



**HAL**  
open science

# Avantages et limites de la vaccination dans la lutte contre les virus influenza H5 hautement pathogènes chez les volailles

Hugo Monier

## ► To cite this version:

Hugo Monier. Avantages et limites de la vaccination dans la lutte contre les virus influenza H5 hautement pathogènes chez les volailles. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04143439

**HAL Id: dumas-04143439**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04143439v1>**

Submitted on 27 Jun 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# AVANTAGES ET LIMITES DE LA VACCINATION DANS LA LUTTE CONTRE LES VIRUS INFLUENZA H5 HAUTEMENT PATHOGENES CHEZ LES VOLAILLES

---

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**MONIER Hugo**

**Directeur de thèse : M. Romain VOLMER**

---

## JURY

PRESIDENT :

**M. Stéphane BERTAGNOLI**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :

**M. Romain VOLMER**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Mme Christelle CAMUS**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation  
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

**Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire**

**Directeur : Professeur Pierre SANS**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

**PROFESSEURS 2<sup>ème</sup> CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

## **MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*  
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*  
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

## **MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE**

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*  
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*  
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*  
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*  
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*  
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*  
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*  
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*  
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*  
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **GAIDE Nicolas**, *Anatomie Pathologique*

## **INGENIEURS DE RECHERCHE**

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*  
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*  
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*  
Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*  
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*  
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*  
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*  
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*  
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*  
M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*  
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*  
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*  
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*  
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*  
Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

# Remerciements

**A Monsieur le Professeur Stéphane Bertagnoli,**

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse Virologie et maladies infectieuses

Qui nous a fait l'honneur de présider le jury de thèse.

*Hommage respectueux*

**A Madame la Professeure Christelle Camus,**

Professeure de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse Biologie moléculaire

Qui m'a fait l'honneur d'accepter l'assessorat de ma thèse

*Sincères remerciements*

**A Monsieur le Professeur Romain Volmer,**

Maitre de conférence de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse Microbiologie et infectiologie

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse, que je remercie pour son accompagnement attentif qui a permis de mener à bien ce projet.

*Sincères remerciements*



# Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des annexes</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>10</b>
<b>Partie 1 - Le virus influenza : caractéristiques et enjeux</b> .....	<b>12</b>
<b>1. Généralités sur les virus influenza</b> .....	<b>12</b>
<b>2. Écologie des virus influenza aviaire</b> .....	<b>13</b>
<b>3. L'évolution antigénique des virus influenza</b> .....	<b>14</b>
<b>4. Pathogénicité chez les volailles</b> .....	<b>15</b>
<b>5. Épidémiologie dans les élevages de volailles</b> .....	<b>16</b>
<b>6. Classification des virus H5 hautement pathogènes de la lignée Guangdong</b> .....	<b>17</b>
<b>7. Réglementation</b> .....	<b>18</b>
<b>Partie 2 - Les vaccins dans la lutte contre les virus influenza aviaires</b> .....	<b>20</b>
<b>1. Les différents types de vaccins existants</b> .....	<b>20</b>
1.1. Les vaccins inactivés.....	20
1.2. Les vaccins recombinants issus de méthodes de génétique inverse.....	20
1.3. Les vaccins recombinants vectorisés.....	21
1.4. Les vaccins issus du Baculovirus Expression System .....	22
<b>2. Les corrélats de protection</b> .....	<b>22</b>
2.1. L'inhibition de l'hémagglutination.....	23
2.2. La détection d'anticorps par un test ELISA.....	23
2.3. La réponse immunitaire cellulaire.....	24
<b>3. La stratégie DIVA</b> .....	<b>24</b>
<b>4. Les attentes pour un vaccin face à un virus hautement pathogène</b> .....	<b>26</b>
<b>Partie 3 - Les principaux vaccins commerciaux : efficacité théorique et clinique</b> .....	<b>28</b>
<b>1. Les vaccins inactivés</b> .....	<b>28</b>
1.1. Vaccin Nobilis H5N2, MSD .....	28
1.2. Vaccin Vaksiflu N2 (H5N2), Vaksindo .....	33
1.3. CEVAC Flu Kem, CEVA.....	36
1.4. Optimmune AIV, CEVA Biomune .....	38
1.5. Medivac AI H5N1, Medion.....	41
<b>2. Les vaccins recombinants issus de méthodes de génétique inverse</b> .....	<b>43</b>
2.1. Poulvac FluFend H5N3 RG, Zoetis.....	43
2.2. ME Fluvac One, MEVAC .....	45
2.3. ME Fluvac H5 bivalent, MEVAC .....	48
2.4. Les vaccins recombinants Harbin Re, Harbin Veterinary Research Institute .....	50



2.4.1.	Le vaccin Harbin Re-1 .....	51
2.4.2.	Le vaccin Harbin Re-5 .....	52
2.4.3.	Le vaccin Harbin Re-6 .....	54
2.4.4.	Le vaccin Harbin Re-8 .....	56
2.4.5.	Le vaccin Harbin Re-11 et Re-12 .....	57
<b>3.</b>	<b>Les vaccins recombinants vectorisés .....</b>	<b>60</b>
3.1.	HVT-H5, MSD.....	60
3.2.	Vectormune, CEVA-Biomune .....	62
3.3.	Volvac B.E.S.T, Boehringer Ingelheim.....	64
<b><i>Partie 4 - Conséquences de la vaccination sur l'épidémiologie et l'évolution du virus</i></b>		
<b>.....</b>		<b>67</b>
1.	Les grandes campagnes de vaccination dans le monde .....	67
2.	Conséquence de la vaccination sur l'évolution des virus influenza aviaire .....	69
<b><i>Discussion.....</i></b>		<b>71</b>
<b><i>Conclusion.....</i></b>		<b>73</b>
<b><i>Bibliographie .....</i></b>		<b>74</b>
<b><i>Annexes .....</i></b>		<b>82</b>

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Nobilis H5N2 face à différentes souches virales .....	30
Tableau 2 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Vaksiflu N2 face à différentes souches virales .....	34
Tableau 3 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin CEVAC Flu Kem face à différentes souches virales .....	37
Tableau 4 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Optimune AIV face à différentes souches virales.....	39
Tableau 5 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Medivac AI H5N1 face à différentes souches virales .....	42
Tableau 6 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Poulvac Flufend H5N3 RG face à différentes souches virales.....	44
Tableau 7 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin ME Fluvac One face à différentes souches virales.....	47
Tableau 8 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin ME Fluvac H5 bivalent face à différentes souches virales .....	49
Tableau 9 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Harbin Re-5 face à différentes souches virales .....	53
Tableau 10 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Re-6 face à différentes souches virales.....	55
Tableau 11 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Harbin Re-8 face à différentes souches virales .....	56
Tableau 12 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Harbin Re-11 face à différentes souches virales.....	57
Tableau 13 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Harbin Re-12 face à différentes souches virales.....	58
Tableau 14 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin HVT-H5 face à différentes souches virales.....	61
Tableau 15 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Vectormune face à différentes souches virales .....	63
Tableau 16 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Volvac B.E.S.T face à différentes souches virales .....	65

# Liste des annexes

Annexe 1 : arbre phylogénétique de la lignée issus de la souche  
A/goose/Guangdong/1/1996 (World Health Organization/World Organisation for Animal  
Health/Food and Agriculture Organization (WHO/OIE/FAO) H5N1 Evolution Working Group  
2014) .....82

# Introduction

Les virus influenza représentent un enjeu majeur en termes de santé publique mais aussi pour les conséquences économiques qu'ils engendrent sur les filières d'élevages.

Historiquement les virus influenza sont à l'origine de pandémies aux conséquences dramatiques chez l'Homme. Parmi elles, la grippe espagnole causée par un virus H1N1 entre 1918 et 1919, qui a provoqué la mort de 50 millions de personnes. Par la suite, en 1957, la pandémie de H2N2 qualifiée de grippe asiatique provoque 1,5 millions de morts. Puis, en 1968 c'est à Hong Kong qu'émerge un virus H3N2 à l'origine d'un million de décès (Monto, Webster 2013). La première transmission démontrée d'un virus influenza aviaire (H7N7) d'un oiseau à l'Homme remonte à 1996 au Royaume-Uni. Par la suite, on recense 2644 cas entre 1996 et 2019 liés à 11 sous-types différents, les deux sous-types les plus notables étant le sous type H5N1 à l'origine de 881 cas en 1997 et de 462 décès, et le sous type H7N9 à l'origine de 1568 cas et 616 décès (Philippon et al. 2020). Ces différents évènements mettent en évidence un risque zoonotique majeur des virus influenza aviaires et le danger de l'émergence d'un virus capable d'engendrer une pandémie mondiale. La nécessité de contrôler la circulation des virus influenza dans les populations de volailles d'élevage est devenue une évidence en matière de santé publique. Ce constat a motivé la mise en place de mesures de biosécurité stricte non sans conséquences sur la filière d'élevage de volailles.

L'impact économique des virus influenza dans les élevages est majeur et se fait par deux biais : d'un côté, les pertes directes liées à l'application des mesures de biosécurité imposées par les autorités sanitaires comme l'abattage des élevages infectés mais aussi les protocoles de nettoyage et de désinfection, les quarantaines et la surveillance ; d'un autre côté, les coûts indirects que sont les restrictions sur les marchés internationaux en cas d'épidémies mais aussi l'impact sur les achats des consommateurs qui sont influencés par l'opinion publique vis-à-vis du virus (Gashaw 2020).

Les problèmes sanitaires et économiques engendrées par la circulation des virus influenza aviaire ont poussé certains pays à mettre en place des campagnes de vaccination pour contrôler la propagation du virus. L'objectif étant de réduire la prévalence et de limiter les conséquences cliniques de la présence du virus dans les élevages. La vaccination a alors pour objectif de réduire les pertes économiques des éleveurs tout en évitant que le virus prolifère et donc diminuer le risque de transmission à l'Homme.

Face à la multiplication des épizooties dans les élevages européens, la France et l'Union Européenne ont mandaté deux laboratoires pour la réalisation d'essais vaccinaux dans deux élevages du Sud-Ouest de la France. Les résultats de ces études n'ont pas, à ce jour, été publiés. Ces expériences ont pour objectif de tester des vaccins candidats à l'homologation d'une stratégie vaccinale européenne dans la lutte contre les virus influenza (Struna 2022).

L'objectif de ce travail de thèse bibliographique est de décrire l'efficacité des vaccins commerciaux ciblant les virus influenza aviaire H5 dans les élevages de volailles et d'identifier les caractéristiques importantes permettant obtenir un vaccin adapté à la lutte contre ces virus. Pour cela, nous avons étudié les résultats d'études mesurant l'efficacité de différents vaccins face à des souches virales variées. Les paramètres utilisés pour évaluer l'efficacité sont l'inhibition de l'hémagglutination, la mortalité des individus infectés et l'impact de la vaccination sur l'excrétion virale. Ces observations nous permettront d'identifier les meilleures stratégies vaccinales utilisées ces dernières décennies et d'en tirer les meilleurs enseignements pour établir les attentes à avoir dans le développement de futurs vaccins.

# Partie 1 - Le virus influenza : caractéristiques et enjeux

## 1. Généralités sur les virus influenza

Les virus influenza appartiennent à la famille des Orthomyxovirus. Elle est composée de 5 genres (influenza A, B, C, Thogotovirus et Isavirus). Seuls les virus influenza A seront traités dans cette étude car ce sont les seuls ayant été isolés chez les oiseaux. On les retrouve chez de nombreuses autres espèces. Parmi les mammifères chez lesquels on a isolé un virus influenza A, on retrouve l'Homme, le porc, le chien, le chat, le furet, le cheval, la chauve-souris, et même chez des mammifères marins comme le phoque et la baleine. Différents cas de transmission entre espèces sont décrits, du canard au poulet ou au porc par exemple. Des cas de transmission de l'animal à l'Homme sont également décrits. Dans la plupart des cas, lors du passage d'une espèce à l'autre, le virus doit passer par plusieurs étapes d'évolution génétique avant de pouvoir se transmettre au sein de la nouvelle espèce. Ce n'est qu'après cela que le virus peut devenir enzootique ou endémique au sein d'une nouvelle espèce animale (Long et al. 2019).

Le genre influenza A est divisé en de nombreux sous-types déterminés par les propriétés antigéniques de leurs protéines d'enveloppe, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). On compte 16 hémagglutinines (H1-H16) et 9 neuraminidases (N1-N9) différentes. La plupart des associations possibles ont été observées naturellement chez des oiseaux (Lupiani, Reddy 2009). De nouveaux autres sous-types H17-18 et N10-11 ont été isolés sur des chauves-souris. Les virus influenza A sont des virus à ARN, leur génome est composé de 8 segments codant pour 10 à 12 protéines virales selon les souches (Sonnberg 2013).

## 2. Écologie des virus influenza aviaire

La transmission du virus se fait par voie orale et oro-fécale, bien que les facteurs impliqués dans le passage du virus d'un oiseau à un autre soient très complexes. Elle dépend de la souche virale, de l'espèce d'oiseau et de nombreux facteurs environnementaux comme la température, l'humidité ou encore la nature du substrat qui vont moduler la survie du virus avant la rencontre d'un nouvel hôte (Alexander 2007) (Pantin-Jackwood, Swayne 2009).

Les principaux réservoirs des virus influenza A sont les oiseaux sauvages, on retrouve chez ces espèces la grande majorité des sous-types (H1 à H16 et N1 à N9). Parmi eux, les oiseaux aquatiques comme les *Ansériformes* (canards, oies, cygnes...) et les *Charadriiformes* (oiseaux côtiers) qui portent en général le virus de manière asymptomatique (Wille, Holmes 2020). Une étude des prélèvements réalisés dans le Sud de la Suède entre 2002 et 2010 a montré une saisonnalité de la prévalence du virus chez les canards colvert (*Anas platyrhynchos*). Deux pics de prévalence, en août (25%) et en octobre-novembre (20%), coïncident avec deux grosses périodes d'afflux d'oiseaux migratoires dans la région (Latorre-Margalef et al. 2014).

Le passage du virus dans d'autres espèces peut se faire directement à partir des oiseaux sauvages à la nouvelle espèce cible ou passer par un hôte intermédiaire. Par exemple, chez l'Homme, les virus influenza ayant circulé ces dernières années sont des sous types H1, H2 et H3. Ces trois sous-types ont également été isolés chez le porc. Des transmissions des sous-types H5, H6, H7, H9 et H10 du poulet à l'Homme ont été rapportées sans que ces virus puissent être transmis de l'Homme à l'Homme (Long et al. 2019). Cependant, ces différentes transmissions à l'Homme témoignent d'un pouvoir zoonotiques important de ces virus. La surveillance de l'évolution de ces virus est donc un enjeu très important en termes de santé mondiale.

### 3. L'évolution antigénique des virus influenza

Les protéines d'enveloppe, l'hémagglutinine et la neuraminidase, sont responsables des propriétés antigéniques des virus influenza. Ce sont elles qui sont exposées aux cellules immunitaires de l'hôte et qui sont responsables des interactions à l'origine de l'entrée du virus dans la cellule cible. L'hémagglutinine est déterminante dans le bon déroulement du cycle viral. L'une des étapes indispensables de ce cycle est le clivage de l'hémagglutinine par des protéases spécifiques. La protéase impliquée dépend de la séquence au site de clivage et va déterminer les espèces et les cellules impliquées. En effet, le virus ne pourra infecter que les cellules présentes dans le tissu dans lequel la protéase est exprimée. Les variations dans les protéines vont donc être à l'origine de variations antigéniques mais aussi parfois de spectre d'hôte (Nypaver, Dehlinger, Carter 2021).

Les deux principaux mécanismes de variation antigénique sont la dérive antigénique et les sauts antigéniques. La dérive antigénique est caractérisée par de petits changements génétiques par des mutations provoquant avec le temps des variations dans les protéines d'enveloppe et donc une variation antigénique. Le saut antigénique (ou cassure antigénique), quant à lui, est un changement majeur et soudain dans le code génétique d'un virus donnant naissance à un nouveau virus pouvant donner lieu à une pandémie. Ces sauts surviennent lors du réassortiment génétique de deux souches virales qui vont échanger une partie de leur matériel génétique. Les variations dans les protéines d'enveloppes sont à l'origine de changements de spectre d'hôte (CDC 2021). Le principal facteur jouant sur l'évolution des virus influenza est la pression de sélection appliquée par l'environnement (Chen, Deng 2009). La réponse immunitaire des individus infectés représente une pression de sélection pour la transmission du virus. L'utilisation de vaccin pourrait également être à l'origine d'une pression de sélection immunitaire accrue.



