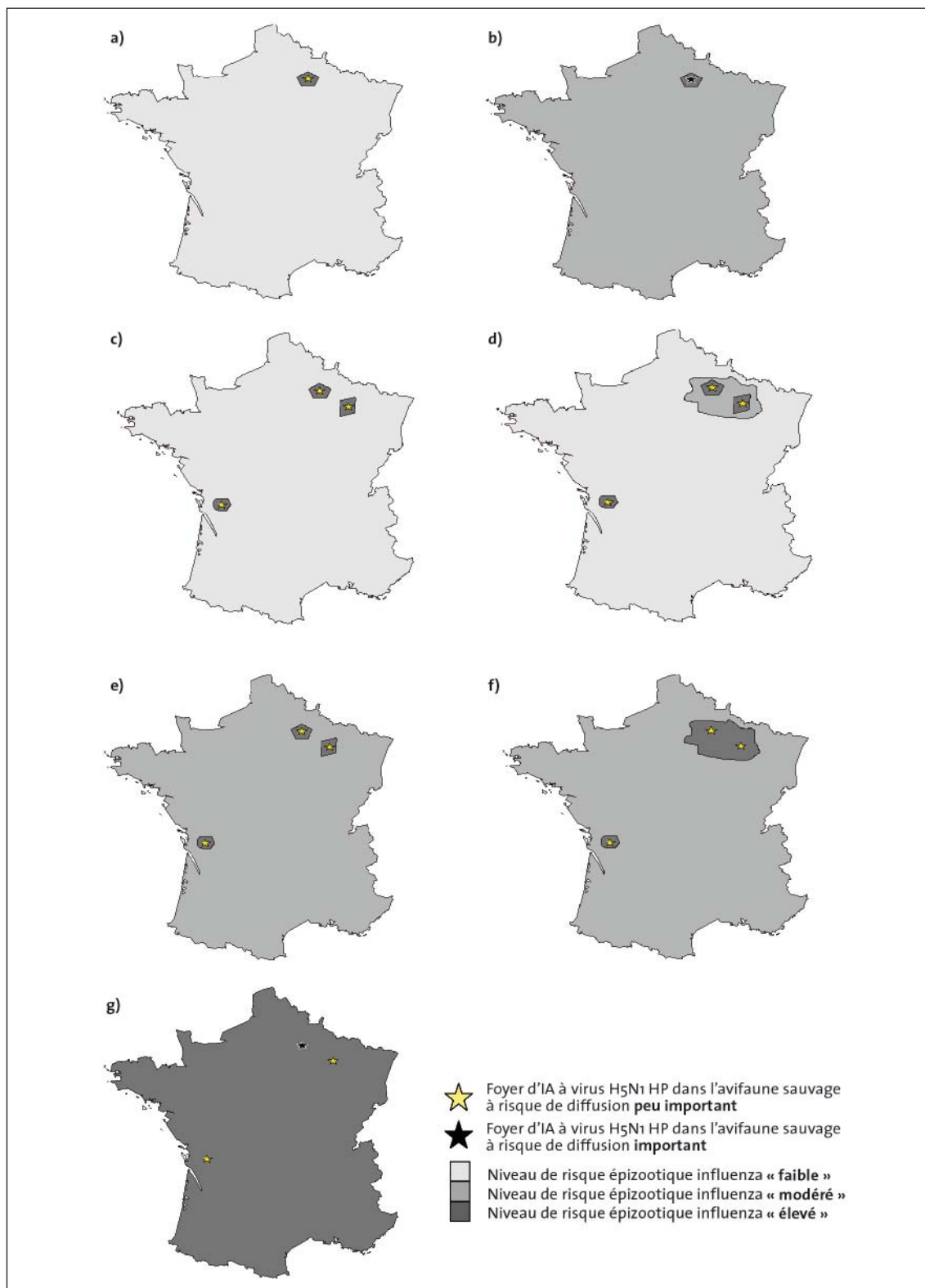
Le recul et l'analyse des situations observées en Dombes en 2006 puis en Moselle en 2007 ont permis à l'Afssa d'affiner l'évaluation du risque influenza. Elle a ainsi proposé que l'évaluation et la gestion du risque épizootique influenza lié à un ou plusieurs foyer(s) d'IA HP à virus H5N1 dans l'**avifaune sauvage** puissent être régionales dans certaines situations, en fonction notamment du **nombre de foyers** identifiés et du **risque de diffusion** à partir des foyers (Avis 2007-SA-0329 en date du 15 novembre 2007).

Des critères d'aide à l'évaluation du risque de diffusion à partir d'un foyer d'IA HP dans l'avifaune sauvage ont été établis. Ils prennent en compte les caractéristiques de la zone écologique où apparaît(ssent) le(s) foyer(s), l'incidence, les conditions climatiques, *etc.* (*cf.* avis 2007-SA-0329). Il a été recommandé que le risque de diffusion à partir d'un foyer et, par voie de conséquence, le niveau de risque influenza et les mesures associées, soient **réévalués au cours du temps**, en fonction de l'évolution de la situation.

- Quelle que soit la situation, la **zone écologique du foyer** devrait être placée au niveau de risque épizootique influenza « **élevé** ».
- Lorsqu'un **premier foyer** d'influenza aviaire à virus H5N1 HP est identifié dans l'avifaune sauvage, sur le reste du territoire, le niveau de risque influenza devrait être :
 - « **faible** » si le **risque de diffusion** à partir du foyer est évalué comme **peu important** (figure 19.a) ;
 - « **modéré** » si le **risque de diffusion** à partir du foyer est évalué comme **important** (figure 19.b).
- Lorsque **plusieurs foyers** d'influenza aviaire à virus H5N1 HP sont identifiés au cours d'une même période dans l'avifaune sauvage, une approche régionale pourrait être mise en œuvre lorsque le **risque de diffusion** à partir de chaque foyer est évalué comme **peu important**. Le niveau de risque influenza sur le reste du territoire devrait être évalué en tenant compte de la présence d'éventuels facteurs aggravants tels que le nombre de foyers, la rapidité d'apparition des différents foyers, *etc.* En fonction de ces facteurs, des zones géographiques, situées entre les zones écologiques des foyers, pourraient être ou non définies. Le niveau de risque influenza dans ces zones et sur le reste du territoire pourrait être :
 - « **faible** » sur l'ensemble du reste du territoire, sans distinction de zones géographiques particulières (figure 19.c) ;
 - « **modéré** » dans une ou des zone(s) géographique(s) et « **faible** » sur le reste du territoire (figure 19.d) ;
 - « **modéré** » sur l'ensemble du reste du territoire, sans distinction de zones géographiques particulières (figure 19.e) ;
 - « **élevé** » dans une ou des zone(s) géographique(s) et « **modéré** » sur le reste du territoire (figure 19.f).
- En présence de plusieurs foyers d'influenza aviaire à virus H5N1 HP identifiés dans l'avifaune sauvage ayant, pour au moins l'un d'entre eux, un **risque de diffusion** évalué comme **important**, une approche nationale devrait être maintenue : l'ensemble du territoire devrait être placé au niveau de risque influenza « **élevé** » (figure 19.g).

Ce principe de régionalisation a été adopté réglementairement (article 4 de l'arrêté du 24 janvier 2008 ; cf. Annexe V).

Figure 19 : Illustration des possibilités de mise en œuvre d'une régionalisation du niveau de risque épizootique en matière d'influenza aviaire hautement pathogène dans l'avifaune sauvage, en fonction du nombre de foyers identifiés et de leur risque de diffusion



3.3. Quelle peut être la place de la vaccination dans les mesures de lutte ?

3.3.1. Dans les pays développés

En France et dans l'Union européenne et plus généralement dans l'ensemble des pays développés disposant de services vétérinaires et de systèmes de surveillance performants, la réflexion sur un éventuel recours à la vaccination préventive doit tenir compte :

- de l'identification précise du ou des virus influenza à combattre ;
- de l'inventaire des catégories de volailles à vacciner et de la zone concernée.

Elles doivent aussi intégrer :

- le niveau de risque d'exposition des différentes catégories d'oiseaux ;
- les conséquences d'une éventuelle infection des oiseaux exposés en terme de capacité de diffusion ultérieure (selon à la fois la sensibilité de l'(les) espèce(s) exposée(s) et la densité avicole dans les zones exposées) ;
- des disponibilités en vaccin approprié (stocks) et de l'efficacité attendue du vaccin en fonction de la souche vaccinale par rapport à la souche sauvage ;
- de l'existence ou non d'autorisations officielles (AMM ou ATU éventuelle) ;
- des possibilités réelles d'administration du vaccin (équipes de vaccinateurs, etc.) et d'immunisation de l'(des) espèce(s) ciblée(s) (délai nécessaire pour l'obtention d'une protection suffisante, données de protection disponibles par rapport à l'(aux) espèce(s) ciblées(s)) ;
- des possibilités de surveillance des volailles vaccinées ;
- du coût direct prévisionnel du plan de vaccination (+surveillance) prévu et des coûts indirects prévisibles liés aux entraves commerciales éventuelles (des volailles vaccinées, des produits qui en sont issus mais aussi des autres volailles non vaccinées de la même zone géographique ou administrative), modulables en fonction de la portée de la politique d'information et de communication auprès des clients.

En conclusion, tout dépend du niveau de risque acceptable par le pays : si le niveau de risque acceptable est l'absence de foyer HP, il n'y a pas d'autre solution que la vaccination préventive. Si l'on accepte l'éventualité de quelques foyers, sachant que l'on est armé pour les circonscrire, des mesures alternatives à la vaccination peuvent être considérées comme suffisantes.

3.3.2. Dans les pays en voie de développement dans lesquels la maladie sévit sur un mode enzootique

Dans un certain nombre de ces pays, le recours à la vaccination fait, pour l'instant et pour plusieurs années encore, partie intégrante des mesures offensives de lutte contre la maladie, notamment en raison de l'impossibilité i) d'une application stricte de mesures sanitaires telles que le contrôle des mouvements des volailles, qu'ils soient frontaliers (par exemple, au Vietnam, contrebande en provenance de la Chine, liée à l'écart de prix des volailles entre ces deux pays) ou intérieurs et ii) des changements rapides concernant les méthodes traditionnelles d'élevage (par exemple, la pratique du libre-parcours pour les canards dans les rizières, après chaque récolte bisannuelle).

Outre les recommandations concernant la qualité des vaccins (cf. paragraphe 2.4.3.2.), le succès des campagnes de vaccination dépend également des conditions d'utilisation des vaccins (Alders *et al.* 2007), notamment la supervision vétérinaire des opérations de vaccination et le respect de la chaîne du froid. La mise en œuvre simultanée d'autres mesures de contrôle (information, formation) est également primordiale. L'adéquation de la fourniture aux besoins devant être assurée par la constitution d'une banque de vaccins, notamment pour l'Afrique, l'OIE a mis en place, depuis mai 2006, une banque de vaccins qui a permis l'approvisionnement de pays tels que l'Égypte (14 millions de doses), le Mali, le Sénégal, le Togo (1 million chacun), la Mauritanie et le Ghana (2 millions), l'île Maurice (300 000).

L'efficacité des campagnes de vaccination peut être jugée selon plusieurs critères ; l'un de ceux-ci, la disparition des cas chez l'homme, a été atteint au Vietnam pendant 17 mois, mais leur réapparition, en lien avec la multiplication des foyers chez les volailles, en mai 2007, ne permet plus d'envisager rapidement une « stratégie de sortie » (remplacer la vaccination de masse par une vaccination en anneau autour des foyers et un abattage des volailles dans les foyers). En Indonésie et en Égypte, le succès de la vaccination a d'emblée été beaucoup plus mitigé avec la persistance de l'apparition de cas humains.

3.4. La situation à la fin 2007

Fin 2007, au moment de terminer la rédaction de ce rapport, des foyers sporadiques sont notifiés en Europe de l'Ouest et l'IA HP à virus H5N1 est enzootique en Asie du Sud-Est, dans quelques pays d'Afrique et sur le pourtour de la mer Noire.

3.4.1. En Europe de l'Ouest

3.4.1.1. Avifaune domestique

Au Royaume-Uni, deux foyers ont été identifiés, dans des élevages industriels de volailles, le 13 et le 19 novembre 2007. En Roumanie, un foyer a été notifié, le 28 novembre, dans un élevage de basse-cour. En Pologne, dix foyers ont été identifiés chez des oiseaux captifs entre le 1^{er} et le 23 décembre. En Allemagne, trois foyers ont été identifiés, dans des élevages de basse-cour, le 14, le 21 et le 25 décembre. Les investigations conduites au Royaume-Uni, en Roumanie et en Pologne ont conclu à une origine des foyers index de ces pays plutôt liée à l'avifaune sauvage, sans que la preuve d'une circulation virale dans l'avifaune sauvage soit apportée.

3.4.1.2. Avifaune sauvage

Aucun cas n'a été notifié dans l'avifaune sauvage de l'Union européenne entre le mois de septembre et la fin décembre 2007.