## 4. Pathogénicité chez les volailles

Il existe deux pathotypes pour les virus du genre influenza A aviaires. Les virus faiblement pathogènes (FP) qui sont le plus souvent asymptomatiques ou qui provoquent des signes cliniques bénins cantonnés aux appareils respiratoire et digestif. Les virus hautement pathogènes (HP) ont une distribution systémique avec une atteinte de nombreux organes associée à une létalité importante pouvant atteindre les 100 %. Les virus des sous-types H5 et H7 sont les seuls susceptibles d'acquérir un phénotype hautement pathogène. Cependant l'apparition du pathotype hautement pathogène n'est pas systématique au sein de ces deux sous-types (Kim et al. 2016). Les signes observés dans les cas d'infection par un virus FP chez les gallinacés sont caractérisés par une létalité inférieure à 5 %. On observe des signes respiratoires modérés comme de la toux, des éternuements, des râles et des écoulements nasaux et oculaires. Des diarrhées, une perte de poids et une diminution de la production d'œufs sont également rapportés. Chez les oiseaux non gallinacés les réactions sont variées. Dans le cas des oiseaux aquatiques sauvages, les infections sont généralement asymptomatiques. Les oies et les canards d'élevages présentent des signes allant de l'atteinte asymptomatique à des troubles respiratoires comme des sinusites et des atteintes pulmonaires. Pour ce qui est des virus HP, les gallinacés présentent en général des signes cliniques sévères et d'apparition brutale avec une mortalité importante et rapide. Le virus provoque des nécroses, des œdèmes et des hémorragies sur de nombreux organes viscéraux ainsi que sur les systèmes cardiovasculaires et neurologiques. Les symptômes observés sont généralement des plumes ébouriffées, un gonflement de la crête, des caroncules, de la zone périorbitaire, du cou et des pattes. On observe également des hémorragies sous-cutanées. Il arrive que la mort survienne avant l'apparition de symptômes. Parmi les espèces non gallinacées, on recense de plus en plus de cas d'infection par des virus hautement pathogènes chez les oiseaux sauvages. Les cas observés, comme celui de la lignée Eurasienn-Africaine de virus H5N1 HP, ont montré le développement de signes cliniques importants associés à un fort taux de mortalité chez les oiseaux sauvages aquatiques comme terrestres. Pour ce qui est des canards d'élevage, la majorité des virus HP ne provoque pas ou peu de signes cliniques lors d'épreuves expérimentales. Cependant, depuis 2002, les études

portant sur la lignée Eurasiennne-Africaine de virus H5N1 HP (clade Gs/Gd) montrent une répartition systématique du virus associée à de graves signes cliniques et une létalité accrue (Pantin-Jackwood, Swayne 2009).

## 5. Épidémiologie dans les élevages de volailles

La variabilité des virus influenza en termes de pathogénicité impacte grandement la propagation de ces virus. Le profil épidémiologique ne sera pas le même selon si le virus est faiblement pathogène ou hautement pathogène.

Dans le cas des virus faiblement pathogènes, le virus circule généralement à bas bruit. En effet, la première introduction est généralement due à la présence d'oiseaux sauvages (le plus souvent des oiseaux aquatiques moins sensibles au virus) porteurs du virus qui entrent en contact avec les volailles de l'élevage et leur transmettent le virus. L'Homme peut également être responsable de l'introduction du virus dans l'élevage en apportant du matériel souillé par des fèces contaminés. Une fois que le virus est présent dans l'élevage, il ne provoque pas ou peu de signes cliniques et va donc se propager progressivement parmi les individus. Différents facteurs peuvent influencer la prévalence du virus dans le temps et l'espace, parmi eux, on peut noter le mode d'élevage. Ainsi les animaux élevés en plein air sont plus à risque d'être exposés à la faune sauvage. La densité des individus au sein de l'élevage et le respect des mesures de biosécurité par le personnel sont également des facteurs de risque importants. Enfin, la saisonnalité est importante dans la dynamique du virus, elle est synchronisée avec les flux migratoires des oiseaux sauvages réservoirs (Alexander 2007).

Pour les virus hautement pathogènes, les signes cliniques étant très sévères, la détection des individus infectés est plus aisée. Le virus contamine alors en théorie moins d'individus que dans le cas des virus faiblement pathogènes. Cependant, la mortalité observée chez les populations est bien plus importante. La faible pathogénicité chez les oiseaux sauvages aquatiques fait d'eux le réservoir idéal pour ces virus qui peuvent être propagés par ces individus. Cependant, il est important de

noter que la majorité des cas d'acquisition du phénotype hautement pathogène se fait par une mutation qui a lieu lors du passage de l'espèce réservoir à une autre espèce, ici l'individu d'élevage de gallinacés. Les virus hautement pathogènes ne se développent pas de manière pérenne dans les élevages, ils provoquent des épizooties sporadiques au cours desquelles la population est décimée par le virus ou éliminée par des mesures de biosécurité (Webster et al. 2006). Des données récentes suggèrent que le profil épidémiologique de ces virus a évolué. En Europe du Nord, les virus hautement pathogènes ont été détectés de manière permanente chez les oiseaux sauvages entre l'automne 2020 et la fin de l'été 2021 témoignant d'un potentiel enzootique nouvellement acquis. Cette nouvelle tendance associée aux récentes détections de virus aviaires chez des mammifères renforcent le potentiel zoonotique de ces virus qui nécessitent plus que jamais une surveillance importante (Pohlmann et al. 2022).

## 6. Classification des virus H5 hautement pathogènes de la lignée Guangdong

Les virus influenza H5 issus de la souche H5N1 A/goose/Guangdong/1/1996 (GsGd) sont regroupés en clades basés sur la distance nucléotidique moyenne de leur hémagglutinine. L'arbre phylogénétique de cette lignée est détaillé dans l'annexe 1 (Annexe 1). Cette distance est mesurée par un algorithme en libre accès approuvé par l'organisation mondiale de la santé animale. Le clade 1 regroupe les virus endémiques du détroit du Mékong depuis 2003. L'évolution des souches circulantes dans cette région a mené à l'apparition des clades 1.1.1 et 1.1.2. Le clade 2.1 est apparu avec la propagation du virus en Indonésie et avec le temps ce clade a donné lieu à la formation du clade 2.1.3.2a. Entre 2005 et 2006, le clade 2.2 s'est propagé sur plusieurs continents et dans de nombreux pays d'Asie, d'Europe, du Moyen-Orient et d'Afrique de l'Ouest. En Égypte, c'est le clade 2.2.1.1 qui prend le dessus en 2011, donnant lieu au clade 2.2.1.1a. Le clade 2.2.2 quant à lui s'est répandu dans la région du Bangladesh, l'évolution de ce clade a subi plusieurs étapes menant au clade 2.2.2.1. Le clade 2.3.2.1 circulant en Asie du Sud-Est, au cours de

ses évolutions, produits trois nouveaux clades, le clade 2.3.2.1a présent majoritairement au Vietnam depuis le début de l'année 2009 mais également au Bangladesh, le clade 2.3.2.1b qui n'a été identifié qu'en Chine, à Hong Kong et au Vietnam et le clade 2.3.2.1c qui se propage dans de nombreux pays dans l'Est de l'Asie principalement en Chine, en Mongolie, au Japon et en Corée. Le clade 2.3.2.1c a également été isolé en Europe de l'Est, en Afrique de l'Ouest et au Népal. Entre 2014 et 2015, le clade 2.3.4.4a a été identifié dans l'Est de l'Asie avant de se répandre dans le monde entier. Par la suite en 2016-2017 et jusqu'à aujourd'hui, c'est le clade 2.3.4.4b qui s'est propagé dans une grande partie du monde dont plusieurs pays d'Asie, d'Afrique, d'Europe et du Moyen-Orient (World Health Organization/World Organisation for Animal Health/Food and Agriculture Organization (WHO/OIE/FAO) H5N1 Evolution Working Group 2014) (Lee, Criado, Swayne 2021).

## 7. Réglementation

La réglementation de la vaccination contre les virus influenza aviaire est variable selon les pays. Les conséquences économiques de ces virus sur les filières d'élevage, les pertes occasionnées par les virus hautement pathogènes sont très importantes. Entre janvier 2013 et février 2019 on dénombre la mort de 128 millions d'oiseaux d'élevage dans le monde (Guyonnet, Peters 2020). De plus, le risque zoonotique lié à ce virus en fait une question de première importance en termes de santé humaine. La mise en place d'un plan de vaccination se doit d'être viable économiquement. Cependant, il ne doit pas masquer la propagation du virus mais limiter la transmission au sein des élevages.

Au niveau mondial, l'organisation mondiale de la santé animale autorise la vaccination, les pays conservent le choix des sous-populations et des espèces à vacciner. Le recours à la vaccination ne remet pas en question le statut indemne du pays ou de l'élevage. Cependant, les échanges commerciaux peuvent être impactés par l'utilisation de vaccin. En effet, il est capital, si les pays veulent conserver la capacité d'exporter leurs volailles vers des pays où la vaccination n'est pas

appliquée, de différencier les individus vaccinés des individus infectés. Les enjeux et les stratégies existantes pour garantir la fiabilité des résultats des tests diagnostiques seront développés dans une partie ultérieure. D'après la plateforme de suivi des mesures sanitaires mondiales WAHIS (World Animal Health Information System), les pays ayant un programme officiel de vaccination contre les virus influenza aviaires aujourd'hui sont le Mexique, l'Égypte, le Pakistan, le Kazakhstan, la Russie, la Chine et Hong-Kong (*WAHIS*).

En ce qui concerne l'Union européenne, la mise en place d'un plan de vaccination est à l'étude. Des protocoles expérimentaux sont en cours dans différents pays dont la France dans le but de prouver la faisabilité de la vaccination dans la lutte contre ce virus dont les conséquences éthiques et économiques sont de plus en plus importantes. En effet, en plus des conséquences économiques évoquées précédemment, les mesures d'abattage appliquées actuellement posent une question éthique. La mise en place de la vaccination permettrait de limiter cette pratique qui est néfaste tant pour les animaux que pour les éleveurs.

## Partie 2 - Les vaccins dans la lutte contre les virus influenza aviaires

### 1. Les différents types de vaccins existants

#### 1.1. Les vaccins inactivés

Les vaccins inactivés ont été et sont encore actuellement les vaccins les plus répandus dans la lutte contre les virus influenza aviaires. Entre 2002 et 2010, ils ont représenté 95.5 % des doses utilisées chez les volailles dans le monde (Swayne 2012). La production de ce type de vaccin se fait en inactivant le virus cible pour en faire une souche qui n'est plus capable de provoquer la maladie contre laquelle on veut lutter. Cependant, le vaccin va tout de même provoquer une réaction immunitaire associée à une réponse cellulaire et à la production d'anticorps spécifiquement dirigés contre le virus cible. Ces vaccins permettent généralement une immunisation à long terme en une à deux doses.

#### 1.2. Les vaccins recombinants issus de méthodes de génétique inverse

Les vaccins issus de techniques de génétique inverse font également partie des vaccins utilisés sur le terrain. Les souches vaccinales sont obtenues en associant, grâce à des méthodes de génie génétique, les six gènes internes d'un virus choisi pour ses propriétés de croissance rapide et les protéines d'enveloppe de la souche vaccinale. Ce sont ces protéines d'enveloppe qui vont provoquer une réaction immunitaire et permettre au vaccin d'être efficace. Il est alors possible d'obtenir un virus facile à produire et très adapté aux souches circulantes. Les virus ainsi obtenus sont par la suite inactivés pour la confection du vaccin. Le développement de ces méthodes a permis également de réduire le temps de production de nouveaux

vaccins en conservant les gènes internes pour varier les protéines d'enveloppes et adapter plus rapidement la souche vaccinale aux virus détectés sur le terrain (Nogales, Martínez-Sobrido 2016).

### 1.3. Les vaccins recombinants vectorisés

Les vaccins recombinants vectorisés représentent 4,5% des doses utilisées entre 2002 et 2012 (Swayne 2012). Ce sont des vaccins composés d'un virus vecteur capable de se répliquer dans l'organisme de l'individu vacciné sans provoquer de maladie. On utilise ce virus pour porter la séquence codante d'une protéine du virus cible. Chez les virus influenza, il s'agit généralement de l'hémagglutinine. L'insertion de cette séquence se fait par l'utilisation de techniques de génie génétique. On utilise un plasmide de transfert dont la séquence a été conçue pour s'insérer dans celle du virus vecteur au point souhaité. Une fois administré, le virus va exprimer la séquence préalablement insérée et provoquer une réaction immunitaire contre les protéines formées. C'est de cette manière qu'il assure l'immunisation de l'individu vacciné. Le principal avantage de ces vaccins est qu'ils provoquent moins d'effets secondaires indésirables. De plus, ils sont utilisables en injection sous-cutanée dès un jour de vie de l'animal et également en administration in ovo. Les premiers vaccins vectorisés ont été développés dans les années 70 dans le cadre de la lutte contre la maladie de Marek. Face aux virus influenza aviaries, les vecteurs les plus utilisés sont l'herpès virus de dinde et le virus de la variole aviaire. Les vaccins vectorisés par le virus de la variole aviaire ont été utilisés pour la première fois au milieu des années 90 alors que le développement des virus dont le vecteur est l'herpès virus de dinde commençait. La première utilisation commerciale d'un vaccin à herpès virus de dinde date de 2007 dans le cadre de la lutte contre le virus de la maladie de Newcastle, contre le virus de la laryngotrachéite infectieuse mais aussi contre le virus de la maladie de Gumboro (Hein et al. 2021).

## 1.4. Les vaccins issus du Baculovirus Expression System

La technique de vecteur d'expression baculovirus est utilisée pour obtenir un virus recombinant vectorisé basé sur un baculovirus auquel on insère la portion de génome codant pour les protéines que l'on veut exprimer. Les baculovirus sont des virus qui infectent spécifiquement les arthropodes. Leur génome est d'une longueur qui peut varier de 80 à 180 kpb. L'insertion du génome du virus influenza dans celui du baculovirus se fait par l'intermédiaire d'un plasmide vecteur qui permet le transfert de la séquence souhaitée. Dans le cadre des vaccins dirigés contre les virus influenza cette séquence code pour l'hémagglutinine du virus cible. Le virus ainsi obtenu est cultivé dans des cellules d'insectes, qui sont ensuite utilisées pour l'élaboration du vaccin. On obtient alors un vaccin sans risque pour les volailles mais seulement porteur de la protéine d'enveloppe du virus cible. Cela permettra par la suite, comme pour les autres vaccins recombinants vectorisés, de développer des tests capables de détecter les autres protéines constitutives du virus et de différencier les individus infectés des individus vaccinés (Chambers et al. 2018).

## 2. Les corrélats de protection

La mise en place de corrélats de protection est primordiale pour l'évaluation de l'efficacité d'un vaccin. Il n'existe pas de définition consensuelle pour la notion de corrélat de protection, plusieurs auteurs ont proposé leur description. Parmi elles on peut noter celle de Plotkin et Gilbert (Plotkin, Gilbert 2012) pour qui "un corrélat reflète une relation statistique entre un marqueur immunitaire et la protection mais n'implique pas nécessairement de lien de causalité avec le marqueur". Pour Qin et al. (Qin et al. 2007), un corrélat de protection "anticipe le niveau de protection pour des paramètres donnés et permet de décrire les données nécessaires à la validation rigoureuse d'une mesure immunologique". Les corrélats de protection sont le reflet de la capacité du vaccin à produire une réaction immunitaire que ce soit une réponse cellulaire ou par la production d'anticorps.



## 2.1. L'inhibition de l'hémagglutination

La mesure de l'inhibition de l'hémagglutination permet d'approcher la présence et l'efficacité des immunoglobulines M et G produites suite à la vaccination. Pour cela, le test mesure l'inhibition des interactions entre les cellules sanguines et l'hémagglutinine. La région de l'hémagglutinine responsable de cette interaction est le domaine de la tête de l'hémagglutinine, c'est une zone très variable dans le cadre de la dérive antigénique. Ce test présente une bonne spécificité de la souche recherchée, sans réaction croisée avec d'autres souches. C'est un protocole simple et peu coûteux. Il présente cependant une diminution de la sensibilité lorsqu'il est appliqué aux souches aviaires. Ce défaut peut être corrigé par l'utilisation de cellules sanguines de cheval ce qui permet d'obtenir une sensibilité satisfaisante (Trombetta, Montomoli 2016).