La synthèse des foyers d'IA HP à virus H5N1 notifiés en Europe au cours de l'année 2007 (chez des oiseaux captifs et dans l'avifaune sauvage) est présentée au tableau XI.

La possibilité que surviennent, à tout moment, des nouveaux foyers en Europe, montre bien la nécessité de maintenir une vigilance soutenue et une capacité opérationnelle de tous les acteurs (éleveurs, vétérinaires de terrain, services vétérinaires, laboratoires...).

Tableau XI : Foyers d'influenza aviaire à virus H5N1 hautement pathogène notifiés en Europe au cours de l'année 2007 chez des oiseaux captifs et dans l'avifaune sauvage

Mois	Pays	Foyers chez des oiseaux captifs
Janvier	Hongrie	2 élevages commerciaux
Février	Royaume-Uni	1 élevage industriel
Juin-juillet	République Tchèque	4 élevages commerciaux
Juillet-septembre	Allemagne	1 basse-cour 2 élevages commerciaux
Novembre	Royaume-Uni	2 élevages industriels
	Roumanie	1 basse-cour
Décembre	Pologne	3 basses-cours 3 élevages commerciaux 3 élevages industriels 1 oiseau sauvage détenu en captivité
	Allemagne	3 basses-cours

Mois	Pays	Cas dans l'avifaune sauvage
Juin	République Tchèque	1 cygne
Juin-août	Allemagne	300 oiseaux (80 % de grèbes à cou noir)
	France	5 cygnes tuberculés 2 canards colverts

3.4.2. Au Moyen-Orient et en Russie

Des foyers domestiques ont été notifiés en décembre en Russie, dans la région de Krasnodar et de Rostov, en bordure de la mer Noire. L'origine de ces foyers n'a pas été établie. En novembre et en décembre, des foyers domestiques ont été notifiés en Arabie Saoudite. À la fin 2007, les foyers du Moyen-Orient et du pourtour de la mer Noire ne semblent pas maîtrisés.

3.4.3. En Afrique

La flambée épizootique attendue sur ce continent n'a pas eu lieu, mais la maladie animale s'est installée à l'état enzootique dans deux pays : l'**Égypte** et le **Nigeria**. Dans les autres pays africains, le « silence épidémiologique » (Seck *et al.* 2007) peut être interprété diversement : non-déclaration de foyers, dissimulation de la maladie, plus grande difficulté, pour le virus, de persister dans les conditions climatiques africaines.

En Égypte, de nombreux foyers domestiques, concentrés le long du cours du Nil et dans son Delta, ont été notifiés en décembre. Au **Bénin**, deux foyers domestiques ont été identifiés respectivement en novembre et en décembre.

3.4.4. En Asie

Le rôle de la Chine en tant qu'« épice de l'influenza aviaire » est confirmé par des études américaines récentes (Wallace *et al.* 2007) utilisant des méthodes de phylogéographie statistique. Elles montrent que la province de Guangdong, en Chine du Sud, a été la source de souches multiples de virus H5N1 qui se sont propagées ensuite à l'échelle régionale et internationale. Régionalement, la péninsule indochinoise (Cambodge, Laos, Corée, Vietnam, Thaïlande) aurait joué un rôle de « réceptacle » de virus, la dispersion de la maladie y ayant ensuite eu lieu. Les échanges commerciaux ont très probablement joué un rôle important dans la propagation du virus à l'échelle internationale.

La situation dans les pays d'Asie du Sud-Est est très variable selon leur système de production avicole (importance respective des secteurs S1 à S4 de la FAO) et les moyens mis en œuvre pour le contrôle de la maladie.

En novembre et en décembre, des foyers domestiques ont été notifiés au Bangladesh, en Chine, en Indonésie, au Myanmar, au Pakistan, en Thaïlande, au Vietnam.

À Hong-Kong, des cas d'infection ont été notifiés dans l'avifaune sauvage : en novembre chez une aigrette garzette (little egret, *Egretta garzetta*) et en décembre chez un héron cendré (grey heron, *Ardea cinerea*).

3.5. Perspectives

Les éléments de synthèse et la discussion rappelés ci-dessus permettent de constater une évolution très hétérogène de la panzootie actuelle à virus H5N1 HP d'origine asiatique sur les différents continents atteints.

Deux continents, l'Océanie et l'Amérique, restent indemnes ; les trois autres présentent des situations très différentes entre elles.

Cette diversité s'explique, pour l'essentiel, par l'hétérogénéité (i) des relations entre avifaunes domestique et sauvage (ii) des modalités d'exposition aux sources de virus (iii) de la capacité des services vétérinaires à détecter et à contrôler l'IA HP en élevage ainsi que (iv) des politiques mises en œuvre pour le contrôle de la forme enzootique de la maladie animale dans les pays où elle sévit.

Il est donc difficile de tracer des perspectives sur l'évolution de la situation. Néanmoins, compte tenu (i) des enseignements qui ont pu être tirés de l'analyse des différentes situations, (ii) des indications et des limites de la vaccination, (iii) des rôles respectifs, de mieux en mieux connus, de la faune sauvage, des échanges commerciaux et des structures d'élevage dans l'introduction et la dissémination de la panzootie sur chacun des trois continents atteints, il est possible d'attirer l'attention sur les facteurs essentiels conditionnant l'évolution de la situation dans chacun des continents.

Dans la plus grande partie de l'**Asie**, les structures d'élevage et les relations existant entre avifaunes sauvage et domestique constituent autant de facteurs favorisant le développement épizootique de l'IA HP à virus H5N1 et de sa persistance. Cette constatation vaut autant pour les pays déjà atteints (de la Turquie à la Chine, de la péninsule Indochinoise à l'Indonésie) que pour ceux où le virus pourrait être introduit. L'évolution de la situation dans un certain nombre de ces pays est donc essentiellement conditionnée par leur capacité de mise

en œuvre, avec l'aide stratégique et financière de la communauté internationale, de mesures de lutte, qu'il s'agisse de mesures sanitaires seules ou, lorsque l'ampleur de l'épizootie et l'incapacité à contrôler efficacement les mouvements des volailles l'imposent, de vaccination massive et durable des oiseaux domestiques.

Pour les autres, l'évolution de la situation dépend essentiellement de l'efficacité de la détection et du contrôle précoces de toute introduction virale.

En **Afrique**, le niveau des systèmes de surveillance sanitaire des élevages et de protection vis-à-vis de la principale source d'exposition (le commerce légal ou illégal de volailles) ne permet pas de disposer d'information fiable à la fois pour décrire la situation réelle et pour tracer des perspectives.

Les **Amériques** (en particulier l'Amérique du Nord) et l'**Océanie** (en particulier le nord de l'Australie) sont concernées par les déplacements migratoires d'oiseaux sauvages en provenance respectivement d'Extrême-Orient russe (Sibérie Orientale) et d'Indonésie. Si les conditions requises pour le développement de cas en faune sauvage dans ces conditions ne semblent pas avoir été rassemblées jusqu'ici, il est impossible d'estimer si et pourquoi cette situation pourrait évoluer (Winker *et al.* 2007).

En **Europe**, c'est-à-dire pour l'Union européenne à 27 et les États qu'elle englobe géographiquement, le nombre de pays touchés par des foyers constatés en élevage (8) est inférieur à celui des pays ayant identifié des cas dans l'avifaune sauvage (14 pays, plus de 1000 oiseaux). La faune sauvage est un facteur d'introduction de l'IA HP à virus H5N1 dans cette région, mais les conséquences en élevage demeurent limitées. Le développement des foyers britannique et hongrois, identifiés au début de l'année 2007, démontre que la transmission entre élevages domestiques à l'intérieur de l'Union européenne est possible. Bien que l'introduction de virus par des mouvements licites ou illicites, de volailles infectées ou de leurs produits reste possible, le risque essentiel pour cette région est bien celui d'une introduction par l'avifaune sauvage à la faveur de déplacements, migratoires ou non.

Au plan plus général, il convient de souligner que l'évolution du virus H5N1 HP d'origine asiatique reste imprévisible, même si au cours des trois dernières années elle a eu lieu dans l'avifaune d'une façon globalement conforme à ce qui est connu en matière de virus influenza inféodés aux oiseaux.

En matière de surveillance, les leçons à tirer de l'expérience acquise entre 2005 et 2007 (*cf.* paragraphes 2.2.4.2 et 2.2.7.1) sont que la surveillance systématique de la mortalité des oiseaux sauvages (surveillance passive) a montré son efficacité et que la détection du virus chez des oiseaux sauvages en bonne santé apparente nécessite, en raison du faible niveau de prévalence attendu, d'effectuer des prélèvements sur un grand nombre de sujets.

En ce qui concerne une adaptation à l'homme du virus H5N1 HP, le risque qu'elle génère une pandémie sera proportionnel au degré d'adaptation qui ne peut être, en l'état actuel des connaissances, ni estimé ni prévu dans le temps ou dans l'espace. On ne peut que constater, après quatre ans d'évolution du virus H5N1 HP d'origine asiatique, qu'elle reste très limitée (Finkelstein *et al.* 2007).

3.6. Bilan des questionnements et des recherches en cours ; recommandations

Depuis l'été 2005, le Gecu influenza aviaire a été confronté à un certain nombre de questions, souvent dans l'urgence. Afin que des réponses à ces questions puissent être apportées, il recommande la poursuite des efforts de recherche en cours et à venir mentionnés ci-après, sans prétention d'exhaustivité, concernant les virus influenza aviaires et plus particulièrement le virus H5N1 HP d'origine asiatique, à l'échelle nationale, communautaire et internationale.

Seuls sont développés ici les principaux axes de recherche identifiés comme importants dans le domaine de l'influenza aviaire animal, en excluant ce qui concerne spécifiquement l'infection chez l'homme. Ces axes ont été regroupés en trois rubriques : épidémiologie de l'influenza aviaire, interactions hôtes-virus, méthodes de prévention et de lutte.

3.6.1. Épidémiologie de l'influenza aviaire

3.6.1.1. Circulation et évolution des virus influenza dans l'écosystème aviaire

La connaissance à la fois des modalités de circulation, avec leurs variations spatio-temporelles, des virus IA chez les oiseaux sauvages et de l'évolution génétique de ces virus pourrait permettre de mieux appréhender les risques d'introduction chez les espèces d'élevage. Cette connaissance est aujourd'hui très imparfaite car elle suppose le recueil **sur le long terme** de données qualitatives et quantitatives sur les espèces sauvages réservoir

et excrétrices de virus (oiseaux aquatiques *versus* passereaux par exemple), une meilleure compréhension des migrations pré- et post-nuptiales et des autres mouvements (déplacements mineurs et déplacement erratiques ; déplacements transversaux) des différentes espèces (rôle du cygne tuberculé et des grèbes par exemple), ainsi que des données concernant les différents sous-types de VIA et leur évolution génétique par mutation et réassortiment (fréquence, nature des segments impliqués, etc.). Pour pouvoir être exploitées, en faisant appel aux modélisations, ces données doivent être produites à large échelle. De plus, pour générer des prédictions susceptibles de permettre de proposer des moyens d'intervention efficaces, ces modélisations doivent avoir été confrontées aux données de terrain. Or la production et le traitement de l'ensemble de ces données requièrent d'énormes moyens, parfaitement coordonnés, maintenus pendant plusieurs années (compte tenu des faibles prévalences attendues et de leurs variations annuelles) et impliquant de nombreuses équipes pluridisciplinaires. Par ailleurs, alors qu'en Europe les bonnes pratiques générales d'élevage recommandent en permanence de limiter les contacts directs et indirects entre oiseaux sauvages et volailles et, en cas de risque aggravé, de les empêcher, il s'avère que pour certaines productions avicoles ces recommandations sont difficilement applicables. De plus, dans un grand nombre de pays du sud, la proportion d'élevages appartenant aux secteurs S3 et S4 de la FAO (réunissant des conditions respectivement plus à très favorables d'introduction de virus) est élevée. Il est donc primordial, dans ces élevages à risque, de pouvoir continuer/initier la détection des introductions de virus Influenza et le suivi de leur évolution aux plans génétique (mutation, réassortiment, etc.) et antigénique.

En France, à côté des données en cours de constitution depuis plusieurs années par l'Afssa en collaboration notamment avec l'ONCFS, les services vétérinaires et le réseau des laboratoires agréés, plusieurs programmes de recherche (ANR Santé Environnement, programmes Bioscope puis MigrAvFlu) et thèses de Doctorat (ONCFS) et thèses de Doctorat Vétérinaire (ONCFS) sont en cours sur ces sujets ou font l'objet d'appel à projets (AIRD, ITAVI).

Dans l'Union européenne, plusieurs programmes sur certains de ces sujets ont été financés dans le cadre du sixième PCRD (EDEN...) dont certains avec des participants français ; le réseau européen d'excellence EPIZONE (qui vise à améliorer la recherche sur la préparation, la prévention, la détection et la lutte contre les maladies épizootiques) comprend un volet relatif à l'épidémiologie des virus influenza auquel participe l'Afssa.