Les résultats obtenus par ce test permettent d'estimer l'efficacité théorique du vaccin. La valeur obtenue est la dilution du sérum la plus élevée pour laquelle l'inhibition de l'hémagglutination a encore lieu. Cette valeur est le titre HI. Elle est généralement exprimée en  $\log^2$  mais il est possible que la valeur soit donnée brute. L'organisation mondiale de la santé animale (OIE) considère que la valeur minimum pour que l'efficacité théorique du vaccin chez le poulet soit satisfaisante est de 16 soit  $4 \log^2$  (Peyre et al. 2008). D'autres études montrent qu'à partir de  $3.5 \log^2$  les individus sont théoriquement protégés de la mortalité mais pour avoir une diminution satisfaisante de l'excrétion virale un titre HI supérieur à  $4.5 \log^2$  est nécessaire (Kumar et al. 2007).

## 2.2. La détection d'anticorps par un test ELISA

L'utilisation de tests ELISA permet la détection d'anticorps spécifiquement dirigés contre un virus influenza donné. Il peut être réalisé sur un prélèvement de sérum sanguin ou sur un écouvillon nasal ou trachéal. Il permet de mettre en évidence les

immunoglobulines M, A et G. C'est un test simple qui donne un résultat fiable en quelques heures, ce qui en fait une bonne technique pour une analyse en masse à l'échelle d'un élevage. Cependant, selon les tests, la spécificité du test n'est pas très importante pour les virus influenza A. Pour la maximiser, il faut utiliser des antigènes de l'hémagglutinine purifiés et pas le virus directement (Trombetta, Montomoli 2016).

Le test ELISA permet donc de détecter la présence d'anticorps et donc de vérifier la stimulation de la réponse immunitaire au contact du vaccin.

### 2.3. La réponse immunitaire cellulaire

Il existe différentes méthodes pour quantifier la réponse immunitaire cellulaire. Les principaux marqueurs de cette réponse sont les lymphocytes T qui ciblent les protéines virales internes. Les méthodes utilisées sont la cytométrie de flux qui utilise des anticorps monoclonaux marqués par fluorescence afin de cibler les marqueurs de la réponse cellulaire, le test d'immuno-absorption enzymatique ELISA qui mesure le nombre de cellules produisant des cytokines spécifiques des cellules T, il est généralement associé à un test ELISA classique afin détecter les cytokines issues de ces lymphocytes.

La technique de cytométrie de flux est capable d'identifier spécifiquement les cellules T et permet la recherche de plusieurs marqueurs de manière simultanée. Elle est cependant complexe et coûteuse là où le test d'immuno-absorption enzymatique ELISA est plus économique (Trombetta, Montomoli 2016).

## 3. La stratégie DIVA

Les stratégies visant à différencier les animaux vaccinés des individus infectés (DIVA : Differentiate Infected from Vaccinated Animals) sont indispensables à la mise en place d'un dispositif efficace dans la lutte contre les virus influenza aviaires. En effet, comme évoqué précédemment, il est capital de prendre en compte cette

problématique si l'on veut limiter au maximum l'impact de la vaccination sur les échanges commerciaux. La capacité à détecter le virus chez les individus infectés est nécessaire pour éviter que les pays vaccinant soient exclus des échanges internationaux. C'est une problématique importante dans l'élaboration d'un vaccin car on cherche au maximum à éviter la circulation à bas bruit du virus dans les élevages. La mise en place de stratégies DIVA est donc à la fois importante pour la viabilité économique des stratégies vaccinales mais aussi en termes de santé publique. Parmi ces stratégies, on peut noter : (Hasan et al. 2016)

- L'utilisation d'oiseaux sentinelles : c'est une stratégie qui a prouvé son efficacité au cours de l'épidémie de H7N1 HP en Italie en 2000, environ 1 % des individus sont laissés non vaccinés et testés régulièrement avec les tests disponibles, adaptés à la souche circulante, qui peuvent être des tests ELISA ciblant la nucléoprotéine ou l'hémagglutinine ou des tests mesurant l'inhibition de l'hémagglutination.
- Le choix de vaccins recombinants : ce sont des vaccins pour lesquels seule l'hémagglutinine est exprimée. En effet, ils sont composés d'un autre virus, d'une bactérie ou d'une levure qui après préparation et purification présentent la protéine du virus influenza que l'on cible. Ainsi, les individus qui n'ont pas été contaminés par le virus circulant présenteront des anticorps dirigés contre l'hémagglutinine mais pas contre les autres protéines constituant le virus. Les tests spécifiques de la nucléoprotéine ou de la protéine de matrice permettront de détecter les individus contaminés sans donner de faux positifs.
- Les vaccins à neuraminidase hétérologue : le vaccin est créé à partir d'un virus influenza exprimant la même hémagglutinine que la souche circulante mais une neuraminidase différente. Ce choix permet d'utiliser des tests dirigés contre la neuraminidase de la souche circulante sans être parasité par celle du vaccin.
- La détection du produit de clivage de l'hémagglutinine : en détectant seulement le produit de clivage de l'hémagglutinine, on s'assure de ne pas obtenir de résultat positif sur les individus vaccinés car le produit de clivage de l'hémagglutinine n'est accessible qu'après l'infection par le virus. Ce mécanisme est hautement conservé parmi les virus influenza et permet de

développer une méthode de détection fiable des virus influenza. En effet, dans le cas des vaccins inactivés le clivage n'a pas lieu car le virus n'entre pas dans les cellules. Le produit de clivage de l'hémagglutinine n'est donc pas détectable chez les individus vaccinés mais seulement chez les individus infectés. Il en est de même pour les vaccins vectorisés.

#### 4. Les attentes pour un vaccin face à un virus hautement pathogène

L'utilisation de vaccins dans une campagne de lutte contre un virus influenza hautement pathogène peut se montrer efficace à condition que le vaccin utilisé présente un certain nombre de caractéristiques permettant de contenir efficacement la propagation du virus et de limiter son impact économique.

Tout d'abord, pour garantir un impact économique satisfaisant, le vaccin doit protéger contre la mortalité et diminuer les signes cliniques qui sont liés à une diminution de la production. La valeur maximale de taux de mortalité fixée par l'OIE dans le manuel d'évaluation des vaccins est de 20 % pour qu'un vaccin soit considéré comme efficace (Kandeil et al. 2018). Cependant, la protection contre la mortalité n'est pas suffisante pour qu'un vaccin permette d'endiguer efficacement une épidémie.

La réduction de l'excrétion virale est indispensable. En effet si un vaccin ne réduit pas la transmission du virus au sein des populations atteintes, le risque d'une circulation à bas bruit du virus est augmenté et la mise en place de mesure de quarantaine en devient plus difficile. De plus, une forte prévalence de virus parmi les élevages représente un facteur de risque de mutation pouvant mener à une diminution de l'efficacité du vaccin en engendrant des variations antigéniques.

La compatibilité du vaccin avec l'application de la stratégie DIVA est également primordiale. Pour les mêmes raisons que l'excrétion virale, si la vaccination des populations ne permet pas de détecter les individus infectés des individus vaccinés alors l'application des mesures sanitaires sera plus compliquée. Dans l'idéal, la

composition du vaccin donne accès à des tests simples et peu coûteux pour la recherche d'individus infectés. Dans le cas contraire d'autres méthodes comme l'utilisation d'oiseaux sentinelles devront être mise en place pour s'assurer que le virus ne circule pas dans l'élevage.

## Partie 3 - Les principaux vaccins commerciaux : efficacité théorique et clinique.

L'évaluation de l'efficacité des vaccins utilisés dans la lutte contre les virus influenza H5 se fait en deux étapes. Dans un premier temps, une évaluation de l'efficacité théorique mesurée en laboratoire est basée sur des corrélats de protection. Ici nous avons utilisé la mesure de l'inhibition de l'hémagglutination, qui est un marqueur de la réponse immunitaire, dirigée contre les virus influenza. Dans un second temps, une étude de l'efficacité du virus lors de challenge expérimentaux et sur le terrain avec des essais cliniques qui permettent d'obtenir une estimation plus précise des résultats attendus lors de l'utilisation du vaccin dans les élevages. Pour chacun des vaccins étudiés, nous avons regroupé les résultats théoriques et cliniques afin de pouvoir confronter ces données et d'évaluer l'efficacité de ces vaccins dans le cadre de la lutte contre les virus influenza.

### 1. Les vaccins inactivés

#### 1.1. Vaccin Nobilis H5N2, MSD

##### 1.1.1. Description du vaccin

Le vaccin Nobilis H5N2 est un vaccin contenant un virus influenza aviaire H5N2 faiblement pathogène inactivé dans une solution sous forme d'émulsion eau-dans-huile. Le vaccin existe sous deux formulations contenant des souches différentes. Les souches utilisées sont, pour la souche utilisée en Europe, la souche A/duck/Potsdam/1406/86 (H5N2) (clade Eu-nonGsGd) et, pour la souche utilisée sur le continent américain, la souche A/chicken/Mexico/232/94 (H5N2) (clade Am-nonGsGd). Ces deux souches sont issues du clade 1. La souche vaccinale la plus courante dans le monde est la souche mexicaine (A/chicken/Mexico/232/94).

### 1.1.2. Efficacité en laboratoire

L'efficacité théorique mesurée par l'inhibition de l'hémagglutination est pour un grand nombre de virus suffisamment élevée pour s'attendre à un vaccin efficace. Les valeurs face aux différentes souches sont détaillées dans le tableau 1 (Tableau 1).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	> 6.8 log <sup>2</sup> HI Entre 512 et 2048 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Connie Leung et al. 2013)  (Abdelwhab et al. 2011)
A/chicken/Hong Kong/8825.2/08	20,2 HI GMT [16-32]	Faible protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Connie Leung et al. 2013)
A/chicken/Hong Kong/782/2009	105.7 HI GMT [48-192]	Protection satisfaisante contre la mortalité Possible réduction de l'excrétion	(Connie Leung et al. 2013)
A/chicken/Egypt/NLQP-0879/2008	Absence d'inhibition	Pas de protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Abdelwhab et al. 2011)
A/chicken/Egypt/NLQP-0918Q/2009	> 4.5 log <sup>2</sup> HI [4.2 - 6.9]	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Abdelwhab et al. 2011)

A/chicken/Italy/8/98	> 4.5 log <sup>2</sup> HI [7.4 - 11.0]	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Abdelwhab et al. 2011)
A/duck/Egypt/F13666A/2017	1 < HI < 4 log <sup>2</sup>	Faible protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2018)
A/chicken/WestJava/SM I-HAMD/06	32 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Faible réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/Papua/TA5/2006	16 HI GMT	Faible protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/WestJava/P WT-WIJ/2006	0 HI GMT	Pas de protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)

*Tableau 1 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Nobilis H5N2 face à différentes souches virales*

Les résultats de la mesure d'inhibition de l'hémagglutination sont variables selon la souche opposée au vaccin. Il est donc raisonnable de s'attendre à des résultats fluctuants pour ce qui est de l'efficacité sur le terrain de ce vaccin. On remarque que les résultats face à une souche homologe sont très satisfaisants et prouvent que le vaccin est théoriquement efficace contre le virus circulant au moment de son développement. Cependant l'éloignement génétique progressif des virus influenza ont provoqué une diminution de l'aptitude du vaccin à cibler l'hémagglutinine des souches isolées sur le terrain. Les résultats de l'observation clinique et de la quantification de l'excrétion virale sur des individus porteurs permettent d'estimer le niveau réel de protection des différents vaccins.



### 1.1.3. Efficacité clinique

Une étude menée par Ellis et al. et réalisée à Hong Kong entre 2002 et 2003 a évalué l'efficacité de ce vaccin face à l'émergence de la souche H5N1 hautement pathogène. Pour cela, 3 fermes productrices de poulet de chair ont été sélectionnées. Ces fermes comptaient respectivement 51.000, 35.000 et 20.700 poulets.

La première ferme a détecté le virus au sein d'un premier lot. La décision de vacciner les autres lots n'a pas permis de les protéger. En effet, au cours des 8 premiers jours, tous les lots à l'exception d'un seul éloigné géographiquement du reste de la ferme ont présenté une augmentation importante de la mortalité, ce qui a justifié l'abattage des lots concernés. Le lot restant (19.000 individus) n'a pas présenté de signes cliniques ni de mortalité importante. Le virus a pourtant bien été détecté parmi les individus décédés de ce lot 9 jours après la vaccination. La distance entre ce lot et le reste de la ferme a probablement permis au vaccin d'avoir le temps de mettre en place sa protection. Ce qui explique l'échec vaccinal dans les autres lots contaminés plus tôt.

Pour la seconde ferme, les individus étaient vaccinés entre 6 et 12 jours avant la détection du virus par une augmentation de mortalité au sein de deux lots. Après l'application des mesures de biosécurité, la propagation et la sévérité des symptômes ont pu être contrôlées. En effet, dans certains lots, le virus a été isolé mais aucune forme grave n'a été détectée.

Dans le cas de la troisième ferme, l'abattage du lot contaminé après détection du virus et la mise en quarantaine des autres individus a permis de stopper la propagation du virus, qui n'a été isolé dans aucun autre lot de cette ferme ni des fermes voisines.

L'utilisation du vaccin Nobilis H5N2 a donc été efficace pour limiter la propagation du virus et réduire les signes cliniques et la mortalité. L'application de mesures de biosécurité strictes et la mise en place de quarantaines restent indispensables à la lutte contre ce virus (Ellis et al. 2004).

Cependant, des études plus récentes montrent que face aux dernières souches ayant émergé, ce vaccin présente une efficacité limitée. Le vaccin permet de

prévenir la mortalité de la souche *A/chicken/Hong Kong/782/2009* du clade 2.3.2 (0 %) mais ne provoque aucune diminution significative face à *A/chicken/Hong Kong/8825.2/08* du clade 2.3.4 (80 % mortalité). Ces deux souches sont des H5N1 hautement pathogènes ayant été isolées à Hong Kong pendant la crise de 2004 à 2008/2009. De la même manière, l'excrétion orale et cloacale après 10 jours post-vaccination diminue significativement avec le premier virus (*A/chicken/Hong Kong/782/2009*) alors qu'elle n'est pas impactée avec le second (*A/chicken/Hong Kong/8825.2/08*). Dans les deux cas, l'excrétion reste trop élevée pour considérer que le vaccin peut endiguer la propagation du virus. Dans le cas d'un phénotype hautement pathogène, ce paramètre est primordial dans la sélection du vaccin (Connie Leung et al. 2013). D'autres exemples, notamment face aux virus égyptiens à la même période montrent la même variabilité de résultats selon la souche challenge. Trois souches hautement pathogènes opposées à ce vaccin, les souches *A/chicken/Egypt/NLQP-0879/2008* (H5N1), *A/chicken/Egypt/NLQP-0918Q/2009* (H5N1) et *A/chicken/Italy/8/98* (H5N2) appartenant au clade 2.2.1, ont donné des résultats décevants. La mortalité pour ces souches atteint respectivement chez les individus vaccinés 12.5 %, 75 % et 55.6 %. Pour ce qui est de l'effet sur l'excrétion virale, la seule souche pour laquelle on observe une diminution significative est la souche *A/chicken/Egypt/NLQP-0879/2008*. Le vaccin ne permet pour aucune de ces trois souches d'avoir à la fois une protection contre la mortalité et une diminution de l'excrétion (Abdelwhab et al. 2011). Face à la souche récente *A/duck/Egypt/F13666A/2017* (H5N8), le vaccin ne permet pas de protéger contre la mortalité qui atteint 40 % mais permet une diminution significative de l'excrétion orale et cloacale à 7 jours post infection. (Kandeil et al. 2018) Son efficacité contre des souches isolées en Indonésie en 2006 montre une efficacité également nuancée. Le vaccin prévient de la mortalité pour les souches *A/chicken/WestJava/SMI-HAMD/2006* (SMI-HAMD/06) du clade 2.1.1 et *A/chicken/Papua/TA5/2006* (Papua/06) du clade 2.1.3 (sous clade 2.1.3.1) mais n'est pas efficace face à la souche *A/chicken/WestJava/PWT-WIJ/2006* (PWT/06) appartenant au clade 2.1.3 (sous clade 2.1.3.2) qui atteint un taux de mortalité de 80%. Les effets sur l'excrétion oro-pharyngée sont également satisfaisants pour les deux premières souches. On observe une diminution significative dès deux jours post-infection. L'excrétion évaluée sur les individus restants est partiellement diminuée pour la souche PWT/06 (Swayne et al. 2015).

Ce vaccin, issu d'une souche datant de 1994 est donc en bout de course et ne semble plus être adapté aux récentes mutations des virus H5. Le vaccin ne remplit plus les caractéristiques nécessaires à la lutte contre les virus influenza. Son effet sur l'excrétion orale et cloacale de nombreuses souches est insuffisant ce qui pourrait encourager une circulation à bas bruit du virus et favoriser le développement de souches hautement pathogène par mutation des souches circulantes. Les limites mises en évidence face à des souches du clade 2.1.3 montrent que l'évolution antigénique des virus influenza ont provoqué un échappement de ces virus à la couverture de ce vaccin. Les résultats face au virus de clade 2.3.4 (A/chicken/Hong Kong/8825.2/08) montre la perte d'efficacité du virus face à des souches plus récentes.

## 1.2. Vaccin Vaksiflu N2 (H5N2), Vaksindo

### 1.2.1. Description du vaccin

Le vaccin Vaksiflu N2 est un vaccin contenant un virus influenza aviaire H5N2 faiblement pathogène inactivé dans une solution sous forme d'émulsion eau-dans-huile. La souche utilisée est issue d'une souche du clade isolée sur des dindes : A/turkey/England/N28/73 (H5N2). Il est développé par la compagnie Vaksindo, un laboratoire de santé animale vietnamien fondé en 1983.

### 1.2.2. Efficacité en laboratoire

L'étude de l'inhibition de l'hémagglutination sur différentes souches est développée dans le tableau 2. Elle montre des efficacités potentielles très variables selon les souches (Tableau 2).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	512 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/WestJava/SM I-HAMD/06	64 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Faible réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/Papua/TA5/2006	32 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Faible réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/WestJava/P WT-WIJ/2006	0 HI GMT	Pas de protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)

Tableau 2 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Vaksiflu N2 face à différentes souches virales

La grande variabilité de l'efficacité attendue de ce vaccin doit être confirmée par une étude des résultats cliniques. Cependant, pour la souche A/chicken/West Java/AWT-WIJ/2006, il est difficile de s'attendre à la moindre efficacité car le vaccin ne semble déclencher aucune réaction chez les individus vaccinés.

### 1.2.3. Efficacité clinique

L'efficacité contre une souche hétérologue H5N1 hautement pathogène, la souche A/chicken/Legok/2003 (clade 2.1.1) a été étudiée en 2009. Les résultats montrent que ce vaccin permet d'obtenir une protection satisfaisante contre la contamination lors du contact avec des individus positifs. Parmi les individus vaccinés, aucune

mortalité n'a été observée. De plus, les écouvillonnages trachéaux ou cloacaux ont tous été négatifs pour les oiseaux vaccinés. Chez les individus non vaccinés, 100% des oiseaux ont excrétés le virus avant de mourir dans les 6 jours post-infection. Ce résultat prouve que l'efficacité de ce vaccin est suffisante pour lutter contre la propagation de cette souche (Poetri et al. 2009). Une étude utilisant trois souches hautement pathogènes indonésienne comme challenge montre des résultats beaucoup moins satisfaisants. Les souches utilisées sont A/chicken/West Java/SMI-HAMD/2006 clade 2.1 (SMI-HAMD/06), A/chicken/Papua/TA5/2006 (Papua/06) clade 2.1.3 (sous clade 2.1.3.1) et A/chicken/West Java/PWT-WIJ/2006 (PWT/06) clade 2.1.3 (sous clade 2.1.3.2). Elles ont été choisies pour leur diversité génétique et leur éloignement géographique. La mortalité des individus vaccinés est de 50 % pour les virus SMI-HAMD/06 et Papua/06, elle atteint 100 % dès le sixième jour post-infection pour la souche PWT/06. Pour ce qui est de l'excrétion, elle n'a pas pu être mesurée pour la souche PWT/06 compte tenu de la mortalité précoce des individus. Elle est significativement diminuée pour les deux autres souches dès le deuxième jour post-infection (Swayne et al. 2015).

Dans le cas de ce vaccin face à ces trois souches, l'impact contre la mortalité est insuffisant pour qu'il soit intéressant dans une campagne de lutte contre l'influenza aviaire. Cependant les résultats sur l'excrétion sont intéressants car les individus survivants excrètent moins le virus. L'intérêt économique de ce vaccin face aux souches indonésiennes est minime, la mortalité est trop élevée pour limiter les pertes des éleveurs. Le vaccin a tout de même prouvé son efficacité face à la souche A/chicken/Legok/2003. Il peut donc être envisagé pour lutter contre certains virus influenza mais une vérification de son efficacité contre la souche circulante est primordiale pour éviter les échecs vaccinaux. En effet, les souches appartenant au clade 2.1.3 ont déjà révélé un manque d'efficacité du vaccin, il est difficile d'imaginer que les virus du clade 2.3.4.4, plus distant au niveau antigénique, soient sensibles à ce vaccin.

### 1.3. CEVAC Flu Kem, CEVA

#### 1.3.1. Description du vaccin

Le vaccin CEVAC Flu Kem est un vaccin contenant un virus influenza aviaire A/chicken/Mexico/232/94 H5N2 (clade Am-nonGsGd) faiblement pathogène inactivé dans une solution sous forme d'émulsion eau-dans-huile.

#### 1.3.2. Efficacité en laboratoire

Les valeurs d'inhibition de l'hémagglutination sont regroupées dans le tableau 3 (Tableau 3).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	> 6.8 log <sup>2</sup> HI	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2018)
A/duck/Egypt/F13666A/2017	4 log <sup>2</sup> HI	Protection satisfaisante contre la mortalité Faible réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2018)
A/chicken/WestJava/SM I-HAMD/06	32 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Faible réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/Papua/TA5/2006	32 HI GMT	Faible protection contre la mortalité Faible réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)

A/chicken/WestJava/P WT-WIJ/2006	0 HI GMT	Pas de protection contre la mortalité  Pas de réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
-------------------------------------	----------	--	----------------------------

Tableau 3 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin CEVAC Flu Kem face à différentes souches virales

Les résultats de la mesure d'inhibition de l'hémagglutination montrent une grande variabilité dans l'efficacité théorique de ce vaccin. Les résultats cliniques permettront d'estimer les capacités réelles du vaccin, mais certaines souches semblent déjà ne pas provoquer de réaction immunitaire suffisante pour espérer une efficacité clinique.

### 1.3.3. Efficacité clinique

L'efficacité de ce vaccin a été évaluée contre différentes souches hautement pathogènes. Le vaccin permet de diminuer la mortalité de la souche égyptienne isolée en 2017 A/duck/Egypt/F13666A/2017 appartenant au clade 2.3.4.4 (H5N8 HP) de 100 % chez un individu non vacciné à 20 % pour les individus protégés, c'est la valeur limite recommandée par l'OIE. Il est également efficace pour ce qui est de diminuer l'excrétion orale et cloacale qui est significativement plus faible que pour le groupe témoin aux deuxièmes et quatrièmes jours post-infection. De plus, aucune excrétion oro-pharyngée n'est observée au septième jour. Bien que l'efficacité soit à la limite des recommandations internationales, ce vaccin pourtant ancien montre une efficacité intéressante contre une souche très récente (Kandeil et al. 2018). Tout comme le vaccin Nobilis H5N2 issu de la même souche, son efficacité contre les souches indonésiennes de 2006 montre une efficacité plus nuancée. En effet, le vaccin réduit la mortalité à 0 % pour les souches A/chicken/WestJava/SMI-HAMD/2006 (SMI-HAMD/06) clade 2.1 et A/chicken/Papua/TA5/2006 (Papua/06) clade 2.1.3 (sous clade 2.1.3.1) mais n'est pas satisfaisant face à la souche A/chicken/WestJava/PWT-WIJ/2006 (PWT/06) clade 2.1.3 (sous clade 2.3.1.2) qui conserve un taux de mortalité de 80 %. Les effets sur l'excrétion oro-pharyngée sont

également satisfaisants pour les deux premières souches, on observe une diminution significative dès deux jours post-infection. L'excrétion évaluée sur les individus restants est partiellement diminuée pour la souche PWT/06 (Swayne et al. 2015).

Le vaccin CEVAC Flu Kem est un bon candidat pour une campagne de vaccination efficace, il a prouvé son efficacité contre plusieurs souches dont une souche H5N8 récente (A/duck/Egypt/F13666A/2017). Cependant, les résultats obtenus en Indonésie indiquent qu'il est important de vérifier son efficacité face à la souche circulante car certaines peuvent échapper à sa protection. Ce vaccin n'a pas fait partie de certaines expériences menées sur le vaccin produit par MSD (Nobilis H5N2) qui a montré des résultats moins encourageants notamment face à une souche asiatique issue du clade 2.3.4 (A/chicken/Hong Kong/8825.2/08). Ces deux vaccins étant issus de la même souche virale, il est plus que probable qu'une efficacité proche aurait été observée. Ces vaccins sont anciens, il est important de vérifier leur efficacité sur les souches récentes avant de les utiliser car on voit que la distance antigénique avec les clades plus récents fait que le vaccin perd en efficacité.

## 1.4. Optimune AIV, CEVA Biomune

### 1.4.1. Description du vaccin

Le vaccin Optimune AIV est un vaccin inactivé basé sur la souche américaine A/turkey/Wisconsin/1968, c'est un virus H5N9 hautement pathogène.

### 1.4.2. Efficacité en laboratoire

Les valeurs d'inhibition de l'hémagglutination sont présentées dans le tableau 4 (Tableau 4).



<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	1028 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/WestJava/S MI-HAMD/06	32 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Faible réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/Papua/TA5/2006	8 HI GMT	Peu probable protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/WestJava/P WT-WIJ/2006	0 HI GMT	Pas de protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/Indonesia/7/2003	3.1 log <sup>2</sup> HI	Faible protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Jadhao et al. 2009)
A/chicken/Supranburi Thailand/2/2004 (W.H.O. clade 1.0)	2.8 log <sup>2</sup> HI	Faible protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Jadhao et al. 2009)

Tableau 4 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Optimune AIV face à différentes souches virales

L'inhibition de l'hémagglutination est variable, le vaccin ne semble pas adapté à plusieurs des souches citées. Les résultats cliniques permettront d'évaluer l'efficacité concrète de ce vaccin.

#### 1.4.3. Efficacité clinique

L'efficacité de ce vaccin a été mesurée face à des souches indonésiennes isolées entre 2005 et 2006. Les résultats sont très nuancés. En effet, le vaccin est très performant contre la souche *A/chicken/WestJava/SMI-HAMD/06* appartenant au clade 2.1 pour laquelle on n'observe aucune mortalité après 14 jours post infection et aucune excrétion n'est détectée chez les individus infectés. Alors que pour la souche *A/chicken/Papua/TA5/2006* du clade 2.1.3, la mortalité atteint 30 %, l'excrétion quant à elle est significativement diminuée. À 4 jours post infection le virus a été détecté par voie orale chez un seul individu sur les dix testés. Pour la souche *A/chicken/West Java/AWT-WIJ/2006* du clade 2.1.3, l'excrétion est présente de manière significative les quatre premiers jours et la mortalité est de 100 % dès le cinquième jour (Swayne et al. 2015).

Les résultats obtenus lorsque les animaux vaccinés sont mis en contact avec deux autres souches, également isolées en Asie du Sud-Est, sont plutôt mauvais. Face aux souches *A/chicken/Indonesia/7/2003* (clade 2.1) et *A/chicken/Supranburi Thailand/2/2004* (clade 1.0) le vaccin protège contre la mortalité et les signes cliniques, cependant 100 % des individus étaient excréteurs du virus à 2 et 5 jours post infection (Jadhao et al. 2009).

L'efficacité de ce vaccin est très variable en fonction des souches. Cette variabilité est potentiellement due à l'éloignement géographique et donc potentiellement génétique des souches virales et de la souche vaccinale. Ces résultats n'en font pas un bon candidat pour une campagne de lutte contre le virus influenza aviaire. De plus, l'émergence de nouveaux clades fait que la distance antigénique entre la souche vaccinale et les nouvelles souches circulantes augmente, diminuant l'efficacité potentielle du vaccin.

## 1.5. Medivac AI H5N1, Medion

### 1.5.1. Description du vaccin

Le vaccin Medivac AI H5N1 est un vaccin inactivé basé sur un virus H5N1 hautement pathogène A/chicken/Legok/2003.

### 1.5.2. Efficacité en laboratoire

Les données concernant l'inhibition de l'hémagglutination sont regroupées dans le tableau 5 (Tableau 5).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	512 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/WestJava/S MI-HAMD/06	2056 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)
A/chicken/Papua/TA5/2 006	512 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Swayne et al. 2015)

A/chicken/WestJava/P WT-WIJ/2006	32 HI GMT	Peu probable protection contre la mortalité  Pas de réduction de l'excrétion	(Swayne e et al. 2015)
-------------------------------------	-----------	--	------------------------------

Tableau 5 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Medivac AI H5N1 face à différentes souches virales

Les résultats sont intéressants, les valeurs d'inhibition de l'hémagglutination montrent une efficacité théorique contre la mortalité et l'excrétion virale face à la majorité des souches testées, il reste à voir quelles seront les réelles caractéristiques cliniques du vaccin.

### 1.5.3. Efficacité clinique

L'efficacité de ce vaccin face à des souches indonésiennes est intéressante. Face aux souches A/chicken/WestJava/SMI-HAMD/06 et A/chicken/Papua/TA5/2006, respectivement du clade 2.1 et 2.1.3, le vaccin permet d'obtenir un taux de survie de respectivement 90 et 100 %. De plus, l'excrétion orale et cloacale est significativement diminuée pour ces deux souches chez les individus vaccinés. Comme pour la plupart des vaccins, face à la souche A/chicken/West Java/AWT-WIJ/2006 (clade 2.1.3), la mortalité est plus importante, elle atteint 50 % à 14 jours. Les résultats concernant l'excrétion montrent que le vaccin est efficace sur ce plan. En effet à 2 jours post infection, on observe une diminution significative avec seulement 10 % des individus excréant le virus (Swayne et al. 2015).

Ce vaccin semble très adapté aux virus indonésiens, ils montrent de meilleurs résultats que de nombreux autres vaccins testés. Cette efficacité est potentiellement liée à une proximité de la souche vaccinale qui est elle-même indonésienne. Il est probable que face à d'autres souches, notamment des souches du clade 2.3.4.4 plus récentes, l'efficacité du vaccin soit bien moindre.

## 2. Les vaccins recombinants issus de méthodes de génétique inverse

### 2.1. Poulvac FluFend H5N3 RG, Zoetis

#### 2.1.1. Description du vaccin

Le vaccin Poulvac Flufend H5N3 produit par le laboratoire Zoetis est un vaccin inactivé basé sur un virus recombinant issu de génétique inverse de la souche rg-A/chicken/Vietnam/C58/2004 appartenant au clade 1.

#### 2.1.2. Efficacité en laboratoire

Les résultats de la mesure de l'inhibition de l'hémagglutination sont répertoriés dans le tableau 6 (Tableau 6).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	337 HI GMT [64-1024]	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Connie Leung et al. 2013)
A/chicken/Hong Kong/8825.2/08	16 HI GMT [16]	Faible protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Connie Leung et al. 2013)
A/chicken/Hong Kong/782/2009	40.3 HI GMT [16-96]	Protection satisfaisante contre la mortalité Peu probable réduction de l'excrétion	(Connie Leung et al. 2013)

A/duck/Egypt/F13666A/ 2017	3.5 log <sup>2</sup> HI	Protection satisfaisante contre la mortalité Peu probable de réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2018)
A/ chicken/ Egypt/ AB1/ 2018	>4,5 log <sup>2</sup> HI	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Hegazy et al. 2021)

Tableau 6 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Poulvac Flufend H5N3 RG face à différentes souches virales

Les valeurs d'inhibition de l'hémagglutination de ce vaccin face aux différentes souches testées sont variables. La protection contre la mortalité est théoriquement satisfaisante cependant, on peut s'attendre à des limites en termes de transmission du virus et donc potentiellement avoir une circulation à bas bruit du virus.

### 2.1.3. Efficacité clinique

L'efficacité de ce vaccin face à des souches égyptiennes récentes est relativement satisfaisante malgré quelques résultats nuancés. En effet, face à la souche A/chicken/Egypt/AB1/2018 (clade 2.3.4.4), on observe un taux de mortalité de 30 % ce qui est trop élevé pour correspondre aux exigences internationales, mais l'excrétion orale et cloacale est indétectable à partir du dixième jour après infection (Hegazy et al. 2021). Pour la souche A/duck/Egypt/F13666A/2017 (clade 2.3.4.4), aucune mortalité n'est observée chez les individus vaccinés et l'excrétion orale et cloacale est drastiquement diminuée dès le septième jour post infection (Kandeil et al. 2018). Ces résultats montrent que ce vaccin peut être adapté à une campagne de lutte contre les souches les plus récentes en Égypte. Cependant des résultats plus anciens à Hong Kong montre que ce vaccin, comme beaucoup d'autres, a des limites face à certaines souches. Une étude menée sur les souches A/chicken/Hong Kong/782/2009 du clade 2.3.2 et A/chicken/Hong Kong/8825.2/08 du clade 2.3.4 met en évidence une variabilité dans l'efficacité de ce vaccin. Face à la première souche, la mortalité est réduite à seulement 18 % mais elle est supérieure à 90 % pour la

seconde. Pour ce qui est de l'excrétion virale, le vaccin est efficace face à la première souche avec une réduction significative du nombre d'individus excréant au dixième jour post infection, mais n'offre aucune réduction de l'excrétion chez les individus infectés par la seconde souche (Connie Leung et al. 2013).