Dans les pays du sud (Éthiopie, Madagascar, Mali, Mauritanie, Zimbabwe) le Cirad coordonne un projet (GRIPAVI) financé par le Ministère français des Affaires étrangères qui comprend un volet relatif aux points précités, en collaboration avec les instituts des pays impliqués.

On ne peut donc qu'encourager la plus parfaite coordination et transparence des entreprises en ce domaine, à tous les échelons nationaux comme internationaux et l'association de toutes les compétences disponibles.

3.6.1.2. Facteurs d'introduction dans les élevages ; dynamique de l'infection intra-troupeau et transmission

En plus d'une meilleure connaissance des facteurs de risque d'introduction du virus dans les élevages qui ne peuvent pratiquer la claustration, la compréhension des facteurs de risque dans les élevages en claustration (canards reproducteurs notamment...) respectant des bonnes pratiques d'élevage, est indispensable.

La constitution de données expérimentales relatives à la dynamique de la transmission des virus influenza H5N1 HP dans différentes espèces de volailles, dans des conditions les plus proches possibles de celles du terrain est utile, bien qu'insuffisante pour des études de modélisation de la transmission inter-troupeaux. L'exploitation des données épidémiologiques issues des événements survenus depuis le début de la panzootie est restée très insuffisante au regard de leur richesse potentielle. Il est à craindre, par rapport aux événements passés, que nombre d'observations soient manquantes ou imprécises et compromettent définitivement l'exploitation de celles qui existent. Il est donc capital d'organiser la collecte des informations indispensables à recueillir lors des futurs épisodes qui ne manqueront pas de survenir.

En France : un projet d'étude des facteurs de risque d'introduction dans les élevages de canard reproducteurs en claustration, mené par l'Afssa débutera dans les élevages en février 2008.

En Europe : le projet AVIFLU achevé et le projet FLUAID en cours, auxquels l'Afssa a participé et participe, contiennent un volet sur la question de la dynamique de la transmission. Le projet FLUAID contient aussi un volet d'étude des possibilités de transmission verticale réalisé par l'Afssa.

3.6.1.3. *Persistence dans l'environnement*

Les données concernant la survie du virus dans l'environnement qui varie en fonction de nombreux paramètres liés au milieu (température, humidité, salinité, taux de matières organiques, rayonnement UV, *etc.*) mais également au virus lui-même, sont très incomplètes et justifient la mise en œuvre de recherches actives. Au-delà de la simple durée de survie du virus, on manque de données concernant les doses minimales infectantes à partir de différentes sources environnementales. De même, les bases moléculaires de la plus ou moins grande résistance du virus selon l'environnement ne sont pas clairement identifiées.

En France, un programme de recherche (ECOFLU) associant l'Université Lyon I, le Centre national de la recherche scientifique (CNRS), l'École nationale vétérinaire de Lyon, l'Inra, le Cirad et l'Institut de recherche pour le développement (IRD) est en cours dans ce domaine. Il vise à améliorer la connaissance de l'écologie du virus de l'influenza aviaire et notamment à caractériser des habitats et des conditions favorables au maintien du virus dans l'environnement et chez ses hôtes.

Dans l'Union européenne, le programme RIVERS « Resistance of Influenza Viruses in Environment Reservoirs and Systems » a été financé récemment sur ce sujet (programme coordonné par l'Institut Pasteur de Paris, en partenariat, en France, avec le Cirad et l'Institut Pasteur de Lille et avec la Pologne, la Roumanie, la Bulgarie, le Cambodge et la Chine).

3.6.2. Interactions hôtes-virus

3.6.2.1. *Sensibilité des espèces*

Étant donné la variété des espèces d'oiseaux sauvages et de volailles qui peuvent être infectées par les virus IA et notamment par les virus IA HP H5N1, il serait utile de compléter les données relatives à la réceptivité/sensibilité des oiseaux/volailles en fonction des espèces/lignées, de leur sexe et âge ainsi que de la durée de l'excrétion virale. Par ailleurs, le réel impact de l'infection virale sur le comportement des oiseaux et notamment sur leur capacité à se déplacer n'est pas défini avec précision aujourd'hui et nécessiterait la réalisation d'études expérimentales en volière sur des oiseaux sauvages en conditions de biosécurité appropriées.

Ces études doivent donc pouvoir s'appuyer à la fois sur des observations dans les conditions naturelles et sur des données expérimentales. Néanmoins, l'établissement de ces dernières, lorsqu'il s'agit d'espèces sauvages, requiert de répéter les essais avec différentes souches compte tenu de la variabilité du virus. Or l'expérimentation animale en ce domaine, outre les difficultés de mise en œuvre liées aux contraintes de confinement, se heurte tout particulièrement à des aspects éthiques, surtout si les conclusions des essais restent limitées en raison notamment d'un manque de connaissance ou de reproductibilité du statut sanitaire et immunitaire des oiseaux utilisés.

En ce qui concerne les volailles, l'identification de variétés moins réceptives au virus pourrait déboucher sur la caractérisation de gènes de résistance et sur une meilleure compréhension de la pathogénie de l'infection, même si la sélection de variétés d'élevage appropriées est peu probable.

Plusieurs espèces de mammifères peuvent être infectées naturellement et/ou expérimentalement par les virus H5N1 HP. Toutefois, la réceptivité/sensibilité d'espèces de mammifères sauvages (rongeurs, carnivores, *etc.*) et leur capacité à transmettre le virus n'ont pas été explorées de façon systématique afin de mieux apprécier leur rôle éventuel dans le maintien du virus dans l'environnement et un éventuel potentiel zoonotique, comme cela est déjà en cours chez le porc (programme ESNIP2).

En France, des programmes de recherche sur ces thématiques ont été soumis dans le cadre d'appels à projets (AIRD) ou font l'objet de thèses de doctorat (ENVL) ou de thèses de doctorat vétérinaire (ENVL, ONCFS).

Dans l'Union européenne : les programmes ESNIP2 et FLUAID auxquels participe l'Afssa traitent de ces sujets respectivement chez le porc et chez certaines volailles (canard et caille).

3.6.2.2. *Physiopathologie et immunité*

La compréhension de la réceptivité/sensibilité des différentes espèces aviaires aux virus IA passe également par l'étude de la physiopathologie de l'infection (sites de multiplication - respiratoire/intestinal-; tropisme viral; dissémination virale au sein de l'organisme; induction/contournement de la réponse de l'hôte; évolution du phénotype FP vers HP en fonction de la réponse de l'hôte; *etc.*) et des déterminants viraux impliqués. Ainsi, par exemple, les mécanismes conduisant à une excrétion virale préférentielle des VIA aviaires H5N1 HP au niveau respiratoire plutôt qu'entérique ne sont pas connus aujourd'hui.

Des données concernant la réponse immunitaire tant humorale que cellulaire, la réactivité croisée des anticorps induits et les corrélats de protection manquent pour la plupart des espèces aviaires élevées comme volailles et, *a fortiori*, pour les espèces d'ornement. De telles études permettraient de mieux définir les bases d'une immunité vaccinale. Des études similaires menées chez différentes espèces aviaires permettraient également de mieux apprécier les conséquences, dans l'avifaune sauvage, d'une infection préalable par un virus IA sur la possibilité de réinfection par un virus de même sous-type ou de sous-type distinct. Mais dans l'immédiat, il est primordial de disposer de données sur l'immunité conférée par la vaccination, dans les conditions de terrain, aux espèces de volailles (poulets, canards) pour lesquelles on dispose déjà d'éléments permettant d'évaluer le degré de protection (cf. paragraphe 3.6.3).

En France, des programmes de recherche sur ces thèmes, associant l'IPP et l'Afssa, sont en cours. De nouveaux programmes ont été soumis dans le cadre d'appels à projets (Inra).

Dans l'Union européenne, des programmes associant des partenaires français ont été récemment financés sur ces thématiques :

- FLUINNATE ;
- FLUAID déjà mentionné ;
- NOVADUCK qui intègre un volet lié à l'étude de l'immunité cellulaire et mucoale chez le canard.

3.6.3. Méthodes de détection, de prévention et de lutte

La régionalisation ayant fait l'objet d'un développement spécifique (cf. paragraphe 3.2.2) seuls seront ici présentés (i) les méthodes de diagnostic précoce et les tests DIVA, (ii) les vaccins et la vaccination, (iii) les systèmes alternatifs de protection des élevages plein air, (iv) les antiviraux.

3.6.3.1. Diagnostic précoce et tests différenciant les animaux infectés des animaux vaccinés (DIVA)

À la suite notamment d'un précédent projet européen (AVIFLU), des tests de détection rapide RT-PCR (temps réel ou classique) ciblant les gènes M, H5, H7, N1 ont été développés et/ou validés et repris comme référence dans le Manuel européen de diagnostic de l'influenza aviaire. Ces tests sont rapides, fiables et sensibles, même s'ils peuvent encore être améliorés. Tous les États membres mettent ces tests en pratique au minimum à l'échelon de leur laboratoire de référence et certains, dont la France, ont décentralisé certains d'entre eux. Plus récemment, un test de RT-PCR temps réel permettant de déterminer le motif de clivage des virus H5N1 HP de la lignée Qinghai est devenu disponible. Il permet de prédire la virulence en quelques heures. Pour l'Europe, la disponibilité de tests de détection rapides, de sensibilité équivalente, réalisables sur le terrain n'apparaît pas comme une priorité impérieuse, d'autant que la confirmation obligatoire par un laboratoire de référence doublerait le coût des investigations. Néanmoins, le développement de méthodes alternatives (biocapteurs, techniques de re-séquençage, etc.) pourrait compenser le défaut de sensibilité et de performance des tests rapides commerciaux actuellement proposés sur le terrain.

En ce qui concerne les possibilités de différencier les volailles vaccinées des volailles infectées, d'autres tests sont à développer en parallèle avec le développement de nouveaux vaccins (cf. paragraphe 3.6.3.2).

En France : les études visent à améliorer la fiabilité des tests, par l'optimisation de contrôles internes ne modifiant pas la sensibilité.

En Europe les projets FLUAID, FLUTEST et le réseau d'excellence EPIZONE déjà cité, associant l'Afssa, traitent de ces sujets.

3.6.3.2. Vaccins et vaccination

Alors que des vaccins à base de virus inactivés existent et ont fait la preuve de leur efficacité chez certaines espèces (poulet notamment...), l'étendue de la protection et notamment la capacité à prévenir une circulation inapparente du virus est insuffisamment documentée pour bon nombre d'espèces de volailles, sans parler des autres oiseaux captifs, ou n'est pas optimale pour d'autres espèces (canards). Ainsi, le développement de stratégies vaccinales alternatives (vaccins sous-unitaires, vaccins vivants recombinants) peu coûteuses, d'application facile par méthode de masse (idéalement par voie respiratoire ou orale), à large spectre et possédant une marque (« TAG ») de manière à les différencier des souches sauvages, mérite d'être exploré tant pour la vaccination d'espèces ciblées que pour la vaccination de l'avifaune sauvage comme cela a été réalisé pour la rage.

Pour rappel, le suivi de l'immunité procurée dans les conditions de terrain et la compréhension de ses défauts éventuels déjà mentionnés ci-dessus constituent d'ailleurs une recommandation claire de l'avis de l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA 2007a) sur la vaccination. L'étude de la dérive antigénique liée à la vaccination à la fois en conditions expérimentales et de terrain constitue un corollaire tout aussi important.

En France, des programmes de recherche sur ces thèmes ont été soumis dans le cadre d'appels à projets (AIRD); une thèse d'Université relative à la vaccination avec des pseudo particules virales chez le canard (Afssa) se termine (fin 2007) et le projet Gripavi-Cirad déjà mentionné s'intéresse par ailleurs au suivi de la vaccination au Vietnam.

Dans l'Union européenne, depuis 2000 différents programmes de recherche axés sur les vaccins et impliquant des partenaires français ont été financés: (i) NOVAFLU (nouvelles stratégies vaccinales et élaboration de vaccins pour le contrôle de l'IA); (ii) FLUVACC (prévention et vaccination); (iii) NOVADUCK (nouveaux vaccins pour le canard, programme auquel participe l'Afssa); (iv) Réseau d'excellence EPIZONE (auquel participe l'Afssa pour l'aspect vaccin sous unitaire).

3.6.3.3. Systèmes alternatifs de protection des élevages plein air

Les dispositifs alternatifs à la claustration, visant à limiter les contacts entre oiseaux sauvages et volailles doivent être améliorés et validés. Ceci fait l'objet de programmes en France.

3.6.3.4. Antiviraux

Des méthodes d'intervention alternatives prophylactiques ou thérapeutiques commencent à être envisagées, telles que l'emploi d'antiviraux et l'induction ou le renforcement d'une résistance naturelle chez les oiseaux d'élevage. De telles approches devraient prendre en compte la nécessité d'une facilité d'administration (dans l'alimentation ou l'eau de boisson par exemple), ainsi que la possibilité d'émergence de virus résistants dont la vitalité et la capacité de transmission devront être étudiées. L'éventuelle toxicité ainsi que l'impact sur les produits destinés à la consommation devront également faire l'objet d'une évaluation attentive.