L'efficacité de ce vaccin est donc, comme attendu, variable en fonction des souches. Il reste tout de même intéressant, étant efficace contre des souches récentes qui ont tendance à échapper au spectre de certains vaccins plus anciens. Les résultats face aux souches du clade 2.3.4.4 (A/duck/Egypt/F13666A/2017 et A/chicken/Egypt/AB1/2018) montrent que le vaccin est encore plutôt efficace contre des clades récents même si les premières limites apparaissent face à la souche A/chicken/Egypt/AB1/2018 pour laquelle la mortalité chez les individus vaccinés dépasse les recommandations internationales.

## 2.2. ME Fluvac One, MEVAC

### 2.2.1. Description du vaccin

Le vaccin ME Fluvac One produit par le laboratoire MEVAC est un vaccin inactivé basé sur un virus recombinant issu de génétique inverse de la souche rgA/duck/Egypt/M2583D/2010, un virus H5N1 hautement pathogène. Cette souche appartient au clade 2.2.1.2.

### 2.2.2. Efficacité en laboratoire

Les résultats de l'évaluation de l'inhibition de l'hémagglutination sont présentés dans le tableau 7 (Tableau 7).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	8 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2017)
A/green-winged teal/ Egypt/871/2016 (H5N8)	4 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Faible réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2017)
A/green-winged teal/ Egypt/877/2016 (H5N8)	5 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2017)
A/turkey/Egypt/7/2007 (H5N1)	6 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2017)
A/chicken/Egypt/ Q1995A/2010 (H5N1)	<3 log <sup>2</sup>	Faible réduction de la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2017)
A/chicken/Egypt/ 10552B/2015 (H5N1)	8 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2017)
A/chicken/Lebanon/157 / 2016 (H5N1)	7 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2017)



A/duck/Egypt/F136661/ 2017	4 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité  Faible réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2018)
-------------------------------	--------------------	---	-----------------------------

Tableau 7 : Valeurs de l'inhibition de l'héماغglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin ME Fluvac One face à différentes souches virales

Les résultats montrent une bonne efficacité théorique globale du vaccin malgré quelques souches moins immunogènes. Ces résultats sont prometteurs mais doivent être confirmés par une étude de l'efficacité clinique.

### 2.2.3. Efficacité clinique

La formulation du vaccin basée sur la seule souche rg A/duck/Egypt/MM2583D/2010 est assez peu utilisée et les données sur le terrain à son sujet sont rares. Une étude a été menée sur l'efficacité de ce vaccin face à la souche A/duck/Egypt/F136661/2017, une souche H5N8 hautement pathogène isolée en 2017 appartenant au clade 2.3.4.4. Elle montre une protection contre la mortalité modérée, seulement 60 % des individus vaccinés survivent aux virus à 10 jours post infection. Pour ce qui est de la prévention de l'excrétion, le vaccin est plus satisfaisant. Dès le septième jour post infection le virus n'est plus détecté par écouvillonnage oro-pharyngé ou cloacal. Ce vaccin est donc partiellement efficace, il ne protège pas suffisamment de la mortalité mais stoppe rapidement l'excrétion du virus ce qui est intéressant dans une campagne de lutte contre la propagation d'un virus influenza (Kandeil et al. 2017). Ces résultats montrent que ce vaccin souffre des variations antigéniques des virus influenza. En effet, il est basé sur une souche du clade 2.2.1.2 et son efficacité n'est pas satisfaisante face à un virus du clade 2.3.4.4. La distance antigénique entre ces deux clades est probablement la raison de cette perte d'efficacité.

## 2.3. ME Fluvac H5 bivalent, MEVAC

### 2.3.1. Description du vaccin

Le vaccin ME Fluvac H5 est un vaccin bivalent, il est basé sur deux souches inactivées H5N1 hautement pathogènes issues de méthodes de génétiques inverses A/chicken/Egypt/Q1995D/2010 (clade 2.2.1.1) et A/duck/Egypt/M2583D/2010 (clade 2.2.1.2).

### 2.3.2. Efficacité en laboratoire

Les valeurs d'inhibition de l'hémagglutination sont regroupées dans le tableau 8 (Tableau 8).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	>4.5 log <sup>2</sup> dès 4 semaines	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Kandeil et al. 2017)
A/chicken/Egypt/128s/2012	entre 2 et 3.5 log <sup>2</sup>	Faible protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Kilany et al. 2016)
A/swan/Hungary/4999/2006	entre 2 et 3.5 log <sup>2</sup>	Faible protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Kilany et al. 2016)

A/chicken/Mexico/232/1 994	0 log <sup>2</sup> dès 3 semaines	Pas de protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Kilany et al. 2016)
-------------------------------	--------------------------------------	--	----------------------------

Tableau 8 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin ME Fluvac H5 bivalent face à différentes souches virales

A l'exception de la souche homologue, le vaccin ne semble pas produire une grande quantité d'anticorps dirigés contre l'hémagglutinine des différentes souches testées. Les attentes en termes d'efficacité sont faibles pour ce vaccin face à ces souches, mais elles doivent être confirmées par une étude des signes cliniques et de la mortalité.

### 2.3.3. Efficacité clinique

L'efficacité de ce virus a été évaluée sur des poulets de différents âges face à une souche H5N1 égyptienne datant de 2012 (souche A/Chicken/Egypt/128S/2012 clade 2.2.1.2). Les résultats sont très variables selon les groupes formés. Concernant la mortalité parmi les individus vaccinés, elle est plus faible chez les individus plus âgés : elle est à 50 % chez les individus de 21 jours, 30 % pour les individus de 28 jours, 20 % pour ceux de 35 jours et enfin 10 % pour ceux de 42 jours. L'excrétion virale est plus importante chez les individus plus jeunes. En effet, pour les individus de 21, 28 et 35 jours, on observe respectivement 50 %, 80 % et 80 % d'individus excréteurs, alors que seulement 20 % sont détectés pour les individus âgés de 42 jours. Cependant, ces derniers sont excréteurs plus longtemps. Au quatorzième jour, c'est le seul groupe à encore excréter le virus. La diminution du taux de mortalité à tendance à augmenter la durée d'excrétion ce qui est un problème dans la mise en place d'un plan de lutte contre le virus. Ce vaccin, sans être complètement inefficace, n'est pas idéal pour lutter contre cette souche car, en réduisant la mortalité sans impacter l'excrétion virale, il pourrait favoriser une circulation à bas bruit du virus dans les élevages (Kilany et al. 2016). Ces résultats nous montrent

que ce vaccin basé sur des souches du clade 2.2.1 a une efficacité faible face à un virus de clade proche (2.2.1.2). Il est difficile d'imaginer que ce vaccin soit efficace face au clade 2.3.4.4 bien plus distant au niveau antigénique.

#### 2.4. Les vaccins recombinants Harbin Re, Harbin Veterinary Research Institute

L'institut de recherche vétérinaire Harbin est le laboratoire désigné par le ministère de l'Agriculture chinois pour la gestion de la lutte contre les virus influenza aviaires. Il est notamment responsable du développement et du choix des souches utilisées depuis 2002. L'autorisation officielle de produire le premier vaccin recombinant Re-1 remonte à 2005. Il est basé sur la souche H5N1 A/goose/Guangdong/1/1996 (clade 0). Ce vaccin est formé grâce à des techniques de génétique inverse permettant d'obtenir un virus constitué de six gènes internes appartenant à la souche A/Puerto Rico/8/34, une souche facilement cultivable en laboratoire, et de l'hémagglutinine et la neuraminidase de la souche cible, ici la souche A/goose/Guangdong/1/1996. Ce vaccin a été au centre d'une campagne de vaccination de grande envergure en Chine, plus de 22 milliards de doses de ce vaccin ont été utilisées entre 2004 et 2008. Cependant, face à la diversité des virus circulants et aux multiples variations antigéniques le laboratoire chinois à eux recours à plusieurs autres vaccins issus de la même méthode de fabrication. Le vaccin Re-2 est basé sur la souche A/chicken/GuangXi/10/9999, un virus H9N2. Le vaccin Re-3 est issu de la souche H5N1 A/bar-headed goose/Qinghai/3/2005 (clade 2.2). Le vaccin Re-4 utilisé entre 2006 et 2007 (1,26 milliards de doses) est issu de la souche H5N1 A/chicken/Shanxi/2/2006 (clade 7). Le vaccin Re-5 basé sur la souche A/duck/Anhui/1/2006 (H5N1 clade 2.3.4) et 4.4 milliards de doses ont été administrées au cours de l'année 2008 (Chen 2009). A partir de 2012, le vaccin Re-6 a été introduit pour lutter contre les virus du clade 2.3.2.1 notamment en Chine et à Hong Kong. Entre 2012 et 2015, plus de 20 milliards de doses ont été utilisées (Zeng et al. 2020). Il est issu de la souche H5N1 A/duck/ Guangdong/S1322/10

(clade 2.3.2.1). La souche Re-7 A/chicken/Liaoning/S4092/2011(H5N1) (clade 7.2) a été utilisée dans des vaccins bivalent Re-6/Re-7, 12 milliards de doses ont été administrées entre 2014 et 2015. Le vaccin Re-8 commercialisé depuis 2015 en Chine est basé sur la souche H5N1 A/chicken/Guizhou/4/13 (clade 2.3.4.4b). Il a été utilisé principalement dans des vaccins bivalents (Re-6/Re-8) ou trivalents (Re-6/Re-7/Re-8) pour un total de plus de 36 milliards de doses entre 2015 et 2018 (Zeng et al. 2020). Depuis 2018, c'est un vaccin trivalent qui est utilisé dans les élevages chinois : il combine les souches Re-11 (hémagglutinine de la souche A/duck/Guizhou/S4184/2017 (H5N6) du clade 2.3.4.4d et, neuraminidase de la souche A/chicken/Guizhou/4/2013 (H5N1) du clade 2.3.4.4b), Re-12 (A/chicken/Liaoning/SD007/2017 (H5N1) du clade 2.3.2.1d) et la souche H7-Re1 basée sur un virus H7N9 (A/chicken/Guangxi/SD098/2017). Il est toujours utilisé aujourd'hui. Entre 2018 et 2020 déjà plus de 16 milliards de doses ont été utilisées (Zeng et al. 2020).

L'étude de l'efficacité des vaccins développés ci-dessous permettra d'évaluer si la stratégie gouvernementale chinoise basée sur une adaptation régulière de la souche vaccinale utilisée a permis de maintenir une efficacité satisfaisante du vaccin utilisé.

#### 2.4.1. Le vaccin Harbin Re-1

##### 2.4.1.1. Efficacité en laboratoire

L'inhibition de l'hémagglutination face à une souche H5N1 isolée en 1996 (A/goose/Guangdong/1/96) diminue progressivement de 10 à 4 log<sup>2</sup> en 43 semaines. Le vaccin permet donc théoriquement de protéger contre la mortalité sur cette période et d'empêcher l'excrétion du virus efficacement pendant une bonne partie de cette période (limite théorique à 4.5 log<sup>2</sup>) (Qiao et al. 2006).

##### 2.4.1.2. Efficacité clinique

Une étude réalisée par le laboratoire Harbin lui-même, a montré que le vaccin permettait l'obtention d'une inhibition de l'hémagglutination satisfaisante (>4.5 log<sup>2</sup>) sur trois espèces, le poulet, le canard et l'oie. Pour cela, des protocoles de vaccination différents ont été utilisés, les poulets n'ont pas eu besoin de plus d'une

dose pour avoir une réponse importante pendant 43 semaines, alors que pour les oies il a fallu deux injections supplémentaires à 4 et 17 semaines et une injection supplémentaire à 14 semaines pour les canards. Les résultats cliniques montrent une protection contre la mortalité efficace pour les trois espèces face aux souches A/chicken/Tianjing/65/2004 et A/duck/Shanghai/16/2004, ce sont deux souches H5N1 dont le clade n'est pas cité. De plus, l'excrétion orale et cloacale est significativement diminuée face à la souche A/duck/Shanghai/16/2004, pour les poulets, dès le cinquième jour aucun individu testé n'excrétait le virus. Les résultats de cette étude font de ce vaccin un très bon candidat face aux souches challenge choisies, en effet il protège de la mortalité et contre l'excrétion du virus (Qiao et al. 2006).

Ce vaccin est le premier vaccin agréé par le laboratoire Harbin mandaté par le gouvernement, ces résultats nous prouvent l'efficacité face à des souches contemporaines à sa mise sur le marché. Il a cependant été mis de côté par la suite au profit de nouvelles générations de vaccins plus adaptés aux nouvelles souches circulantes.

#### 2.4.2. Le vaccin Harbin Re-5

##### 2.4.2.1. Efficacité en laboratoire

La mesure de l'inhibition de l'hémagglutination pour ce vaccin sont regroupés dans le tableau 9 (Tableau 9).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	406 HI GMT [256-1024]	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Chen 2009)
A/chicken/Hong Kong/8825-2/08	35.9 HI GMT [16-256]	Protection satisfaisante contre la mortalité Peu probable réduction de l'excrétion	(Chen 2009)

A/chicken/Hong Kong/782/2009	77.4 HI GMT [8-192]	Protection satisfaisante contre la mortalité Peu probable réduction de l'excrétion	(Chen 2009)
------------------------------	------------------------	---	-------------

Tableau 9 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Harbin Re-5 face à différentes souches virales

Les résultats ci-dessus montrent que la réaction immunitaire provoquée par le vaccin est théoriquement suffisante pour prévenir de la mortalité mais les risques d'excrétion virale et donc de circulation à bas bruit sont importants et doivent être vérifiés par une étude clinique de l'efficacité du vaccin.

#### 2.4.2.2. Efficacité clinique

L'efficacité de ce vaccin a été étudiée face à des souches isolées à Hong-Kong entre 2008 et 2009. Elle a montré une efficacité satisfaisante dans la lutte contre la mortalité mais des limites dans la capacité à réduire l'excrétion. En effet, face à la souche A/chicken/Hong Kong/782/2009 (clade 2.3.2.1-like) aucune mortalité, une réduction de l'excrétion orale et cloacale ainsi qu'une disparition totale de l'excrétion dès 14 jours post-infection sont rapportées. Face à la souche A/chicken/Hong Kong/8825-2/08 (clade 2.3.4), on observe une diminution significative de la mortalité par rapport aux individus non vaccinés et une excrétion significativement plus faible par rapport aux individus non vaccinés mais cette excrétion reste plus importante que pour la souche précédente. On remarque donc une diminution de l'efficacité de la seconde souche par rapport à la première. Bien que les résultats restent satisfaisants, le risque d'une circulation à bas bruit du virus reste envisageable. Le vaccin Harbin reste plus performant en comparaison avec les vaccins Nobilis H5N2 et Poulvac H5N3 testés dans cette expérience. En effet ces deux autres vaccins ne protègent ni de la mortalité ni de l'excrétion face à la seconde souche (Chen 2009).

Le vaccin Harbin Re-5 est donc efficace contre les souches isolées à la même période que sa mise sur le marché en 2008. La proximité des clades des souches

circulantes et de la souche vaccinale prouve le bon choix de souche par le laboratoire Harbin à cette époque et la proximité antigénique entre ces souches explique l'efficacité du vaccin.

### 2.4.3. Le vaccin Harbin Re-6

#### 2.4.3.1. Efficacité en laboratoire

La mesure de l'inhibition de l'hémagglutination obtenue en utilisant différentes souches challenge est présentée dans le tableau 10 (Tableau 10).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	8.0 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2016)
A/chicken/Hong Kong/7035-1/2011	6.4 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2016)
A/duck/Guangxi/S1017/2013	6.5 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2016)
A/duck/DPRK/1/2013	5.8 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2016)
A/swan/Henan/2/2015	4.6 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2016)



A/chicken/YN/3/2014	3.4 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Peu probable de réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2016)
A/chicken/Shandong/A-10/2011	4.1 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Peu probable de réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2016)

Tableau 10 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Re-6 face à différentes souches virales

Les résultats obtenus sont hétérogènes mais ce vaccin est théoriquement efficace contre la plupart des souches étudiées. L'étude de l'efficacité du vaccin sur le terrain permettra de mesurer l'efficacité réelle de ce vaccin dans les élevages.