En l'état actuel des connaissances, si des produits efficaces étaient caractérisés, leur emploi, notamment à la périphérie des foyers et en conjonction avec la vaccination, devrait faire l'objet d'études approfondies garantissant leur sécurité vis-à-vis de l'évolution des virus et leur innocuité dans la chaîne alimentaire.

En conclusion, de nombreux champs d'investigation sont déjà couverts par les programmes en cours (dont la plupart ont démarré début 2007, pour trois ans) ou à venir dans les prochains mois. Bien qu'il apparaisse souhaitable d'attendre leurs résultats avant de relancer d'autres investigations de grande ampleur, des réflexions devront être menées dès à présent afin, d'une part, de favoriser la circulation de l'information entre les différents programmes en cours et acteurs d'horizons divers et, d'autre part, d'envisager de façon optimale l'élaboration future de programmes interdisciplinaires intégrant l'ensemble des compétences développées à différents niveaux au plan national, européen et international.

En 2003, un épisode d'influenza aviaire (IA) à virus H5N1 hautement pathogène (HP) s'est développé dans le continent asiatique, puis, à partir de l'été 2005, il a évolué sur un mode panzootique. C'est un événement exceptionnel dans l'histoire de cette maladie aviaire, sans précédent depuis que la maladie est décrite. En effet, tous les autres épisodes de « peste aviaire » (dénomination de l'IA HP jusqu'en 1981), identifiés au cours du siècle précédent, n'avaient connu que des extensions régionales, nationales ou infra continentales, quel que soit le sous-type hautement pathogène en cause.

Le développement d'une panzootie depuis l'été 2005 est lié à la diffusion de génotypes et de sous-clades particuliers (génotypes dominants Z, Z+ et V, sous-clades 2.2) du virus influenza A (VIA) aviaire (regroupés sous l'appellation « H5N1 HP d'origine asiatique ») dont le précurseur phylogénique a été repéré, en Chine du Sud, à partir de l'année 1996. Ainsi, après l'apparition et le contrôle d'une première épizootie en 1997 touchant les élevages de poulets de Hong-Kong, une épizootie de grande extension a frappé, à partir de la fin 2003, la Chine et la péninsule indochinoise ainsi que de nombreux autres pays asiatiques comme la Corée du Sud et le Japon. L'extension continue de l'épizootie s'est poursuivie vers le sud (Indonésie, Malaisie) et le nord (Mongolie, Kazakhstan) avant d'atteindre la Russie en août 2005, puis l'Europe, le Proche et le Moyen-Orient ainsi que l'Afrique. Depuis, la maladie sévit sur un mode enzootique dans certains pays et sur un mode sporadique dans d'autres.

La circulation du virus H5N1 HP et son extension géographique ont été favorisées par sa capacité à infecter non seulement les volailles classiquement sensibles (gallinacés : espèces poule et dinde...), mais aussi de nombreux oiseaux aquatiques sauvages, migrateurs ou non. Il est très probable que le rôle des oiseaux (grands) migrateurs dans l'extension panzootique de la maladie a été initialement surestimé, notamment en ce qui concerne l'intérieur de l'Asie et ses confins. Le rôle de l'avifaune sauvage aquatique est probablement d'autant plus significatif qu'il peut s'inscrire dans un cycle d'infection réciproque avec l'avifaune domestique, situation souvent rencontrée dans les conditions asiatiques, notamment pour les palmipèdes (canards et oies notamment).

Dans d'autres conditions, comme celles qui ont prévalu en Europe, si les oiseaux appartenant à des espèces migratrices ont joué un rôle déterminant pour l'introduction dans la faune sauvage résidente (sédentaire), c'est cette dernière qui a été la principale source d'exposition des élevages de volailles. La prévention efficace de l'entrée de l'infection dans les élevages ou, en cas d'échec, l'éradication de la maladie dans un foyer clinique déclaré, ont pour effet d'empêcher les volailles infectées de constituer une source d'exposition en retour de la faune sauvage.

En revanche, les volailles infectées, les produits qui en sont issus ou les matériaux à leur contact peuvent constituer des sources d'exposition d'autres élevages, sans intervention de l'avifaune sauvage migratrice ou sédentaire, comme le suggère fortement le développement des foyers africains et, dans l'Union européenne, du foyer britannique apparu en février 2007 et des foyers apparus secondairement en juin-juillet 2007 en République Tchèque et en Allemagne.

Les grandes différences concernant le partage des habitats et l'interface entre avifaune sauvage et avifaune domestique permettent de comprendre la très grande hétérogénéité d'évolution des situations constatée en Asie, en Afrique, en Europe, y compris au sein de zones géographiques relativement proches. On comprend ainsi qu'un risque global puisse produire des effets très différents selon les continents et à l'intérieur de chacun d'entre eux.

L'Europe associe un ensemble de critères peu favorables à la circulation du virus H5N1 HP d'origine asiatique : (i) élevages de production ayant en général peu de contacts avec l'avifaune sauvage, sauf cas particuliers (delta des fleuves, zones de lacs ou d'étangs, mers fermées), (ii) capacité significative de surveillance sanitaire de l'avifaune sauvage, appliquée au contrôle de l'exposition des élevages, (iii) réelle capacité de détection et de contrôle des foyers domestiques évitant l'infection en retour de la faune sauvage sédentaire ou migratrice. De plus, contrairement à ce qui pouvait être craint, le virus H5N1 HP d'origine asiatique ne semble pas s'être pérennisé dans les biotopes manifestement infectés pendant l'hiver 2005-2006 comme la Dombes et la périphérie de la mer Baltique. En effet, les données d'épidémiologie moléculaires montrent que les épisodes ultérieurs correspondent à l'introduction d'un nouveau virus présentant des caractéristiques génétiques différentes. Ce phénomène s'explique probablement par le fait que l'avifaune sauvage sédentaire a joué un rôle moins important dans la diffusion et le maintien du virus qu'initialement redouté.

Le nombre de cas de maladie humaine spécifiquement associés au virus H5N1 d'origine asiatique est resté très limité (346 au 31 décembre 2007) malgré l'extension de la maladie animale sur trois continents, les dizaines de millions d'oiseaux infectés et les millions d'humains probablement exposés, compte tenu des conditions d'hygiène et de promiscuité entre l'homme et la volaille dans les continents asiatique et africain. Si le taux de létalité est très élevé (de l'ordre de 60 %, mais pouvant atteindre 80 % dans certains pays comme l'Indonésie), le nombre de cas humains agrégés en foyers, pouvant témoigner d'une transmission interhumaine est resté très faible (moins d'une dizaine). Contrairement aux prévisions les plus pessimistes, le virus H5N1 HP d'origine asiatique n'est pas devenu épidémique chez l'homme, malgré une exposition considérable de l'espèce humaine au cours de la panzootie aviaire.

En conclusion, la panzootie d'IA HP va probablement persister pendant plusieurs années encore sans qu'il soit possible de prévoir son évolution avec précision, aussi bien dans les continents déjà touchés que dans ceux qui sont encore indemnes. En ce qui concerne l'Europe et la France, les mesures mises en place pour protéger les élevages ont montré leur efficacité depuis l'introduction du virus en Europe de l'Ouest au cours de l'hiver 2005-2006. Si les connaissances et les capacités opérationnelles ont beaucoup progressé depuis 2003, la nouveauté et l'extension de cette panzootie, son caractère zoonotique limité mais certain, tout comme la très grande plasticité des virus influenza devraient inciter l'ensemble des intervenants à poursuivre les efforts entrepris en Afrique et en Asie pour lutter contre la maladie animale et, en Europe, pour la surveillance de l'avifaune sauvage et domestique. De plus, les résultats des nombreux programmes de recherche, qui vont être disponibles dans les prochaines années devraient permettre d'approfondir la connaissance de l'épidémiologie des virus H5N1 HP d'origine asiatique.

- Acha, P.N. & Szyfres, B. (2005)** *Grippe*. In: Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux, Ed: OIE, Paris. pp 245-261.
- Alders, R., Bagnol, B., Young, M.P., Ahlers, C., Brum, E. & Rushton, J. (2007)** *Challenges and constraints to vaccination in developing countries*. In: Vaccination: a tool for the control of avian influenza, Ed: OIE, Dev Biol (Basel), Basel, Karger. pp 73-82.
- Alexander, D.J. (2000)** *A review of avian influenza in different bird species*. Veterinary Microbiology 74, 3 - 13.
- Alexander, D.J. & Brown, I.H. (2000)** Recent zoonoses caused by influenza A viruses. Revue scientifique et technique de l'OIE 19, 197-225.
- Alexander, D.J. (2007)** *Summary of avian influenza activity in Europe, Asia, Africa and Australasia, 2002-2006*. Avian Diseases 51, 161-166.
- Angot, J.L. (2007)** *Panzootie due au virus H5N1 asiatique*. Communication orale, Influenza aviaire: actualités vétérinaires, AFAS, École nationale vétérinaire d'Alfort, 15 mars 2007.
- Banks, J., Speidel, E.S., Moore, E., Plowright, L., Piccirillo, A., Capua, I., et al. (2001)** *Changes in the haemagglutinin and the neuraminidase genes prior to the emergence of highly pathogenic H7N1 avian influenza viruses in Italy*. Archives of Virology 146, 963 - 973.
- Baroux, D., Neyron, M., Hars, J., Ruetten, S., Vernet, F., Darbon, F., et al. (2007)** *Observations, symptômes et lésions relevés sur l'avifaune sauvage de l'Ain lors de l'épisode d'influenza aviaire H5N1 HP en 2006*. Bulletin de l'Académie Vétérinaire 160, 115.
- Bean, W.J., Kawaoka, Y., Wood, J.M., Pearson, J.E. & Webster, R.G. (1985)** *Characterization of virulent and avirulent A/Chicken/Pennsylvania/83 influenza A viruses: potential role of defective interfering RNAs in nature*. Journal of Virology 54, 151 - 160.
- Bean, W.J., Schell, M., Katz, J.M., Kawaoka, J., Naeve, C., Gorman, O.T., et al. (1992)** *Evolution of the H3 influenza virus hemagglutinin from human and non human hosts*. Journal of Virology 66, 1129-1138.
- Becker, W.B. (1966)** *The isolation and classification of Tern virus: influenza A/Tern/South Africa/1961*. Journal of Hygiene 64, 309-320.
- Blancou, J. (2000)** *Pestes aviaires*, In Histoire de la surveillance et du contrôle des maladies animales transmissibles, OIE. p 260.
- Boon, A.C.M., Sandbulte, M.R., Seiler, P., Webby, R.J., Songserm, T., Guan, Y., et al. (2007)** *Role of terrestrial wild birds in ecology of influenza A virus (H5N1)*. Emerging Infectious Diseases 13, 1720-1724.
- Brown, C. (2006a)** *Wild birds and the risk of a human pandemic*. Communication orale, Conférence FAO/OIE, Rome 30-31 mai 2006.
- Brown, I.H. (2006b)** *Incursion du virus H5N1 HP d'origine asiatique en Europe: source d'introduction?* Communication orale. Conférence FAO/OIE, Rome, 30-31 mai 2006.
- Brown, J.D., Stallknecht, D.E., Beck, J.R., Suarez, D.L. & Swayne, D. (2006)** *Susceptibility of North American ducks and gulls to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses*. Emerging Infectious Diseases 12, 1663-1670.
- Brown, J.D., Swayne, D., Cooper, R., Burns, R. & Stallknecht, D.E. (2007)** *Persistence of H5 and H7 avian influenza viruses in water*. Avian Diseases 51, 285-289.
- Bu, Z. (2007)** *H5N1AI vaccination in China*. Affiche de présentation, Conférence OIE/FAO/IZS/VE, Vérone, 20-22 mars 2007.
- Buonavoglia, C. & Sala, V. (1983)** *Indagine sierologica nei cani sulla presenza di anticorpi verso ceppi di virus influenzali umani tipo A*. Clinica Veterinaria 106, 81-83.

- Buonavoglia, C. & Martella, V. (2007)** *Canine respiratory viruses*. *Veterinary Research* 38, 355-373.
- Butler, D. (2006a)** *Thai dogs carry bird-flu virus, but will they spread it?* *Nature* 439, 773.
- Butler, D. (2006b)** *Blogger reveals China's migratory goose farms near site of flu outbreak*. *Nature* 441, 263.
- Buxton-Bridges, C.B., Lim, W. & Hu-Primmer, J. (2002)** *Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong-Kong, 1997-1998*. *Journal of Infectious Diseases* 185, 1005 -1010.
- Campitelli, L., Mogavero, E., De Marco, M.A., Delogu, M., Puzelli, S., Frezza, F., et al. (2004)** *Interspecies transmission of an H7N3 influenza virus from wild birds to intensively reared domestic poultry in Italy*. *Virology* 323, 24 - 36.
- Cappucci, D.T.J., Johnson, D.C., Brugh, M., Smith, C., Jackson, C.F., Pearson, J.E., et al. (1985)** *Detection of avian influenza virus (subtype H5N2) in chicken eggs during a natural outbreak*. *Avian diseases* 29, 1195 - 1200.
- Capua, I., Mutinelli, F., Moreno-Martin, A., Marangon, S. & Frison, B. (2000)** *The 1999-2000 avian influenza (H7N1) epidemic in Italy*. *Proceedings of the 3rd international symposium on turkey diseases.*, 139-146.
- Capua, I. & Marangon, S. (2006)** *Control of avian influenza in poultry*. *Emerging Infectious Diseases* 12, 1319-1324.
- Cauthen, A., Swayne, D., Schultz-Cherry, S., Perdue, M. & Suarez, D.L. (2000)** *Continued circulation in China of highly pathogenic avian influenza viruses encoding the hemagglutinin gene associated with the 1997 H5N1 outbreak in poultry and humans*. *Journal of Virology* 74, 6592-6599.
- Chen, H., Deng, G., Li, Z., Tian, G., Li, Y., Jiao, P., et al. (2004)** *The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China*. *PNAS* 101, 10452 -10457.
- Chen, H., Smith, G.J.D., Zhang, S.Y., Qin, K., Wang, J., Li, K.S., et al. (2005)** *Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl*. *Nature* 436, 191-192.
- Chen, H. (2006)** *H5N1 avian influenza outbreak in migratory waterfowl in China*. *Présentation orale, Conférence FAO/OIE, Rome, 30-31 mai 2006*.
- Chen, H., Smith, C., Li, K.S., Wang, J., Fan, X.H., Rayner, J.M., et al. (2006)** *Establishment of multiple sublineages of H5N1 influenza virus in Asia: implications for pandemic control*. *PNAS* 103, 2845 - 2850.
- Choi, Y.K., Nguyen, T.D., Ozaki, H., Webby, R.J., Puthavathana, P., Buranathal, C., et al. (2005)** *Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004*. *Journal of Virology* 79, 10821-10825.
- Chotpitayasunondh, T., Ungchusak, K. & Hanshaoworakul, W. (2005)** *Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004*. *Emerging Infectious Diseases* 11, 201 - 209.
- Chutinimitkul, S., Songserm, T., Amonsin, A., Payungporn, S., Suwannakarn, K., Damrongwatanapokin, S., et al. (2007)** *New strain of influenza A virus (H5N1), Thailand*. *Emerging Infectious Diseases* 13, 506-507.
- Claas, E.C., Kawaoka, Y. & de Jong, J.C. (1994)** *Infection of children with avian-human influenza virus from pigs in Europe*. *Virology* 204, 453-457.
- Commission (2006)** *Commission decision of 4 August 2006 approving a Diagnostic Manual for avian influenza as provided in Council Directive 2005/94/CE*. *Official Journal of the European Union*, 31-8-2006, L237/231-L237/227.
- Conenello, G.M. & Palese, P. (2007)** *Influenza A virus PB1-F2: a small protein with a big punch*. *Cell Host Microbe* 2, 207-209.
- Crawford, P.C., Dubovi, E.J., Castleman, W.L., Stephenson, I., Gibbs, E.P., Chen, L., et al. (2005)** *Transmission of equine influenza virus to dogs*. *Science* 310, 482-485.
- Daly, J.M. (2006)** *Equine influenza in dogs: too late to bolt the stable door?* *Veterinary Journal* 171, 7-8.
- de Jong, J.C., Rimmelzwaan, G.F., Fouchier, R.A. & Osterhaus, A. (2000)** *Influenza virus: a master of metamorphosis*. *Journal of Infection* 40, 218-228.

de Marco, M.A., Foni, G.E., Campitelli, L., Raffini, E., Di Trani, L., Delogu, M., et al. (2003) *Circulation of influenza viruses in wild waterfowl wintering in Italy during the 1993-99 period: evidence of virus shedding and conversion in wild ducks.* Avian Diseases 47, 861-866.

Domenech, J., Slingenbergh, J., Mc Leod, A., Lubroth, J. & Sims, L.D. (2007) *Disease intelligence for highly pathogenic avian influenza.* In: Vaccination: a tool for the control of avian influenza, Ed: OIE, Dev Biol (Basel), Basel, Karger. pp 7-12.

Ducatez, M.F., Olinger, C.M., Owoade, A.A., De Landtsheer, S., Ammerlaan, W., Niesters, H.G.M., et al. (2006) *Multiple introductions of H5N1 in Nigeria.* Nature 442, 37.

Ducatez, M.F., Tarnagda, Z., Tahita, M.C., Sow, A., de Landtsheer, S., Londt, B.Z., et al. (2007) *Genetic characterization of HPAI (H5N1) viruses from poultry and wild vultures, Burkina Faso.* Emerging Infectious Diseases 13, 611-613.

Easterday, B.C., Hinshaw, V.S. & Halvorson, D.A. (1997) *Influenza.* in: Calnek B.W. (éd.) Diseases of poultry, Iowa State University Press Tenth edition, 563 - 605.

EFSA (2007a) *Scientific opinion on avian influenza vaccines in domestic poultry, adopted by the AHAW panel on 11 May 2007.* The EFSA Journal 489, 1-64.

EFSA (2007b) *Scientific opinion on 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.* The EFSA Journal 450, 35 pages.

Ellis, T.M., Leung, C.Y.H.C., Chow, M.K.W., Bissett, L.A., Wong, W., Guan, Y., et al. (2004a) *Vaccination of chickens against H5N1 avian influenza in the face of an outbreak interrupts virus transmission.* Avian Pathology 33, 405-412.

Ellis, T.M., Sims, L.D., Wong, H.K.H., Bissett, L.A., Dyrting, K., Chow, K., et al. (2004b) *Evaluation of vaccination to support control of H5N1 avian influenza in Hong Kong.* In Koch G. & Schrijver, R., Wageningen UK Frontis Series: Avian influenza, prevention and control, Dordrecht Kluwer Academic Publishers.

Ellis, T.M., Bousfield, R.B., Bissett, L.A., Dyrting, K.C., Luk, G.S., Tsim, S.T., et al. (2004c) *Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild birds in Hong Kong in late 2002.* Avian pathology 33, 492-505.

Ellis, T.M., Sims, L., Wong, H.K., Wong, C.W., Dyrting, K.C., Chow, K.W., et al. (2006) *Use of avian influenza vaccination in Hong Kong.* Developments in biologicals 124, 133-143.

Feare, C.J. & Yasué, M. (2006) *Asymptomatic infection with highly pathogenic avian influenza in wild birds: how sound is the evidence?* Virology Journal 3, N° 96.

Finkelstein, D.B., Mukatira, S., Mehta, P.K., Obenauer, J.C., Su, X., Webster, R.G., et al. (2007) *Persistent host markers in pandemic and H5N1 influenza viruses.* J Virol 81, 10292-10299.

Fouchier, R.A. (2006) *Avian influenza virology in relation with wild birds.* Communication orale, Conférence FAO/OIE, Rome, 30-31 mai 2006.

Fouchier, R.A., Munster, V.J., Keawcharoen, J., Osterhaus, A. & Kuiken, T. (2007) *Virology of avian influenza in relation to wild birds.* Journal of Wildlife Diseases 43, S7-S14.

Franck, N., Quéguiner, S., Gorin, S., Eveno, E., Fablet, C., Madec, F., et al. (2007) *Molecular epidemiology of swine influenza virus in France: identification of novel H1N1 reassortants.* Proceedings of the 5th International Symposium on Emerging and Re-emerging Diseases in Pigs, Krakow, Poland, June 24-27.

Gaidet, N. (2006) *Surveillance des oiseaux sauvages en Afrique, études en cours sous l'égide de la FAO, communication orale.* Conférence FAO/OIE, Rome, 30-31 mai 2006.

Gaidet, N., Dodman, T., Caron, A., Balança, G., Desvaux, S., Goutard, F., et al. (2007) *Avian influenza viruses in water birds, Africa.* Emerging Infectious Diseases 13, 626-629.

Garcia-Sastre, A., Egorov, A., Matassov, D., Brandt, S., Levy, D.E., Durbin, J.E., et al. (1998) *Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon- deficient systems.* Virology 252, 324-330.

- Gauthier-Clerc, M., Lebarbenchon, C. & Thomas, F. (2007)** Recent expansion of highly pathogenic avian influenza H5N1: A critical review. *Ibis* 149, 202-214.
- Gaydos, J.C., Top, F.H., Hodder, R.A. & Russell, P.K. (2006)** Swine influenza A outbreak, Fort Dix, New Jersey, 1976. *Emerging Infectious Diseases* 12, 23-28.
- Ge, J., Deng, G., Wen, Z., Tian, G., Wang, Y., Shi, J., et al. (2007)** Newcastle disease virus-based live attenuated vaccine completely protects chickens and mice from lethal challenge of homologous and heterologous H5N1 avian influenza viruses. *Journal of Virology* 81, 150-158.
- Geraci, J.R., St Aubin, D.J., Barker, I.K., Webster, R.G., Hinshaw, V.S., Bean, W.J., et al. (1982)** Mass mortality of harbour seals: pneumonia associated with influenza A virus. *Science* 215, 1129-1131.
- Gilbert, M., Xiao, X., Domenech, J., Lubroth, J., Martin, V. & Slingenbergh, J. (2006a)** Anatidae migration in the Western Palearctic and spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus. *Emerging Infectious Diseases* 12, 1650-1656.
- Gilbert, M., Chaitaweesub, P., Parakamawongsa, T., Premasathira, S., Tiensin, T., Kalpravidh, W., et al. (2006b)** Free-grazing ducks and highly pathogenic avian influenza, Thailand. *Emerging Infectious Diseases* 12, 227-234.
- Gilsdorf, A., Boxall, N., Gasimov, V., Agayev, I., Mammadzade, F., Ursu, P., et al. (2006)** Two clusters of human infection with influenza A/H5N1 virus in the Republic of Azerbaijan, February-March 2006. *Eurosurveillance* 11, 122-125.
- Govorkova, E., Rehg, J., Krauss, S., Yen, H., Guan, Y., Peiris, M., Nguyen, T., et al. (2005)** Lethality to ferrets of H5N1 influenza viruses isolated from humans and poultry in 2004. *Journal of Virology* 79, 2191-2198.
- Graham, D.A., Calvert V. & McLaren, I.E. (2002)** Retrospective analysis of serum and nasal mucus from cattle in Northern Ireland for evidence of infection with influenza A virus. *Veterinary Record* 150, 201-204.
- Gregory, V., Bennett, M. & Thomas, Y. (2003)** Human infection by a swine influenza A (H1N1) virus in Switzerland. *Archives of virology* 148, 793-802.
- Guan, Y., Shortridge, K.F., Krauss, S., Li, P.H., Kawaoka, Y. & Webster, R.G. (1996)** Emergence of avian H1N1 influenza viruses in China. *Journal of Virology* 70, 8041-8046.
- Guan, Y. & Peiris, J.S. (2003)** Reassortants of H5N1 influenza viruses recently isolated from aquatic poultry in Hong Kong SAR. *Avian Diseases* 47, 911-913.
- Guo, Y., Wang, M., Kawaoka, Y., Gorman, O., Ito, T., Saito, T., et al. (1992)** Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology* 188, 245-255.
- Ha, Y., Stevens, D.J., Shekel, J.J. & Wiley, D.C. (2001)** X-ray structures of H5 avian and H9 swine influenza virus hemagglutinins bound to avian and human receptor analogs. *PNAS* 98, 11181-11186.
- Hannoun, C. & Devaux, M. (1980)** Circulation enzootique permanente de virus grippaux dans la baie de la Somme. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 3, 177-183.
- Hanson, B.A., Stallknecht, D.E., Swayne, D., Lewis, L.A. & Senne, D. (2003)** Avian influenza viruses in Minnesota ducks during 1998-2000. *Avian Diseases* 47, 867-871.
- Harimoto, T. & Kawaoka, Y. (2001)** Pandemic threat posed by influenza A viruses. *Clinical Microbiology Reviews* 14, 129-149.
- Hars, J. & Jestin, V. (2004)** Surveillance de l'infection de l'avifaune sauvage par les virus influenza. Rapport scientifique 2003 de l'ONCFS, 57-59.
- Hars, J., Louboutin, K., Le Potier, V., Rousset, J., Fournier, J.Y., Leray, G., et al. (2004)** Évaluation de l'état sanitaire de l'avifaune de deux réserves de chasse et de faune sauvage vis-à-vis de deux maladies partagées par les oiseaux sauvages et domestiques: l'influenza aviaire et la maladie de Newcastle. Rapport ONCFS/AFSSA, 26 pages.
- Hars, J., Schmitz, A., Caizergues, A., Guillemain, M., Leray, G., Fournier, J.Y., et al. (2006)** Surveillance de l'infection de l'avifaune sauvage par les virus influenza en France. Résultats des enquêtes 2003-2004 et 2004-2005. Rapport ONCFS/AFSSA, 26 pages.