#### 2.4.3.2. Efficacité clinique

L'efficacité de ce virus a été testée face à différentes souches H5. Quatre d'entre elles appartenaient au clade 2.3.2.1, le même clade que la souche vaccinale. Ce sont les souches A/chicken/Hong Kong/7035-1/2011 (H5N1), A/duck/Guangxi/S1017/2013 (H5N1), A/duck/DPRK/1/2013 (H5N1) et A/swan/Henan/2/2015 (H5N1). Face à ces souches, le vaccin a montré une efficacité très satisfaisante avec une prévention totale de la mortalité et une suppression complète de l'excrétion orale et cloacale. Une efficacité similaire a été observée face à la souche A/chicken/Shandong/A-10/2011 (H5N1) du clade 7.2. Cependant, face à la souche A/chicken/YN/3/2014 (H5N1) du clade 2.3.4.4, on observe une létalité accrue (20%) mais surtout une excrétion orale et cloacale chez 80% des individus vaccinés 5 jours après l'inoculation du virus challenge (Zeng et al. 2016).

Ces résultats montrent bien que le vaccin est très efficace face à des virus du même clade que la souche vaccinale mais que face à des souches appartenant à un clade apparu plus récemment son efficacité s'essouffle, justifiant le développement de vaccin plus adaptés aux souches contemporaines.

#### 2.4.4. Le vaccin Harbin Re-8

##### 2.4.4.1. Efficacité en laboratoire

La mesure de l'inhibition de l'hémagglutination obtenue en utilisant différentes souches challenge est présentée dans le tableau 11 (Tableau 11).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	256 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2020)
A/duck/Guizhou/S4184/2017	64 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Peu probable réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2020)
A/chicken/Liaoning/SD007/2017	32 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2020)

Tableau 11 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Harbin Re-8 face à différentes souches virales

##### 2.4.4.2. Efficacité clinique

L'efficacité du vaccin bivalent Re-8/H7-Re-1 face à une souche H5N1 (non citée) contemporaine à la souche vaccinale a été montrée dans une étude réalisée par JiaoJiao et al. en 2019. Le virus a présenté une protection contre la mortalité dans 100% des cas et aucune excrétion virale n'a été rapportée durant les dix jours d'observation après l'inoculation du virus challenge (JiaoJiao et al. 2019). Cependant, face à des souches plus récentes, les souches H5N6 A/duck/Guizhou/S4184/2017 et H5N1 A/chicken/Liaoning/SD007/2017, le même vaccin bivalent est beaucoup moins efficace. On observe une létalité entre 40% et 50% selon la souche

challenge. De plus, la réduction de l'excrétion virale orale et cloacale n'est pas satisfaisante face à ces deux souches (Zeng et al. 2020).

Ce vaccin a donc été efficace face aux souches circulantes lors de sa mise sur le marché mais face aux souches plus récentes, les variations antigéniques ont fait que son efficacité a diminué. C'est ce qui a motivé le développement de nouvelles formules de vaccins plus adaptés aux souches circulantes.

#### 2.4.5. Le vaccin Harbin Re-11 et Re-12

##### 2.4.5.1. Efficacité en laboratoire

La mesure de l'inhibition de l'hémagglutination après vaccination face à différentes souches est présentée ci-dessous (Tableau 12) (Tableau 13).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	512 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2020)
A/chicken/Guizhou/4/13	4 HI GMT	Pas de protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2020)
A/chicken/Liaoning/SD007/2017	8 HI GMT	Pas de protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2020)

**Tableau 12** : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Harbin Re-11 face à différentes souches virales

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	256 HI GMT	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2020)
A/chicken/Guizhou/4/13	4 HI GMT	Pas de protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2020)
A/duck/Guizhou/S4184/2017	4 HI GMT	Pas de protection contre la mortalité Pas de réduction de l'excrétion	(Zeng et al. 2020)

Tableau 13 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Harbin Re-12 face à différentes souches virales

Ces virus semblent très spécifiques de leur souche homologue. Leur utilisation de manière individuelle ne serait intéressante que dans très peu de cas. Sur le terrain, ils ont été utilisés dans des vaccins bivalents ou trivalents. Leur efficacité est développée dans le paragraphe suivant.

#### 2.4.5.2. Efficacité clinique

L'efficacité sur le terrain de ces vaccins a été testée avec un vaccin trivalent Re-11, Re-12 et H7-Re-2. Les deux souches utilisées comme challenge dans cette étude sont les souches A/duck/Guizhou/S 4184/2017 (clade 2.3.4.4d) et A/chicken/Liaoning/SD 007/2017 (clade 2.3.2.1d). Ce sont des souches homologues des souches vaccinales Re-11 et Re-12 respectivement. Les résultats obtenus sont très satisfaisants avec un taux de survie de 100% et une excrétion virale

indétectable aux troisièmes et cinquièmes jours après inoculation du virus. Ces résultats étaient attendus compte tenu du choix des souches challenge qui étaient homologues aux souches vaccinales. Cependant ces résultats prouvent l'efficacité de l'utilisation d'un vaccin trivalent dans un contexte où plusieurs souches circulantes sont recensées (Zeng et al. 2020).

Depuis Janvier 2022, les vaccins Re-13 et Re-14 basés sur des virus appartenant respectivement aux clades 2.3.4.4h et 2.3.4.4b ont été mis sur le marché en Chine suite à l'émergence de souches éloignées au niveau génétique des souches Re-11 et Re-12 (Zeng et al. 2022). Les premiers résultats rapportés sont encourageants face à quatre souches A/duck/Fujian/S1424/2020 (H5N6) du clade 2.3.4.4h, A/whooper swan/Shanxi/4-1/2020 (H5N8) du clade 2.3.4.4b, A/duck/Guangxi/S30428/2021 (H5N6) du clade 2.3.4.4b et A/duck/Guangdong/S4525/2021 (H5N1) du clade 2.3.4.4b. En effet, face à ces quatre souches, les poulets vaccinés survivent dans 100% des cas et aucun d'entre eux n'a excrété le virus que ce soit par voie orale ou cloacale 5 jours après inoculation (Zeng et al. 2022).

La stratégie vaccinale mise en place par le gouvernement chinois repose donc sur une mise à jour régulière de la souche vaccinale utilisée dans le pays. Cette stratégie nécessite de mandater un laboratoire responsable du choix de la souche la plus adaptée à la souche circulante. Les vaccins Harbin utilisés depuis 2004 montrent une efficacité le plus souvent satisfaisante face aux souches circulantes au moment de la mise sur le marché du vaccin, mais cette efficacité a demandé de nombreuses mises à jour au fil des années. C'est une stratégie adaptée à la lutte contre les virus influenza. Elle nécessite cependant un investissement important dans la recherche et le développement des nouvelles souches vaccinales et n'a pas permis de stopper la circulation des virus influenza qui continue d'évoluer en Chine.

### 3. Les vaccins recombinants vectorisés

Depuis 2007, les premiers vaccins vectorisés ont été mis sur le marché pour lutter contre les virus influenza. Le principal avantage de l'utilisation de vecteur est qu'il est compatible avec une utilisation au couvoir, avec une administration in ovo ou par voie sous-cutanée dès un jour de vie (Reemers et al. 2021).

Nous allons voir dans cette partie si ces vaccins récents permettent d'obtenir une efficacité satisfaisante sur le terrain.

#### 3.1. HVT-H5, MSD

##### 3.1.1. Description du vaccin

Le vaccin HVT-H5 est un vaccin recombinant vectorisé basé sur la souche H5N1 hautement pathogène A/turkey/Turkey/01/05 (clade 2.2.1) dont le gène codant pour l'hémagglutinine a été inséré au génome d'un herpès virus de la dinde.

##### 3.1.2. Efficacité en laboratoire

Les résultats de l'étude de l'inhibition de l'hémagglutination sont présentés dans le tableau 14 (Tableau 14).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	8.6 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Reemers et al. 2021)

A/duck/Vietnam/TG24-01/05	4.5 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Reemers et al. 2021)
---------------------------	----------------------	--	-----------------------

Tableau 14 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin HVT-H5 face à différentes souches virales

Ces résultats montrent une bonne efficacité théorique du vaccin, il devrait prévenir de la mortalité et de l'excrétion du virus. Nous allons vérifier cela par l'observation de résultats d'études cliniques.

### 3.1.3. Efficacité clinique

L'efficacité sur le terrain de ce vaccin a été testé sur différentes souches. Tout d'abord, face à une souche homologue, on note de très bons résultats avec un taux de survie de 100 % et une réduction significative de l'excrétion orale et cloacale. Toutefois, les résultats sur des souches hétérologues sont plus évocateurs. On remarque que face aux souches A/chicken/Egypt/NLQP-0879/08 (clade 2.2.1.1), A/Vietnam/1194/04 (clade 1) et A/duck/Vietnam/TG24-01/05 (clade 1), trois souches hautement pathogène H5N1, le taux de survie est également de 100% et l'excrétion orale et cloacale très significativement diminuée voire nulle pour de nombreux individus vaccinés. Ces résultats sont très intéressants car ils témoignent d'une grande efficacité du vaccin que ce soit contre la souche homologue ou hétérologue. Les origines variées des souches challenge est également intéressante car elle montre la polyvalence de ce vaccin (Reemers et al. 2021). Le vaccin HVT H5 semble parfaitement adapté à une campagne de lutte contre ces virus influenza du clade 2.2.1.1. Cependant son efficacité face à des clades plus éloignés au niveau antigénique reste à prouver.

## 3.2. Vectormune, CEVA-Biomune

### 3.2.1. Description du vaccin

Le vaccin Vectormune est un vaccin recombinant vectorisé basé sur la souche hautement pathogène H5N1 A/Swan/Hungary/4999/2006 (clade 2.2) dont le gène codant pour l'hémagglutinine a été inséré au génome d'un herpes virus de la dinde.

### 3.2.2. Efficacité en laboratoire

Les résultats de l'étude de l'inhibition de l'hémagglutination sont répertoriés dans le tableau 15 (Tableau 15).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	4.0 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Possible réduction de l'excrétion	(Soejoedono et al. 2012)
A/Whooper Swan/Mongolia/3/2005	5.1 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Kapczynski et al. 2015)
A/chicken/West Java Sbg/29/2007 H5N1	5-6 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Kapczynski et al. 2015)
A/chicken/Queretaro/1458 819/95	4.5 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Kapczynski et al. 2015)



A/chicken/West-Java Nagrak/2007	3.78 log <sup>2</sup>	Probable protection contre la mortalité Possible réduction de l'excrétion	(Soejoed ono et al. 2012)
A/chicken/Purwakarta-Cilingga/142/10	4.39 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Possible réduction de l'excrétion	(Soejoed ono et al. 2012)
A/chicken/West Java-Subang/29/ 2007	4.30 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Possible réduction de l'excrétion	(Soejoed ono et al. 2012)

Tableau 15 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Vectormune face à différentes souches virales

Les résultats montrés ci-dessus témoignent d'une efficacité large du vaccin. Il devrait prévenir de la mortalité et de l'excrétion virale face aux souches testées. Les résultats cliniques permettront de confirmer ces résultats.

### 3.2.3. Efficacité clinique

L'efficacité de ce vaccin a été évaluée face à trois souches différentes dans une étude datant de 2015. La première souche est la souche A/Whooper Swan/Mongolia/3/2005 (clade 2.2) pour laquelle aucun signe clinique n'est observé chez les individus infectés, le taux de survie est de 100 % et l'excrétion orale et cloacale est significativement diminuée dès le deuxième jour. Pour les souches A/chicken/West Java Sbg/29/2007 (clade 2.1.3.2) et A/chicken/Queretaro/1458819/95 (clade Am-nonGsGD), le taux de mortalité est respectivement de 80 et 95 % associé à une diminution significative de l'excrétion orale et cloacale dès le deuxième jour (Kapczynski et al. 2015). Face aux souches A/chicken/West Java-Subang/29/2007 (clade 2.1.3) et A/chicken/Purwakarta-Cilingga/142/10 (clade 2.1.3), on peut voir que ce vaccin permet protéger de la

mortalité avec des taux de survie de respectivement 80 et 95 %. Il offre également une réduction significative de l'excrétion orale et cloacale chez les individus vaccinés (Soejoedono et al. 2012).

Ces résultats montrent une efficacité très satisfaisante avec une polyvalence en termes de provenance des souches intéressante dans la perspective d'une campagne de lutte contre un virus influenza. Cependant, la distance antigénique de la souche vaccinale (clade 2.2) avec le clade 2.3.4.4 peut être à l'origine d'une diminution d'efficacité dans les années à venir.

### 3.3. Volvac B.E.S.T, Boehringer Ingelheim

#### 3.3.1. Description du vaccin

Le vaccin Volvac B.E.S.T est un vaccin recombinant inactivé issu de la technologie "Baculovirus Expression System" qui permet d'exprimer l'hémagglutinine et la neuraminidase du virus cible. Pour cela, on utilise un baculovirus, un virus qui se développe chez les insectes. Le vaccin est alors constitué de cellules d'insectes portant le baculovirus auquel on a ajouté les séquences génétiques nécessaires à la production des protéines virales souhaitées, ici l'hémagglutinine et la neuraminidase du virus cible. (Aravalli 2017). Ici, le virus influenza utilisé est un virus H5N1 hautement pathogène (A/duck/China/E319-2/2003 clade 2.3.2) (Beato et al. 2013).

#### 3.3.2. Efficacité en laboratoire

Les valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination sont développées dans le tableau 16 (Tableau 16).

<b>Virus</b>	<b>Inhibition de l'hémagglutination</b>	<b>Efficacité attendue</b>	<b>Source</b>
Souche Homologue	9 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Beato et al. 2013)
A/chicken/Egypt/3982-8/10	6 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Beato et al. 2013)
A/chicken/Egypt/1553-2/10	4 log <sup>2</sup>	Protection satisfaisante contre la mortalité Faible réduction de l'excrétion	(Beato et al. 2013)
A/Chicken/Mexico/232/94/ CPA	>4,5 log <sup>2</sup> dès 4 semaines	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Hamad et al. 2018)
A/Chicken/FaqosEgypt /amn12/ 2011	>4,5 log <sup>2</sup> dès 4 semaines	Protection satisfaisante contre la mortalité Réduction de l'excrétion	(Hamad et al. 2018)

Tableau 16 : Valeurs de l'inhibition de l'hémagglutination mesurée chez des individus vaccinés avec le vaccin Volvac B.E.S.T face à différentes souches virales

Les résultats sont très intéressants, le vaccin semble très immunogène et très polyvalent. Ces données restent à confirmer par une évaluation de l'efficacité réelle du vaccin concernant la mortalité et l'excrétion virale.

### 3.3.3. Efficacité clinique

L'étude de l'efficacité de ce vaccin face à des souches égyptiennes du début de la décennie 2010 montrent de très bons résultats. Le vaccin offre 100 % de protection face aux souches A/chicken/Egypt/3982-8/10 (clade 2.2.1) et A/chicken/Egypt/1553-2/10 (clade 2.2.1.1). Aucun signe clinique ni aucune mortalité n'ont été rapportés, là où les individus témoins n'ont pas survécu au quatrième jour. L'excrétion est, pour la première souche, nulle dès le cinquième jour post infection que ce soit par voie oro-pharyngée ou cloacale. Pour la seconde souche, une diminution significative de l'excrétion orale et cloacale est observée dès le cinquième jour et jusqu'au dixième jour à partir duquel aucun individu n'est excréteur (Beato et al. 2013). Une autre étude, utilisant les souches A/chicken/Egypt/1709-6/2008 (2.2.1.1) et A/chicken/Egypt/Qal-3/2016 (clade 2.2.1.2) comme souches challenge, a montré que ce vaccin permettait de limiter grandement la mortalité avec un taux de mortalité de 6,7 % seulement. Il permet également une réduction significative de l'excrétion orale et cloacale face à ces deux virus (Omar, El-Dougdoug, Othman 2018).

Ces résultats font du vaccin Volvac B.E.S.T un très bon candidat pour la lutte contre les virus influenza. Ces résultats suggèrent une bonne polyvalence de ce vaccin avec une réduction de l'excrétion virale satisfaisante.

## Partie 4 - Conséquences de la vaccination sur l'épidémiologie et l'évolution du virus

### 1. Les grandes campagnes de vaccination dans le monde

Le premier programme de vaccination national est celui mis en place au Mexique en 1995 dans le cadre de la lutte contre un virus H5N2 hautement pathogène. Associée à des mesures sanitaires strictes, la campagne de vaccination a permis, avec le déploiement de 383 millions de doses, l'éradication du virus dans cette région. L'éradication totale du virus est datée du milieu de l'année 1995 et la déclaration officielle du gouvernement mexicain date de décembre 1995. Mais à la suite de cette campagne, la souche H5N2 faiblement pathogène parente de la souche hautement pathogène a continué à circuler ce qui a justifié le maintien de la vaccination dans les élevages des régions dans lesquels le virus a été détecté pour réduire les risques de mutations vers de nouvelles souches hautement pathogènes. Un manque de rigueur dans l'application des mesures de biosécurité et le manque de mise à jour de la souche vaccinale sont les principales raisons de la circulation à bas bruit du virus dans la région. La même année le Pakistan a autorisé l'utilisation d'un vaccin homologue (souche non citée) pour lutter contre l'émergence d'un virus H7N3 hautement pathogène sans qu'aucune déclaration officielle d'éradication ne soit rapportée (Swayne et al. 2011).

Par la suite, différentes épizooties de virus H5 et H7 ont motivé l'utilisation de vaccins dans le cadre de programmes de vaccination nationaux ou régionaux. Entre 2002 et 2010, 113 milliards de doses sont administrées. Sur cette période, quatre pays, la Chine, le Vietnam, l'Égypte et l'Indonésie, représentent 99 % des doses utilisées. La campagne de vaccination chinoise débute mi-2004 et représente 90,99 % des doses délivrées. En Indonésie le programme de lutte est mis en place en juin 2004 et vaut pour 2,32 % des administrations de vaccin. En octobre 2005, l'Égypte débute sa campagne vaccinale et administre, entre fin 2005 et 2010, 5 milliards de doses soit 4,65 % des doses utilisées sur cette période. Au Vietnam, la vaccination officielle débute en mars 2006 et représente 1,43 % des vaccins.

D'autres pays comme Hong Kong, la Côte d'Ivoire, Israël, le Kazakhstan, la Mongolie, les Pays-Bas, le Pakistan, la Russie, la Corée du Sud et le Soudan ont mis en place des campagnes de vaccination de moindre envergure représentant moins de 1 % des doses mondiales sur cette période. La couverture vaccinale est variable dans ces pays, elle est de 47,1 % en Chine, 69,9 % en Égypte, 52,3 % au Vietnam, 14 % en Indonésie. Hong Kong ne représente que 0,08 % des doses totales mais atteint une couverture vaccinale de 86,2 % des individus (Swayne et al. 2015) (Swayne et al. 2011).

Le bilan de ces différentes campagnes est mitigé, car les populations dans lesquelles le vaccin est approprié à la souche circulante et pour lesquelles l'administration est réalisée correctement montre des résultats satisfaisants en termes de lutte contre la maladie et la propagation du virus. Cependant, des émergences parmi des populations vaccinées ont été rapportées au Mexique, en Égypte, en Chine, en Indonésie, à Hong Kong et au Vietnam. Différentes raisons pour expliquer ces échecs vaccinaux ont été avancées. Parmi elles, le choix du vaccin qui s'avère inadapté à la souche circulante. Cela peut être dû soit à un mauvais choix initial avec une souche vaccinale qui ne génère pas une réponse immunitaire suffisante soit à une mutation du virus à l'origine d'une variation antigénique trop importante pour que le vaccin reste efficace. L'inefficacité du vaccin peut également se justifier par une mauvaise administration du vaccin (Swayne, Sims 2021).

## 2. Conséquence de la vaccination sur l'évolution des virus influenza aviaire

L'évolution des virus influenza est liée à de nombreux facteurs comme la densité des élevages, la variété des espèces sur place mais aussi les variations environnementales et la sélection naturelle qu'elle induit. L'utilisation de vaccins à grande échelle dans les zones endémiques est un potentiel facteur à l'origine d'une pression de sélection pour les virus cibles.

L'utilisation de vaccins contre les virus influenza LP et HP H5N2 au Mexique (souches A/chicken/Mexico/232/94) ont été parmi les premiers à faire leur preuve en termes économiques, en proposant une alternative bien moins coûteuse que l'abattage de masse. Les variations antigéniques observées dans cette région suite à l'introduction de la vaccination sont intéressantes. L'étude phylogénétique des souches mexicaines ont montré la présence d'une hétérogénéité des hémagglutinines et des neuraminidases avant le début de la campagne de vaccination. Cependant, un taux de mutation plus important est rapporté dans la région en comparaison avec les relevés faits aux États-Unis à la même période. Cette différence est probablement liée à la pression de sélection imposée par la vaccination. L'introduction du vaccin semble également avoir provoqué la disparition des souches les plus proches au niveau antigénique au profit d'autres souches possédant un avantage sélectif (Lee, Senne, Suarez 2004).

En Égypte, après l'introduction de la vaccination contre la souche H5N1 en fin 2005, une augmentation de la diversité génétique a rapidement été observée dès début 2006. Deux autres pics de diversité sont également rapportés environ un an après l'introduction de la vaccination des fermes commerciales en mars 2006 et l'autorisation de la vaccination pour les volailles de basse-cour en mai 2007. L'apparition de virus aux propriétés antigéniques différentes a été rapportée 18 mois après l'introduction de la vaccination. Un phénomène semblable a été observé en Chine où le vaccin s'est montré inefficace contre les virus, après un an de vaccination. De plus, le taux de substitution nucléotidique mesuré dans les pays ayant autorisé la vaccination (Égypte, Chine, Indonésie...) est plus élevé que dans des pays dans lesquels les animaux ne sont pas vaccinés (Cattoli et al. 2011). Au

Bangladesh, une augmentation de la diversité menant à un échappement à la couverture vaccinale a été observée suite à la mise en place d'un protocole de vaccination. Suite à cette variation, la pression de sélection imposée par le vaccin a diminué ce qui s'est traduit par une diminution du taux de variation nucléotidique (Kwon et al. 2020).

L'étude des variations de la souche H9N2 en Chine a montré une tendance du virus, au sein des populations vaccinées, à présenter une infectiosité plus faible et une atténuation des signes cliniques avec une diminution du taux de mortalité. La pression de sélection du vaccin favoriserait l'apparition de virus présentant une relation plus symbiotique avec son hôte (Su et al. 2020). Une étude réalisée en laboratoire sur des œufs embryonnés a montré que la présence d'anticorps issus de poulets immunisés avec un vaccin inactivé (souche non citée) est à l'origine d'une diminution du nombre de substitution d'acides aminés mais d'une variation antigénique plus précoce. En effet, la culture réalisée sous la pression d'anticorps provoque une variation antigénique après 47 générations et 7 mutations. En ce qui concerne la culture sur des œufs ne portant pas d'anticorps, la variation antigénique survient après 52 générations et 12 mutations. Dans les deux cas, les mutations observées mènent à une augmentation de la réplication et une variation antigénique (Jin et al. 2018).

Toutes ces données nous montrent que la pression de sélection imposée par la vaccination favorise la sélection de souches éloignées au niveau antigénique capable de se répliquer au sein des individus vaccinés. Cependant, compte tenu des différents facteurs qui influent sur l'évolution des virus influenza, il est difficile de tirer des conclusions avec certitude. Cette tendance à échapper à la couverture vaccinale est dangereuse pour les stratégies de contrôle de la propagation des virus influenza aviaires. La vaccination doit systématiquement être accompagnée d'autres mesures de biosécurité comme la mise en quarantaine des élevages positifs et l'abattage sélectif des lots atteints. Une vaccination qui ne permet pas de stopper la propagation du virus risque d'engendrer de nombreuses mutations et augmente le risque d'apparition de souches hautement pathogènes.



# Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité des vaccins commerciaux contre les virus influenza aviaries hautement pathogènes H5 et de comparer les différentes stratégies vaccinales de ces dernières années. En effet, dans un contexte épidémiologique mondial dans lequel les épizooties se succèdent sans que les mesures sanitaires seules ne permettent de contrôler de manière satisfaisante la propagation du virus, il est important d'envisager la vaccination comme une arme supplémentaire dans la lutte contre les virus influenza aviaries.

Cette étude nous a permis de mettre en évidence la grande diversité des vaccins utilisés ces dernières décennies. De nombreux laboratoires ont développé leur propre vaccin basé sur une souche de leur choix, ce qui nous donne une palette de résultats variés en termes de souche vaccinale mais aussi de souches challenge. Malheureusement, pour les vaccins les plus anciens qui ne sont plus utilisés aujourd'hui, nous ne disposons pas de résultats face aux virus du clade 2.3.4.4. Nous pouvons facilement imaginer que, compte tenu de la grande variabilité antigénique des virus influenza avec le temps, ces vaccins ne sont pas efficaces face à des souches de clades si éloignées.

Les observations faites dans les élevages mais aussi chez l'Homme, pour qui des rappels de vaccination annuels sont nécessaires pour garantir l'efficacité du vaccin face à la souche circulante, nous montrent la nécessité absolue de mettre régulièrement à jour les souches vaccinales si l'on souhaite avoir des résultats satisfaisants. L'étude des stratégies de lutte contre les virus influenza aviaries fait également ressortir l'importance des mesures de biosécurité et de la rigueur de leur application. Le vaccin ne peut pas être considéré comme une solution miracle qui dispense les filières d'élevage des mesures de prophylaxie et des exigences en termes sanitaire. Les résultats exposés dans cette étude nous montre qu'un vaccin efficace peut ralentir la progression du virus mais l'échappement du virus à la couverture vaccinale par le biais de la dérive antigénique orientée par la pression de sélection appliquée par la vaccination impose un contrôle régulier des souches circulantes et un effort permanent pour le respect des règles de biosécurité que sont

l'utilisation d'un équipement approprié, le nettoyage et la désinfection des bâtiments et du matériel, la réduction au maximum des contacts avec la faune sauvage, l'application des stratégies DIVA, etc.

Le rôle des autorités sanitaires, qui déterminent les modalités de la stratégie de lutte contre les virus, est primordial. Ce sont elles qui décident des vaccins autorisés et donc des souches vaccinales qui seront utilisées sur le terrain. Leur choix doit être éclairé par des rapports épidémiologiques et des essais cliniques leur permettant de faire le bon choix de la souche pour obtenir les meilleurs résultats possibles. La réactivité dans la mise à jour des souches vaccinales est aussi capitale pour garantir une couverture optimale des animaux vaccinés.

Nous nous sommes heurtés au cours de la réalisation de cette étude à plusieurs difficultés souvent liées à la disponibilité des informations concernant les vaccins utilisés. En effet, les études mentionnent rarement le vaccin utilisé et se limitent à la souche, ce qui est un problème quand nous avons plusieurs vaccins basés sur la même souche (notamment la souche A/chicken/Mexico/232/94). De plus, les données concernant le nombre de doses utilisées par vaccin dans un pays ou une région donnée sont rares. Les seules données à notre disposition sont celles du nombre global, tous vaccins confondus, de doses utilisées dans un pays, une région ou dans le monde. Enfin, les résultats des études nécessaires à l'autorisation de mise sur le marché des vaccins sont confidentiels bien qu'ils eussent été intéressants dans le contexte de cette étude.

La circulation du virus au sein de la faune sauvage et la circulation à bas bruit de virus faiblement pathogène dans les élevages sont des facteurs importants de la persistance du virus malgré des mesures de lutte importantes. Compte tenu de ces connaissances, l'éradication du virus semble impossible à atteindre et le vaccin ne peut être qu'un moyen de limiter l'impact économique et sanitaire du virus. Ce constat permet de nuancer les attentes vis-à-vis du vaccin et de se rendre compte que dans ce contexte les vaccins peuvent être une arme de choix pour faire face à la menace que représentent les virus influenza aviaires.

# Conclusion

Les observations et résultats présentés dans cette étude révèlent un bilan mitigé sur l'efficacité globale de la vaccination. En effet, malgré l'application de grandes stratégies vaccinales à travers le monde, le constat que le virus circule toujours est évident. La dérive antigénique des virus influenza est un immense obstacle pour l'efficacité des vaccins qui doivent être adaptés en permanence au virus circulants. Cependant, dans le cas où la souche vaccinale est synchronisée avec la souche circulante plusieurs vaccins ont montré une efficacité intéressante pour réduire la propagation du virus et limiter les signes cliniques et la mortalité chez les individus infectés. La stratégie nationale chinoise est un exemple de bonne adaptation de la souche vaccinale avec un laboratoire mandaté pour déterminer quel vaccin utiliser à l'échelle nationale et suivre au mieux les variations antigéniques sur le terrain. Cette stratégie a permis à la Chine, l'un des pays les plus touchés par les virus influenza aviaires, de proposer des vaccins adaptés face à des souches circulantes en constante évolution.

La lutte contre les virus influenza aviaires se présente donc comme une perpétuelle recherche de la souche la plus proche au niveau antigénique pour maximiser l'efficacité du vaccin et limiter au mieux l'impact économique et sanitaire du virus.

Les points importants à retenir pour une stratégie vaccinale efficace sont les suivants :

- Une souche vaccinale adaptée à la souche circulante pour garantir l'efficacité, l'utilisation de vaccin recombinant peut aider à adapter plus vite l'antigène exprimé par le vaccin.
- Un vaccin compatible avec les stratégies DIVA pour éviter la circulation à bas bruit du virus.
- Un vaccin facile à produire et simple à administrer pour garantir l'intérêt économique pour les éleveurs.
- L'application de mesures strictes de biosécurité : nettoyage et désinfection des murs et du matériel, prophylaxie, contrôle du mouvement des animaux, gestion des déjections, etc.

# Bibliographie

ABDELWHAB, E.M., GRUND, Christian, ALY, Mona M., BEER, Martin, HARDER, Timm C. et HAFEZ, Hafez M., 2011. Multiple dose vaccination with heterologous H5N2 vaccine: Immune response and protection against variant clade 2.2.1 highly pathogenic avian influenza H5N1 in broiler breeder chickens. *Vaccine*. août 2011. Vol. 29, no. 37, pp. 6219-6225. DOI 10.1016/j.vaccine.2011.06.090.

ALEXANDER, Dennis J., 2007. An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine*. juillet 2007. Vol. 25, no. 30, pp. 5637-5644. DOI 10.1016/j.vaccine.2006.10.051.

ARAVALLI, R. N., 2017. Chapter 60 - Gene Therapy for Liver Disease. In: MURIEL, Pablo (éd.), *Liver Pathophysiology*. [en ligne]. Boston: Academic Press. pp. 837-851. [Consulté le 24 août 2022]. ISBN 978-0-12-804274-8.

BEATO, M.S., REALPE-QUINTERO, M., BONFANTE, F., MANCIN, M., ORMELLI, S., TERREGINO, C., GONZALEZ-HERNANDEZ, C. et CAPUA, I., 2013. Cross-clade protection against H5N1 HPAI strains recently isolated from commercial poultry in Egypt with a single dose of a baculovirus based vaccine. *Vaccine*. octobre 2013. Vol. 31, no. 44, pp. 5075-5081. DOI 10.1016/j.vaccine.2013.08.073.

CATTOLI, Giovanni, FUSARO, Alice, MONNE, Isabella, COVEN, Fethiye, JOANNIS, Tony, EL-HAMID, Hatem S. Abd, HUSSEIN, Aly Ahmed, CORNELIUS, Claire, AMARIN, Nadim Mukhles, MANCIN, Marzia, HOLMES, Edward C. et CAPUA, Ilaria, 2011. Evidence for differing evolutionary dynamics of A/H5N1 viruses among countries applying or not applying avian influenza vaccination in poultry. *Vaccine*. novembre 2011. Vol. 29, no. 50, pp. 9368-9375. DOI 10.1016/j.vaccine.2011.09.127.

CDC, 2021. How Flu Viruses Can Change. *Centers for Disease Control and Prevention*. [en ligne]. 21 septembre 2021. [Consulté le 27 octobre 2022]. Disponible à l'adresse: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>

CHAMBERS, Adam C., AKSULAR, Mine, GRAVES, Leo P., IRONS, Sarah L., POSSEE, Robert D. et KING, Linda A., 2018. Overview of the Baculovirus Expression System. *Current Protocols in Protein Science*. [en ligne]. janvier 2018. Vol. 91, no. 1. [Consulté le 8 septembre 2022]. DOI 10.1002/cpps.47.

CHEN, H., 2009. Avian influenza vaccination: the experience in China: -EN- Avian influenza vaccination: the experience in China -FR- La vaccination contre l'influenza aviaire : l'expérience de la Chine -ES- La experiencia china de vacunación contra la influenza aviar. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 1 avril 2009. Vol. 28, no. 1, pp. 267-274. DOI 10.20506/rst.28.1.1860.