- Hars, J., Ruelle, S., Benmergui, M., Fouque, C., Fournier, J.Y., Legouge, A., et al. (2007)** Rôle épidémiologique du cygne et des autres anatidés dans l'épisode d'influenza aviaire H5N1 HP dans la Dombes en 2006. Rapport scientifique 2006 de l'ONCFS.
- Hatta, M., Gao, P., Halfman, P. & Kawaoka, Y. (2001)** Molecular basis for high virulence of Hong-Kong H5N1 influenza viruses. *Science* 293, 1840-1842.
- Hatta, M., Maeda, Y., Shinya, K., Watanabe, S., Kim, J.H. & Kawaoka, Y. (2006)** The role of amino acid at position 627 of PB2 of H5N1 influenza viruses in efficient growth in cells and in animals. Abstracts of the 6th International Symposium on avian influenza, St John's College, Cambridge, UK, 3-6 April 2006, p.21.
- Hien, T.T., Liem, N.T. & Dung, N.T. (2004)** Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *New England Journal of Medicine* 2004, 1179 - 1188.
- Hinshaw, V.S., Webster, R.G., Easterday, W.J. & Bean, W.J. (1981)** Replication of avian influenza A viruses in mammals. *Infection and immunity* 34, 354-361.
- Hinshaw, V.S., Bean, W.J., Webster, R.G., Rehg, J.E., Fiorelli, P., Early, G., et al. (1984)** Are seals frequently infected with avian influenza viruses? *Journal of Virology* 51, 863-865.
- Hinshaw, V.S., Wood, J.M., Webster, R.G., Deibel, R. & Turner, B. (1985)** Circulation of influenza viruses and paramyxoviruses in waterfowl originating from two different areas of North America. *Bulletin of the World Health Administration* 63, 711-719.
- Hinshaw, V.S., Bean, W.J., Geraci, J.R., Fiorelli, P., Early, G. & Webster, R.G. (1986)** Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale. *Journal of Virology* 58, 655-656.
- Hulse-Post, D.J., Sturm-Ramirez, K.M., Humberd, J., Seiler, P., Govorkova, E.A., Krauss, S., et al. (2005)** Role of domestic ducks in the propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia. *PNAS* 102, 10682-10687.
- Ito, T., Okazaki, K., Kawaoka, Y., Takada, A., Webster, R.G. & Kida, H. (1995)** Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs. *Archives of Virology* 140, 1163-1172.
- Jestin, V. (2007)** Infection des oiseaux par des virus influenza de sous-type H5. 7^e Journées de la Recherche Avicole, Tours, 28-29 mars, 293-298.
- Jestin, V., Schmitz, A., Guillemoto, C., Pierre, I., Cherbonnel, M., Lamandé, J., et al. (2007)** Preventive vaccination campaign in France. Proceedings of the Avian Influenza Vaccines Symposium, EDQM, Strasbourg 19-20 oct. 2006, sous presse.
- Johnson, D.H., Nichols, J.D. & Schwartz, M.D. (1992)** Population dynamics of breeding waterfowl. In: Breeding ecology and management of waterfowl, Eds: A.D.A. B. D. J. Batt, C. D. Ankney, D. H. Johnson, J. A. et K.a.G.L. Krapu, University of Minnesota Press, Minneapolis. pp 446-485.
- Kaleta, E.F. & Hönicke, A. (2004)** Review of the literature on avian influenza A viruses in pigeons and experimental studies on the susceptibility of domestic pigeons to influenza A viruses of the haemagglutinin subtype H7. *Dtsch.tierärztl. Wschr.* 111, 467-472.
- Karasin, A., Brown, I.H., Carman, S. & Olsen, C.W. (2000)** Isolation and characterization of H4N6 avian influenza viruses from pigs with pneumonia in Canada. *Journal of Virology* 74, 9322-9327.
- Karasin, A., West-Keith, C.S. & Olsen, C.W. (2004)** Characterization of avian H3N3 and H1N1 influenza A viruses isolated from pigs in Canada. *Journal of Clinical Microbiology* 42, 4349-4354.
- Karunakaran, D., Hinshaw, V.S., Poss, P., Newman, J. & Halvorson, D.A. (1983)** Influenza a outbreaks in Minnesota turkeys due to subtype H10N7, and possible transmission by waterfowl. *Avian Diseases* 27, 357-365.
- Kawaoka, Y., Nestorowicz, A., Alexander, D.J. & Webster, R.G. (1987)** Molecular analyses of the hemagglutinin genes of H5 influenza viruses: origin of a virulent turkey strain. *Virology* 158, 218-227.
- Kawaoka, Y., Chambers, T.M., Sladen, W.L. & Webster, R.G. (1988)** Is the gene pool of influenza viruses in shorebirds and gulls different from that in wild ducks? *Virology* 163, 247-250.

- Keawcharoen, J., Oraveerakul, K., Kuiken, T., Fouchier, R.A., Amonsin, A. & Payungporn, S. (2004)** Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerging Infectious Diseases* 10, 2189-2191.
- Kida, H., Yanagawa, I. & Matsuoka, Y. (1980)** Duck influenza lacking evidence of disease signs and immune response. *Infectious Immunology* 30, 547-553.
- Kida, H., Shortridge, K.F. & Webster, R.G. (1988)** Origin of the haemagglutinin gene of H3N2 influenza viruses in China. *Virology* 162, 160-166.
- Kida, H. (2006)** The importance of surveillance of avian and swine influenza. Communication orale, Conférence FAO/OIE, Rome 30-31 mai 2006.
- Kilpatrick, A.M., Chmura, A.A., Gibbons, D.W., Fleischer, R.C., Marra, P.P. & Daszak, P. (2006)** Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. *PNAS* 103, 19368-19373.
- Klopfleisch, R., Werner, O., Mundt, E., Harder, T. & Teifke, J.P. (2006)** Neurotropism of highly pathogenic avian influenza virus A/Chicken/Indonesia/2003 (H5N1) in experimentally infected pigeons (*Columbia livia* f. domestica). *Veterinary Pathology* 43, 463-470.
- Klopfleisch, R., Wolf, P.U., Uhl, S., Gerst, S., Harder, T., Starick, E., et al. (2007)** Distribution of lesions and antigen of highly pathogenic avian influenza virus A/Swan/Germany/R65/06 (H5N1) in domestic cats after presumptive infection by wild birds. *Veterinary Pathology* 44, 261-268.
- Koch, G. (2007)** Efficacy of immunisation in different poultry species. In: Vaccination: a tool for the control of avian influenza, Ed: OIE, Dev Biol (Basel), Basel, Karger. p 133.
- Kou, Z., Lei, F.M., Yu, J., Fan, J., Yin, Z.H., Jia, C.X., et al. (2005)** New genotype of avian influenza H5N1 viruses isolated from tree sparrows in China. *Journal of Virology* 79, 15460-15466.
- Krauss, S., Walker, D., Pryor, S.P., Niles, L., Chenghong, L., Hinshaw, V.S., et al. (2004)** Influenza A viruses of migrating wild aquatic birds in North America. *Vector Borne & Zoonotic Diseases* 4, 177-189.
- Krauss, S., Obert, C.A., Franks, J., Walker, D., Jones, K., Seiler, P., et al. (2007)** Influenza in migratory birds and evidence of limited intercontinental virus exchange. *Plos ONE* 3, 167.
- Kuiken, T., Rimmelzwaan, G.F., van Amerongen, G. & Osterhaus, A. (2003)** Pathology of human influenza A (H5N1) virus infection in *Cynomolgus* macaques (*Macaca fascicularis*). *Veterinary pathology* 40, 304-310.
- Kuiken, T., Rimmelzwaan, G.F., van Riel, D., van Amerongen, G., Baars, M., Fouchier, R.A., et al. (2004)** Avian H5N1 Influenza in cats. *Science* 306, 241.
- Kuntz-Simon, G. & Franck, N. (2007)** Virus influenza porcin : Implications en santé animale et en santé publique, *Journées de la Recherche Porcine en France*. 39, 383-394.
- Kwon, Y.K., Joh, S., Lee, E.K., Kim, M.C., Lee, E.K., Choi, J.G., et al. (2005)** Highly pathogenic avian influenza in magpies (*Pica pica sericea*) in South Korea. *Journal of wildlife diseases* 41, 618-623.
- Lang, G., Gagnon, A. & Geraci, J.R. (1981)** Isolation of an influenza A virus from seals. *Archives of Virology* 68, 189-195.
- Le Gall-Reculé, G., Schmitz, A., Massin, P., Cherbonnel, M., Lamandé, J., Allée, C., et al. (2006)** Molecular characterisation of highly pathogenic avian influenza H5N1 in France collected early 2006. *ESVV, 7th International Congress of Veterinary Virology*, Lisboa, Portugal, 24-27 September, 1.
- Le Gall-Reculé, G.L., Briand, F.X., Schmitz, A., Guionie, O., Massin, P. & Jestin, V. (2008)** Double introduction of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus into France in early 2006. *Avian pathology* 37, 15-23.
- Lebarbenchon, C., Chang, C.M., van der Werf, S., Aubin, J.T., Kayser, Y., Ballesteros, M., et al. (2007)** Influenza A Virus in Birds during Spring Migration in the Camargue, France. *J Wildl Dis* 43, 789-793.
- Lee, C.W., Senne, D.A. & Suarez, D.L. (2004)** Effect of vaccine use in the Evolution of Mexican lineage H5N2 avian influenza. *Journal of Virology* 78, 8372-8381.
- Lee, C.W., Suarez, D.L., Tumpey, T.M., Sung, H., Kwon, Y., Lee, Y., et al. (2005)** Characterization of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses isolated from South Korea. *Journal of Virology* 79, 3692-3702.

- Leschnik, M., Weikel, J., Möstl, K., Revilla-Fernandez, S., Wodak, E., Bago, E., et al. (2007)** *Subclinical infection with avian influenza A H5N1 virus in cats.* Emerging Infectious Diseases 13, 243-247.
- Li, K.S., Guan, Y., Wang, J., Smith, G.J.D., Xu, K.M., Duan, L., et al. (2004)** *Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia.* Nature 430, 209-213.
- Lipatov, A.S., Evseenko, V.A., Yen, H., Zaykovskaya, A.V., Durimanov, A.G., Zolotykh, S.I., et al. (2007)** *Influenza (H5N1) viruses in poultry, Russian federation, 2005-2006.* Emerging Infectious Diseases 13, 539-546.
- Liu, J., Xiao, H., Lei, F., Zhu, Q., Qin, K., Zhang, X.-W., et al. (2005)** *Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Infection in Migratory Birds.* Science 309, 1206.
- Lu, H., Castro, A.E., Pennick, K., Liu, J., Yang, Q., Dunn, P., et al. (2003)** *Survival of avian Influenza virus H7N2 in SPF chickens and their environments.* Avian Diseases 47, 1015-1020.
- Luo, G., Chung, J. & Palese, P. (1993)** *Alterations of the stalk of the influenza virus neuraminidase: deletions and insertions.* Virus Research 29, 141 - 153.
- Lvov, D., Prilipov, A., Shchelkanov, M., Deryabin, P., Grebennikova, T.V., Fedyakina, I., et al. (2008a)** *Characterization of highly pathogenic avian influenza (HPAI) A subtype H5N1 strains isolated from an outbreak in poultry and wild birds in Western Siberia, July 2005.* Emerging Infectious Diseases (sous presse).
- Lvov, D., Schelkanov, M., Deryabin, P., Grebennikova, T., Prilipov, A., Nepoklonov, E., et al. (2008b)** *Isolation of highly pathogenic avian influenza strains (H5N1) using embryo pig kidney cells and MDCK continuous cell lines from poultry and grebe (Podiceps cristatus) during epizootic outbreak in Western Siberia (July 2005).* Emerging Infectious Diseases (sous presse).
- Ma, W., Vincent, A.L., Gramer, M.R., Brockwell, C.B., Lager, K.M., Janke, B.H., et al. (2007)** *Identification of H2N3 influenza A viruses from swine in the United States.* Proceedings of the national academy of sciences USA 104, 20949-20954.
- Mackenzie, D. (2007)** *Deadly H5N1 may be brewing in cats.* New Scientist 2588, 6-7.
- Magnino, M., Fabbi, M., Moreno, A., Sala, G., Lavazza, A., Ghelfi, E., et al. (2000)** *Avian influenza virus (H7 serotype) in a saker falcon in Italy.* Veterinary Record 146, 740.
- Manvell, R.J., Mc Kinney, P., Wernery, U. & Frost, K.M. (2000)** *Isolation of a highly pathogenic avian influenza virus of subtype H7N3 from a peregrine falcon.* Avian pathology 29, 635-637.
- Mase, M., Eto, M., Tanimura, N., Imai, K., Tsukamoto, K., Horimoto, T., et al. (2005)** *Isolation of a genotypically unique H5N1 influenza virus from duck meat imported into Japan from China.* Virology 339, 101-109.
- Maurice, H., Weijitens, M.J.B.M., Van Langen, H., Workamp, J. & Koch, G. (2007)** *Preventive vaccination against AI in commercial and hobby flocks; lessons from a pilot in the Netherlands.* Affiche de présentation, Conférence FAO/OIE/IZVS, Vérone, 20-22 mars 2007.
- McLeod, A., Rushton, J., Riviere-Cinamond, A., Brandenburg, B., Hinrichs, J. & Loth, L. (2007)** *Economic issues in vaccination against highly pathogenic avian influenza in developing countries.* In: Vaccination: a tool for the control of avian influenza, Ed: OIE, Dev Biol (Basel), Basel, Karger.
- Michel, V., Hars, J., Cherbonnel, M. & Jestin, V. (2007)** *Influenza aviaire et oiseaux sauvages dans l'Ain en 2006: impact sur l'élevage et enseignements à tirer.* Bulletin des GTV 40, 43-48.
- Morris, R.S. & Jackson, R. (2006)** *Emergence and evolution of the H5N1 avian influenza epidemic - retrospect and prospect.* Communication orale, International society for Veterinary Epidemiology and Economics, Cairns (Australie), 6-11 août 2006.
- Mounts, A., Kwong, H., Izurieta, H., Ho, Y., Au, T., Lee, M., et al. (1999)** *Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997.* J Infect Dis 180, 505-508.
- Munster, V.J., Wallensten, A., Baas, C., Rimmelzwaan, G.F., Schutten, M., Olsen, B., et al. (2005)** *Mallards and highly pathogenic avian influenza ancestral viruses, Northern Europe.* Emerging Infectious Diseases 11, 1545-1551.

- Munster, V.J., Baas, C., Lexmond, P., Waldenström, J., Wallensten, A., Rimmelzwaan, G.F., et al. (2007)** *Spatial, temporal and species variation in prevalence of influenza A viruses in wild migratory birds*. Plos ONE, 14 pages.
- Murphy, B.R. & Webster, R.G. (2003)** *Field's Virology, third edition*, Lippincott-Raven Publishers. p 2950.
- Nakatani, H., Nakamura, K., Yamamoto, Y., Yamada, M. & Yamamoto, Y. (2005)** *Epidemiology, pathology and immunochemistry of layer hens naturally affected with H5N1 highly pathogenic avian influenza in Japan*. Avian Diseases 49, 436-441.
- Nettles, V.F., Wood, J.M. & Webster, R.G. (1985)** *Wildlife surveillance associated with an outbreak of lethal H5N2 avian influenza in domestic poultry*. Avian Diseases 29, 733.
- Neuman, G. & Kawaoka, Y. (2006)** *Host range restriction and pathogenicity in the context of Influenza pandemic*. Emerging Infectious Diseases 12, 881-886.
- Nguyen, D.C., Uyeki, T., Jadhao, S., Maines, T.R., Shaw, M., Matsuoka, Y., et al. (2005)** *Isolation and characterization of avian influenza viruses, including highly pathogenic H5N1 viruses, from poultry in live birds markets in Hanoi, Vietnam - 2001*. Journal of Virology 79, 4201-4212.
- Nicholson, K.G., Wood, J.M. & Zambon, M. (2003)** *Influenza (seminar)*. The Lancet 362, 1733-1744.
- Nielsen, O., Clavijo, A. & Boughen, J.A. (2001)** *Serologic evidence of influenza A infection in marine mammals of arctic Canada*. Journal of Wildlife Diseases 37, 820-825.
- Ohishi, K., Ninomiya, A., Kida, H., Takada, Y. & Miyazaki, N. (2002)** *Serological evidence of transmission of human influenza A and B viruses to Caspian seals (Phoca caspica)*. Microbiology and immunology 46, 639-644.
- Ohishi, K., Maruyama, T., Ninomiya, A., Kida, H., Zenitani, R., Bando, T., et al. (2006)** *Serologic investigation of influenza A virus infection in cetaceans from the Western North Pacific and the Southern oceans*. Marine Mammal Science 22, 214.
- OIE (2004)** *Avian influenza*, In : Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals (mammals, birds and bees), Fifth edition, chapter 2.7.12. 1-23.
- OIE (2005)** *OIE expert's mission to assess the avian influenza situation of wildlife in Russia*.
- OIE (2006)** *Code sanitaire pour les animaux terrestres*, quinzième édition, chapitre 2.7.1.2. 321-329.
- Olsen, B., Munster, V.J., Wallensten, A., Waldenström, J., Osterhaus, A.D. & Fouchier, R.A. (2006)** *Global patterns of Influenza A virus in wild birds*. Science 312, 384-388.
- Osterhaus, A.D., Rimmelzwaan, G.F., Martina, B.E., Bestebroer, T.M. & Fouchier, R.A. (2000)** *Influenza B virus in seals*. Science 288, 1051-1053.
- Paltrinieri, S., Spagnolo, V., Giordano, A., Martin, A.M. & Luppi, A. (2007)** *Influenza virus type A serosurvey in cats*. Emerging Infectious Diseases 13, 662-664.
- Paniker, C.K. & Nair, C.M. (1970)** *Infection with A2 Hong Kong influenza virus in domestic cats*. Bulletin of the World Health Organization 43, 859-862.
- Pantin-Jackwood, M., Swayne, D. & Suarez, D.L. (2006)** *Pathogenicity of H5N1 avian influenza viruses in ducks (abstract)*. International Symposium on avian influenza, p.20.
- Pantin-Jackwood, M.J. & Swayne, D.E. (2007)** *Pathobiology of asian highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infections in ducks*. Avian Diseases 51, 250-259.
- Peiris, J.S., Guan, Y., Markwell, D., Ghose, P. & Webster, R.G. (2001)** *Cocirculation of avian H9N2 and contemporary « human » H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment?* Journal of Virology 75, 9679-9686.
- Peiris, M., Yuen, K.Y., Leung, C.W., Chan, K.H., Ip, P.L., Lai, R.W., et al. (1999)** *Human infection with influenza H9N2*. Lancet 354, 916-917.
- Peng, C., Ouyang, H., Gao, Q., Jiang, Y., Zhang, F., Li, J., et al. (2007)** *Building a « green » railway in China*. Science 316, 546-547.

- Perkins, L. & Swayne, D. (2001)** Pathobiology of A/Chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1) avian influenza virus in seven gallinaceous species. *Veterinary pathology* 38, 149-164.
- Perkins, L. & Swayne, D. (2002)** Pathogenicity of a Hong Kong origin H5N1 highly pathogenic avian influenza virus for emus, geese, ducks and pigeons. *Avian Diseases* 46, 53-63.
- Perkins, L. & Swayne, D. (2003a)** Varied pathogenicity of a Hong-Kong-origin H5N1 Avian Influenza virus in four passerine species and budgerigars. *Vet Pathol* 40, 14-24.
- Perkins, L. & Swayne, D. (2003b)** Comparative susceptibility of selected avian and mammalian species to Hong Kong-origin H5N1 high-pathogenicity avian influenza virus. *Avian diseases* 47, 956-967.
- Pham, N.D., Hoang, T.L., Nguyen, T.K.T., Nguyen, T.H., Le, T.Q.M., Le, H.P., et al. (2006)** Risk factors for human infection with avian influenza A H5N1, Vietnam, 2004. *Emerging Infectious Diseases* 12, 1841-1847.
- Pittman, M. (2007)** Legal aspects of vaccination of poultry against avian influenza in the European union. In: *Vaccination: a tool for the control of avian influenza*, Ed: OIE, Dev Biol (Basel), Basel, Karger. p 147.
- Promkuntod, N., Antarasena, C. & Prommuang, P. (2006)** Isolation of avian influenza virus A subtype H5N1 from internal contents (albumen and allantoic fluid) of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) eggs and oviduct during a natural outbreak. *Annals of the New York academy of sciences* 1081, 171-173.
- Qiao, C.L., Yu, K.Z., Jiang, Y.P., Jia, Y.Q., Tian, G.B., Liu, M., et al. (2003)** Protection of chickens against highly lethal H5N1 and H7N1 avian influenza viruses with a recombinant fowlpox virus co-expressing H5 hemagglutinin and N1 neuraminidase genes. *Avian Pathology* 32, 25-31.
- Rimmelzwaan, G.F., van Riel, D., Baars, M., Bestebroer, T.M., van Amerongen, G., Fouchier, R.A., et al. (2006)** Influenza A viruses (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *American journal of pathology* 168, 176-183.
- Roberton, S., Bell, D., Smith, G., Nicholls, J., Chan, K., Nguyen, D., et al. (2006)** Avian influenza H5N1 in viverrids: implications for wildlife health and conservation. *Proceedings of the Royal society* 273, 1729-1732.
- Rousset, J., Louboutin, K., Le Potier, V., Becven, C., de Boissesson, C., Bureau, E., et al. (2003)** Characterization of avian influenza viruses isolated from wild birds and sentinel ducks during the winter seasons 2000-2001 and 2001-2002 in France. *Affiche de présentation, Twelfth International Conference on Negative Strand Viruses*, June 14-19, Pisa (Italy).
- Saegerman, C., Meulemans, G., Van Reeth, K., Marlier, D., Yane, F., Voindevogel, H., et al. (2004)** Évaluation, contrôle et prévention du risque de transmission du virus influenza aviaire à l'homme. *Annales de Médecine Vétérinaire* 148, 65-77.
- Salzberg, S.L., Kingsford, C., Cattoli, G., Spiro, D.J., Janies, D.A., Mehrez Ali, M., et al. (2007)** Genome analysis linking recent European and African influenza (H5N1) viruses. *Emerging Infectious Diseases* 13, 713-718.
- Sawabe, K., Hoshino, K., Haruhiko, I., Sasaki, T., Hayashi, T., Tsuda, Y., et al. (2006)** Detection and isolation of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses from blow flies collected in the vicinity of an infected poultry farm in Kyoto, Japan, 2004. *American journal of tropical medicine and hygiene* 75, 327-332.
- Sawitri, E., Darminto, D., Weaver, J. & Bouma, A. (2007)** The vaccination programme in Indonesia. In: *Vaccination: a tool for the control of avian influenza*, Ed: OIE, Dev Biol (Basel), Basel, Karger. pp 149-156.
- Schmitz, A., Guillemoto, C., Pierre, I., Lamandé, J., Allée, C., Gomis, D., et al. (2007)** Vaccination préventive contre l'influenza aviaire des oiseaux captifs des zoos français. 7^e Journées de la Recherche Avicole, Tours, 28-29 mars, 334-338.
- Seck, B.M., Squarzoni, C. & Litamoi, J. (2007)** Experience in control of avian influenza in Africa. In: *Vaccination: a tool for the control of avian influenza*, Ed: OIE, Dev Biol (Basel), Basel, Karger. pp 45-52.
- Senne, D.A., Suarez, D.L., Pederson, J.P. & Panigraphy, B. (2003)** Molecular and biological characteristics of H5 and H7 avian influenza viruses in live birds markets of the northeastern United States. *Avian diseases* 47, 898-904.
- Sharp, G.B., Kawaoka, Y., Jones, D.J., Bean, W.J., Pryor, S.P., Hinshaw, V.S., et al. (1997)** Coinfection of wild ducks by influenza A viruses: distribution patterns and biological significance. *Journal of Virology* 71, 6128-6135.