CHEN, Jiezhong et DENG, Yi-Mo, 2009. Influenza virus antigenic variation, host antibody production and new approach to control epidemics. *Virology Journal*. 13 mars 2009. Vol. 6, no. 1, pp. 30. DOI 10.1186/1743-422X-6-30.

CONNIE LEUNG, Y.H., LUK, Geraldine, SIA, Sin-Fun, WU, Yu-On, HO, Chuk-Kwan, CHOW, Kai-Chi, TANG, Shing-Chun, GUAN, Yi et MALIK PEIRIS, J.S., 2013. Experimental challenge of chicken vaccinated with commercially available H5 vaccines reveals loss of protection to some highly pathogenic avian influenza H5N1 strains circulating in Hong Kong/China. *Vaccine*. août 2013. Vol. 31, no. 35, pp. 3536-3542. DOI 10.1016/j.vaccine.2013.05.076.

ELLIS, Trevor M., LEUNG, Connie Y. H. C., CHOW, Mary K. W., BISSETT, Lucy A., WONG, William, GUAN, Yi et MALIK PEIRIS, J. S., 2004. Vaccination of chickens against H5N1 avian influenza in the face of an outbreak interrupts virus transmission. *Avian Pathology*. août 2004. Vol. 33, no. 4, pp. 405-412. DOI 10.1080/03079450410001724012.

GASHAW, Mullusew, [sans date]. A Review on Avian Influenza and its Economic and Public Health Impact. . Vol. 4, no. 1, pp. 13.

GUYONNET, Vincent et PETERS, Andrew R., 2020. Are current avian influenza vaccines a solution for smallholder poultry farmers? *Gates Open Research*. 26 août 2020. Vol. 4, pp. 122. DOI 10.12688/gatesopenres.13171.1.

HAMAD, Mustafa, AMEN, Omar, MAHMOUD, Mohamed, HASSANIN, Ola et SAIF-EDIN, Mostafa, 2018. Effectiveness of different avian influenza (H5) vaccination regimens in layer chickens on the humoral immune response and interferon-alpha signalling immune marker. *Veterinary Research Communications*. juin 2018. Vol. 42, no. 2, pp. 145-152. DOI 10.1007/s11259-018-9717-1.

HASAN, Noor Haliza, IGNJATOVIC, Jagoda, PEASTON, Anne et HEMMATZADEH, Farhid, 2016. Avian Influenza Virus and DIVA Strategies. *Viral Immunology*. mai 2016. Vol. 29, no. 4, pp. 198-211. DOI 10.1089/vim.2015.0127.

HEGAZY, Ahmed M.E., YEHIA, Nahed, HASSAN, Abeer F.I., EL-SAADONY, Mohamed. T., ABOELENIN, Salama Mostafa, SOLIMAN, Mohamed M. et TOLBA, Hala M.N., 2021. The potency of newly development H5N8 and H9N2 avian influenza vaccines against the isolated strains in laying hens from Egypt during 2019. *Saudi Journal of Biological Sciences*. septembre 2021. Vol. 28, no. 9, pp. 5310-5316. DOI 10.1016/j.sjbs.2021.05.049.

HEIN, Ruud, KOOPMAN, Rik, GARCÍA, Maricarmen, ARMOUR, Natalie, DUNN, John R., BARBOSA, Taylor et MARTINEZ, Algis, 2021. Review of Poultry Recombinant Vector Vaccines. *Avian Diseases*. [en ligne]. 26 août 2021. Vol. 65, no. 3. [Consulté le 12 septembre 2022]. DOI 10.1637/0005-2086-65.3.438.

JADHAO, Samadhan J., LEE, Chang-Won, SYLTE, Matt et SUAREZ, David L., 2009. Comparative efficacy of North American and antigenically matched reverse genetics derived H5N9 DIVA marker vaccines against highly pathogenic Asian H5N1 avian influenza viruses in chickens. *Vaccine*. octobre 2009. Vol. 27, no. 44, pp. 6247-6260. DOI 10.1016/j.vaccine.2009.07.110.

JIAOJIAO, Wu, XIANYING, Zeng, XIAOHAN, Chen, JINKAI, Zang, HONGMEI, Bao, JIANZHONG, Shi, GUOHUA, Deng, XINGFU, Guo, JINGLI, Liu, SHENGGANG, Mao, FAN, Yang, ZHIYU, Chen, XIANGNAN, Sun, TONG, Lu, HUALAN, Chen et GUOBIN, Tian, 2019. The protection efficacy of H5/H7 avian influenza inactivated vaccine in commercial broilers. *Zhongguo Yufang Shouyi Xuebao / Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine*. 2019. Vol. 41, no. 6, pp. 611-615.

JIN, Haiyun, WANG, Wan, YANG, Xueqin, SU, Hailong, FAN, Jiawen, ZHU, Rui, WANG, Shifeng, SHI, Huoying et LIU, Xiufan, 2018. Evolution of H9N2 avian influenza virus in embryonated chicken eggs with or without homologous vaccine antibodies. *BMC Veterinary Research*. 6 mars 2018. Vol. 14, no. 1, pp. 71. DOI 10.1186/s12917-018-1391-6.

KANDEIL, Ahmed, KAYED, Ahmed, MOATASIM, Yassmin, WEBBY, Richard J., MCKENZIE, Pamela P., KAYALI, Ghazi et ALI, Mohamed A., 2017. Genetic characterization of highly pathogenic avian influenza A H5N8 viruses isolated from wild birds in Egypt. *The Journal of General Virology*. juillet 2017. Vol. 98, no. 7, pp. 1573-1586. DOI 10.1099/jgv.0.000847.

KANDEIL, Ahmed, SABIR, Jamal S. M., ABDELAAL, Ahmed, MATTAR, Ehab H., EL-TAWEEL, Ahmed N., SABIR, Mumdooh J., KHALIL, Ahmed Aly, WEBBY, Richard, KAYALI, Ghazi et ALI, Mohamed A., 2018. Efficacy of commercial vaccines against newly emerging avian influenza H5N8 virus in Egypt. *Scientific Reports*. décembre 2018. Vol. 8, no. 1, pp. 9697. DOI 10.1038/s41598-018-28057-x.

KAPCZYNSKI, Darrell R., ESAKI, Motoyuki, DORSEY, Kristi M., JIANG, Haijun, JACKWOOD, Mark, MORAES, Mauro et GARDIN, Yannick, 2015. Vaccine protection of chickens against antigenically diverse H5 highly pathogenic avian influenza isolates with a live HVT vector vaccine expressing the influenza hemagglutinin gene derived from a clade 2.2 avian influenza virus. *Vaccine*. 25 février 2015. Vol. 33, no. 9, pp. 1197-1205. DOI 10.1016/j.vaccine.2014.12.028.

KILANY, Walid H., SAFWAT, Marwa, MOHAMMED, Samy M., SALIM, Abdullah, FASINA, Folorunso Oludayo, FASANMI, Olubunmi G., SHALABY, Azhar G., DAUPHIN, Gwenaëlle, HASSAN, Mohammed K., LUBROTH, Juan et JOBRE, Yilma M., 2016. Protective Efficacy of Recombinant Turkey Herpes Virus (rHVT-H5) and Inactivated H5N1 Vaccines in Commercial Mulard Ducks against the Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) H5N1 Clade 2.2.1 Virus. *PLOS ONE*. 15 juin 2016. Vol. 11, no. 6, pp. e0156747. DOI 10.1371/journal.pone.0156747.

KIM, Se Mi, KIM, Young-Il, PASCUA, Philippe Noriel Q. et CHOI, Young Ki, 2016. Avian Influenza A Viruses: Evolution and Zoonotic Infection. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. août 2016. Vol. 37, no. 4, pp. 501-511. DOI 10.1055/s-0036-1584953.

KUMAR, Mahesh, CHU, Hsien-Jue, RODENBERG, Jeff, KRAUSS, Scott et WEBSTER, Robert G., 2007. Association of serologic and protective responses of avian influenza vaccines in chickens. *Avian Diseases*. mars 2007. Vol. 51, no. 1 Suppl, pp. 481-483. DOI 10.1637/7605-041706R1.1.

KWON, Jung-Hoon, LEE, Dong-Hun, CRIADO, Miria Ferreira, KILLMASTER, Lindsay, ALI, Md Zulfekar, GIASUDDIN, Mohammad, SAMAD, Mohammed A, KARIM, Md. Rezaul, HASAN, Mahmudul, BRUM, Eric, NASRIN, Tanzinah et SWAYNE, David E, 2020. Genetic evolution and transmission dynamics of clade 2.3.2.1a highly pathogenic avian influenza A/H5N1 viruses in Bangladesh. *Virus Evolution*. 1 juillet 2020. Vol. 6, no. 2, pp. veaa046. DOI 10.1093/ve/veaa046.

LATORRE-MARGALEF, Neus, TOLF, Conny, GROSOBOIS, Vladimir, AVRIL, Alexis, BENGTSOON, Daniel, WILLE, Michelle, OSTERHAUS, Albert D. M. E., FOUCHIER, Ron A. M., OLSEN, Björn et WALDENSTRÖM, Jonas, 2014. Long-term variation in influenza A virus prevalence and subtype diversity in migratory mallards in northern Europe. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 22 avril 2014. Vol. 281, no. 1781, pp. 20140098. DOI 10.1098/rspb.2014.0098.

LEE, Chang-Won, SENNE, Dennis A. et SUAREZ, David L., 2004. Effect of Vaccine Use in the Evolution of Mexican Lineage H5N2 Avian Influenza Virus. *Journal of Virology*. août 2004. Vol. 78, no. 15, pp. 8372-8381. DOI 10.1128/JVI.78.15.8372-8381.2004.

LEE, Dong-Hun, CRIADO, Miria Ferreira et SWAYNE, David E., 2021. Pathobiological Origins and Evolutionary History of Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2 janvier 2021. Vol. 11, no. 2, pp. a038679. DOI 10.1101/cshperspect.a038679.

LONG, Jason S., MISTRY, Bhakti, HASLAM, Stuart M. et BARCLAY, Wendy S., 2019. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nature Reviews Microbiology*. février 2019. Vol. 17, no. 2, pp. 67-81. DOI 10.1038/s41579-018-0115-z.

LUPIANI, Blanca et REDDY, Sanjay M., 2009. The history of avian influenza. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. juillet 2009. Vol. 32, no. 4, pp. 311-323. DOI 10.1016/j.cimid.2008.01.004.

MONTO, Arnold S. et WEBSTER, Robert G., 2013. Influenza pandemics: History and lessons learned. In: WEBSTER, Robert G., MONTO, Arnold S., BRACIALE, Thomas J. et LAMB, Robert A. (éd.), *Textbook of Influenza*. [en ligne]. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd. pp. 20-34. [Consulté le 5 novembre 2022]. ISBN 978-1-118-63681-7.

NOGALES, Aitor et MARTÍNEZ-SOBRIDO, Luis, 2016. Reverse Genetics Approaches for the Development of Influenza Vaccines. *International Journal of Molecular Sciences*. 22 décembre 2016. Vol. 18, no. 1, pp. 20. DOI 10.3390/ijms18010020.

NYPAVER, Cynthia, DEHLINGER, Cynthia et CARTER, Chelsea, 2021. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2021. Vol. 66, no. 1, pp. 45-53. DOI 10.1111/jmwh.13203.

OMAR, Dalia, EL-DOUGDOUG, K. et OTHMAN, B., 2018. EVALUATION OF RECOMBINANT AVIAN INFLUENZA COMPARED TO INACTIVATED VACCINES TO INDUCE IMMUNE RESPONSE IN CHICKEN. *Arab Universities Journal of Agricultural Sciences*. 1 septembre 2018. Vol. 26, no. 2, pp. 667-678. DOI 10.21608/ajs.2018.15999.

PANTIN-JACKWOOD, M. J. et SWAYNE, D. E., 2009. Pathogenesis and pathobiology of avian influenza virus infection in birds. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*. avril 2009. Vol. 28, no. 1, pp. 113-136.

PEYRE, M, FUSHENG, G, DESVAUX, S et ROGER, F, 2008. Avian influenza vaccines: a practical review in relation to their application in the field with a focus on the Asian experience. . 2008. pp. 21.

PHILIPPON, Damien A M, WU, Peng, COWLING, Benjamin J et LAU, Eric H Y, 2020. Avian Influenza Human Infections at the Human-Animal Interface. *The Journal of Infectious Diseases*. 23 juillet 2020. Vol. 222, no. 4, pp. 528-537. DOI 10.1093/infdis/jiaa105.

PLOTKIN, Stanley A. et GILBERT, Peter B., 2012. Nomenclature for Immune Correlates of Protection After Vaccination. *Clinical Infectious Diseases*. 1 juin 2012. Vol. 54, no. 11, pp. 1615-1617. DOI 10.1093/cid/cis238.

POETRI, O.N., BOUMA, A., MURTINI, Sri, CLAASSEN, I., KOCH, G., SOEJOEDONO, Retno D., STEGEMAN, J.A. et VAN BOVEN, M., 2009. An inactivated H5N2 vaccine reduces transmission of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus among native chickens. *Vaccine*. mai 2009. Vol. 27, no. 21, pp. 2864-2869. DOI 10.1016/j.vaccine.2009.02.085.

POHLMANN, Anne, KING, Jacqueline, FUSARO, Alice, ZECCHIN, Bianca, BANYARD, Ashley C., BROWN, Ian H., BYRNE, Alexander M. P., BEERENS, Nancy, LIANG, Yuan, HEUTINK, Rene, HARDERS, Frank, JAMES, Joe, REID, Scott M., HANSEN, Rowena D. E., LEWIS, Nicola S., HJULSAGER, Charlotte, LARSEN, Lars E., ZOHARI, Siamak, ANDERSON, Kristofer, BRÖJER, Caroline, NAGY, Alexander, SAVIČ, Vladimir, VAN BORM, Steven, STEENSELS, Mieke, BRIAND, Francois-Xavier, SWIETON, Edyta, SMIETANKA, Krzysztof, GRUND, Christian, BEER, Martin et HARDER, Timm, 2022. Has Epizootic Become Enzootic? Evidence for a Fundamental Change in the Infection Dynamics of Highly Pathogenic Avian Influenza in Europe, 2021. PEIRIS, J. S. Malik (éd.), *mBio*. 30 août 2022. Vol. 13, no. 4, pp. e00609-22. DOI 10.1128/mbio.00609-22.

QIAO, Chuanling, TIAN, Guobin, JIANG, Yongping, LI, Yanbing, SHI, Jianzhong, YU, Kangzhen et CHEN, Hualan, 2006. Vaccines Developed for H5 Highly Pathogenic Avian Influenza in China. *Annals of the New York Academy of Sciences*. octobre 2006. Vol. 1081, no. 1, pp. 182-192. DOI 10.1196/annals.1373.022.

QIN, Li, GILBERT, Peter B., COREY, Lawrence, MCEL RATH, M. Juliana et SELF, Steven G., 2007. A Framework for Assessing Immunological Correlates of Protection in Vaccine Trials. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 novembre 2007. Vol. 196,



no. 9, pp. 1304-1312. DOI 10.1086/522428.

REEMERS, Sylvia, VERSTEGEN, Iwan, BASTEN, Stephanie, HUBERS, Willem et VAN DE ZANDE, Saskia, 2021. A broad spectrum HVT-H5 avian influenza vector vaccine which induces a rapid onset of immunity. *Vaccine*. février 2021. Vol. 39, no. 7, pp. 1072-1079. DOI 10.1016/j.vaccine.2021.01.018.

SOEJOEDONO, Retno D., MURTINI, Sri, PALYA, Vilmos, FELFÖLDI, Balázs, MATÓ, Tamás et GARDIN, Yannick, 2012. Efficacy of a Recombinant HVT-H5 Vaccine Against Challenge with Two Genetically Divergent Indonesian HPAI H5N1 Strains. *Avian Diseases*. décembre 2012. Vol. 56, no. 4s1, pp. 923-927. DOI 10.1637/10169-041012-ResNote.1.

SONNBERG, Stephanie, 2013. Natural history of highly pathogenic avian influenza H5N1. . *Virus Res*. 2013. pp. 16.

STRUNA, Hugo, 2022. Deux vaccins contre la grippe aviaire en cours d'expérimentation en France. *www.euractiv.fr*. [en ligne]. 17 mai 2022. [Consulté le 6 novembre 2022]. Disponible à l'adresse: <https://www.euractiv.fr/section/agriculture-alimentation/news/deux-vaccins-contre-la-grippe-aviaire-en-cours-dexperimentation-en-france