- Shengqing, Y. & Shinya, K. (2002)** Isolation of myxoviruses from migratory waterfowls in San-in District, western Japan in winters of 1997-2000. *Journal of Veterinary Medical Science* 64, 1049-1052.
- Shortridge, K.F. & Stuart-Harris, C.H. (1982)** An influenza epicentre? *The Lancet* 2, 812-813.
- Shortridge, K.F., Zhou, N.N., Guan, Y., Gao, P., Ito, T., Kawaoka, Y., et al. (1998)** Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology* 252, 331-342.
- Sims, L. (2007a)** Lessons learned from Asian H5N1 outbreak control. *Avian Diseases* 51, 174-181.
- Sims, L.D. (2007b)** Experience in control of avian influenza in Asia. In: Vaccination: a tool for the control of avian influenza, Ed: OIE, Dev Biol (Basel), Basel, Karger. pp 39-43.
- Slomka, M.J., Coward, V.J., Banks, J., Londt, B.Z., Brown, I.H., Voermans, J., et al. (2007)** Identification of sensitive and specific avian influenza polymerase chain reaction methods through blind ring trials organized in the European Union. *Avian Diseases* 51, 227-234.
- Smith, G.J.D., Fan, J., Wang, J., Li, K.S., Qin, K., Zhang, J.X., et al. (2006)** Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China. *PNAS* 103, 16936-16941.
- Smith, K.C., Daly, J.M., Blunden, A.S. & Laurence, C.J. (2005)** Canine influenza virus. *Veterinary record* 157, 599.
- Songserm, T. (2006)** Domestic ducks and H5N1 Influenza epidemic, Thailand. *Emerging Infectious Diseases* 12, 575-581.
- Songserm, T., Amonsin, A., Jam-on, R., Sae-Heng, N., Meemak, N., Pariyothorn, N., et al. (2006a)** Avian influenza H5N1 in naturally infected domestic cat. *Emerging Infectious Diseases* 12, 681-683.
- Songserm, T., Amonsin, A., Jam-on, R., Sae-Heng, N., Pariyothorn, N., Payungporn, S., et al. (2006b)** Fatal avian influenza A H5N1 in a dog. *Emerging Infectious Diseases* 12, 1744-1747.
- Stallknecht, D.E. & Shane, M. (1988)** Host-range of avian influenza virus in free-living birds. *Veterinary Research Communication* 12, 125-141.
- Stallknecht, D.E., Kearney, M.T., Shane, M. & Zwank, P.J. (1990a)** Effects of pH, temperature and salinity on persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Diseases* 34, 412-418.
- Stallknecht, D.E., Shane, S.M., Kearney, M.T. & Zwank, P.J. (1990b)** Persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Diseases* 34, 406-411.
- Stallknecht, D.E., Senne, D.A., Zwank, P.J., Shane, S.M. & Kearney, M.T. (1991)** Avian paramyxoviruses from migrating and resident ducks in coastal Louisiana. *Journal of Wildlife Diseases* 27, 123-128.
- Stallknecht, D.E. (2006)** Wild birds and the epidemiology of avian influenza. Communication orale, Conférence FAO/OIE, Rome, 30-31 mai 2006.
- Starick, E., Werner, O., Schirrneier, H., Köllner, B., Riebe, R. & Mundt, E. (2006)** Establishment of a competitive ELISA (cELISA) system for the detection of influenza A virus nucleoprotein antibodies and its application to field sera from different species. *Journal of Veterinary Medicine Series B: Infectious Diseases and Veterinary Public Health* 53, 370-375.
- Steensels, M.S., Van Borm, S. & Van Den Berg, T. (2005)** Avian influenza: mini-review, European control measures and current situation in Asia. *Avian Virology and Immunology Veterinary and Agrochemical Institute (VAR)*, 104-120.
- Steensels, M.S., Van Borm, S., Boschmans, M. & Van Den Berg, T. (2007a)** Lethality and molecular characterization of an HPAI H5N1 virus isolated from eagles smuggled from Thailand into Europe. *Avian Diseases* 51, 325-331.
- Steensels, M.S., Bublot, M., Van Borm, S., Devriese, J., Lambrecht, B., Legros, F.X., et al. (2007b)** Prime-boost with fowlpox vector and inactivated AI vaccine is highly immunogenic in Pekin ducks challenged with Asian H5N1 HP. Affiche de présentation, Conférence FAO/OIE/IZVS, Vérone, 20-22 mars 2007.
- Sturm-Ramirez, K., Ellis, T.M., Bousfield, B., Bissett, L.A., Dyrting, K., Rehg, J.E., et al. (2004)** Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *Journal of Virology* 78, 4892-4901.

Sturm-Ramirez, K., Hulse-Post, D.J., Govorkova, E.A., Humberd, J., Seiler, P., Puthavathana, P., et al. (2005) Are ducks contributing to the endemicity of highly pathogenic H5N1 viruses in Asia? *Journal of virology* 79, 11269-11279.

Süss, J., Schafer, J., Sinnecker, H. & Webster, R.G. (1994) Influenza virus subtypes in aquatic birds of eastern Germany. *Archives of Virology* 135, 101-114.

Swayne, D.E. & Halvorson, D.A. (2003) *Influenza*. In: Diseases of poultry, 11th ed., Iowa State University Press, Ames, IA. pp 135-160.

Swayne, D.E. & Beck, J.R. (2004) Heat inactivation of avian influenza and Newcastle disease viruses in egg products. *Avian Pathology* 33, 512 - 518.

Swayne, D.E. (2006) Microassay for measuring thermal inactivation of H5N1 high pathogenicity avian influenza virus in naturally infected chicken meat. *International Journal of Food Microbiology* 108, 268-271.

Swayne, D.E. & Pantin-Jackwood, M. (2006) Pathogenicity of avian influenza viruses in poultry. *Development in Biologicals* 124, 61-67.

Swayne, D.E. (2007) Understanding the complex pathobiology of high pathogenicity avian influenza viruses in birds. *Avian Diseases* 51, 242-249.

Tanimura, N., Tsukamoto, K., Okamatsu, M., Mase, M., Imada, T., Nakamura, K., et al. (2006) Pathology of fatal highly pathogenic H5N1 avian influenza virus infection in large-billed crows (*Corvus macrorhynchos*) during the 2004 outbreak in Japan. *Veterinary pathology* 43, 500-509.

Thanawongnuwech, R. (2005) Probable tiger to tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerging Infectious Diseases* 11, 699-701.

Thiry, E., Zicola, A., Addie, D., Egberink, H., Hartmann, K., Lutz, H., et al. (2007) Highly pathogenic avian influenza virus in cats and other carnivores. *Veterinary Microbiology* 122, 25-31.

Thomas, C. & Swayne, D. (2007) Thermal inactivation of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus in naturally infected chicken meat. *Journal of Food Protection* 70, 674-680.

Tienson, T., Chaitaweesub, P., Songserm, T., Chaisingh, A., Hoonsuwan, W., Buranathai, C., et al. (2005) Highly pathogenic avian influenza H5N1, Thailand, 2004. *Emerging Infectious Diseases* 11, 1664 - 1672.

Tiwari, A., Patnayak, P., Chander, Y., Parsad, M. & Goyal, S.M. (2006) Survival of two avian respiratory viruses on porous and nonporous surfaces. *Avian Diseases* 50, 284-287.

To, T.L., Bui, Q.A., Dau, N.H., Hoang, V.N., Van, D.K., Taylor, N., et al. (2007) Control of avian influenza: a vaccination approach in Vietnam. In: *Vaccination: a tool for the control of avian influenza*, Ed: OIE, Dev Biol (Basel), Basel, Karger. pp 157-158.

Toma, B., Bénét, J.J., Dufour, B., Eloit, M., Moutou, F. & Sanaa, M. (1991) *Glossaire d'épidémiologie animale*, 1^{er} edn., Editions du Point Vétérinaire. p 365.

Tracey, P.J., Woods, R., Roshier, D., West, P. & Saunders, G. (2004) The role of wild birds in the transmission of avian influenza for Australia: an ecological perspective. *Emu* 104, 109-124.

Tumpey, T.M., Suarez, D.L., Perkins, L., Senne, D., Lee, J.G., Lee, Y.J., et al. (2002) Characterization of a highly pathogenic H5N1 avian influenza A virus isolated from duck meat. *Journal of Virology* 76, 6344-6355.

Vahlenkamp, T.W. & Harder, T.C. (2006) Influenza virus infections in mammals. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 119, 123-131.

van Borm, S., Thomas, I., Hanquet, G., Lambrecht, B., Boschmans, M., Dupont, G., et al. (2005) Highly pathogenic H5N1 influenza virus in smuggled Thai eagles, Belgium. *Emerging Infectious Diseases* 11, 702-705.

van Den Berg, T. (2006) Épidémiosurveillance de la grippe aviaire chez les oiseaux. Diagnostic et surveillance des maladies infectieuses, 22^e Séminaire de l'Institut scientifique de Santé Publique, 23 novembre 2006, 31 - 34.

van Gils, J.A., Munster, V.J., Radersma, R., Liefhebber, D., Fouchier, R.A. & Klaassen, M. (2007) Hampered foraging and migratory performance in swans infected with low-pathogenic avian influenza A virus. *Plos ONE* 1, www.plosone.org.

- van Reeth, K. (2006)** *Avian influenza in swine: a threat for the human population?* Verh K Acad Geneeskd Belg 68, 81-101.
- van Reeth, K., de Vleeschauwer, A., Kyriakis, C. & Pensaert, M. (2006)** *Influenza in birds, pigs and humans: old theories versus current viewpoints.* Proceedings of the 19th IPVS Congress, Copenhagen, Denmark, 26-35.
- van Riel, D., Munster, V.J., de Wit, E., Rimmelzwaan, G.F., Fouchier, R.A., Osterhaus, A.D., et al. (2006)** *H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract.* Science 312, 399.
- Veits, J., Wiesner, D., Fuchs, W., Hoffmann, B., Granzow, H., Starick, E., et al. (2006)** *Newcastle disease virus expressing H5 hemagglutinin gene protects chickens against Newcastle disease and avian influenza.* PNAS 103, 81-97.
- Walker, L.T., Cranfield, M.R. & Arnold, I.D. (1985)** *Evidence of exposure of captive waterfowl to avian influenza virus and duck adenovirus.* Zoo Animal Medicine 16, 109 -112.
- Wallace, R.G., Ho Dac, H.M., Lathrop, R.H. & Fitch, W.M. (2007)** *A statistical phylogeography of influenza A H5N1.* PNAS 104, 4473-4478.
- Wallensten, A., Munster, V.J., Fouchier, R.A. & Olsen, B. (2004)** *Avian influenza A virus in ducks migrating through Sweden.* International Congress Series 1263, 771-772.
- Wallensten, A. (2006)** *Influenza A virus in wild birds.* Medical Dissertation n°955, Faculty of Health Sciences, Linköping and Kalmar, Sweden.
- Wan, H.Q. & Perez, D. (2006)** *Quail carry sialic acid receptors compatible with binding of avian and human influenza viruses.* Virology 346, 278-286.
- Webby, R.J. & Webster, R.G. (2001)** *Emergence of influenza A viruses.* Philosophical transactions of the royal society of London series B biological sciences 356, 1817-1828.
- Webby, R.J. (2006)** *Swine influenza in the United states and its emergence as a zoonotic pathogen.* Proceedings of the american association of swine veterinarians, 375-378.
- Weber, S., Harder, T., Starick, E., Beer, M., Werner, O., Hoffmann, B., et al. (2007)** *Molecular analysis of highly pathogenic avian influenza virus of subtype H5N1 isolated from wild birds and mammals in northern Germany.* Journal of General Virology 88, 554 - 558.
- Webster, R.G., Yahno, M., Hinshaw, V.S., Bean, W.J. & Gopal Murti, K. (1978)** *Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks.* Virology 84, 268-278.
- Webster, R.G., Bean, W.J., Gorman, O.T., Chambers, T.M. & Kawaoka, Y. (1992)** *Evolution and ecology of influenza A viruses.* Microbiological reviews 56, 152-179.
- Webster, R.G. (1998)** *Influenza: an emerging disease.* Emerging Infectious Diseases 4, 436-441.
- Webster, R.G. (2004)** *Wet markets - a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza?* The Lancet 363, 234-236.
- Webster, R.G. (2006)** *The evolution of the virus in wild birds.* Communication orale, Conférence FAO/OIE, Rome 30-31 mai 2006.
- Webster, R.G., Peiris, M., Chen, H. & Guan, Y. (2006)** *H5N1 poultry outbreaks and enzootic influenza.* Emerging Infectious Diseases 12, 3-8.
- Weijitens, M.J.B.M., Maurice, H., Van Langen, H. & Koch, G. (2007)** *Needs assessment for the use of vaccination.* In: Vaccination: a tool for the control of avian influenza, Ed: OIE, Dev Biol (Basel), Basel, Karger. p 85.
- WHO (2006)** *Review of latest evidence on potential transmission of avian influenza (H5N1) through water and sewage and ways to reduce the risks to human health.* Water, Sanitation and Health; Public Health and Environment, 1 - 36.
- WHO.OIE.FAO. (2007)** *H5N1 Evolution working group, Toward a unified nomenclature system for highly pathogenic H5N1 avian influenza virus.* In: 6th meeting on options for the control of influenza, Toronto, Canada.

Winker, K., Mc Cracken, K.G., Gibson, D.D., Pruett, C.L., Meier, R., Huettmann, F., et al. (2007) *Movements of birds and avian influenza from Asia into Alaska.* Emerging Infectious Diseases 13, 547-552.

Yingst, S.L., Saad, M.D.& Felt, S.A. (2006) *Qinghai-like H5N1 from domestic cats, Northern Iraq.* Emerging Infectious Diseases 12, 1295-1297.

Yu, H., Zhang, G.H., Hua, R.H., Zhang, Q., Liu, T.Q., Liao, M., et al. (2007a) *Isolation and genetic analysis of human origin H1N1 and H3N2 influenza viruses from pigs in China.* Biochemical and Biophysical Research Communication 356, 91-96.

Yu, Z., Song, Y., Zhou, H., Xu, X., Hu, Q., Wu, H., et al. (2007b) *Avian influenza (H5N1) virus in waterfowl and chickens, central China.* Emerging Infectious Diseases 13, 772-775.

Zhang, G., Shoham, D., Gilichinsky, D., Davydov, S., Castello, J.D.& Rogers, S.O. (2006) *Evidence of Influenza A virus RNA in Siberian lake ice.* Journal of Virology 80, 12229-12235.

Création et mise en page : Parimage
Impression : Bialec, Nancy (France)
3 000 exemplaires

Photos de couverture : Christophe Lepetit, Christiane Laurent-Montpetit, François Moutou

27-31, avenue du Général Leclerc
94701 MAISONS-ALFORT Cedex
www.afssa.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE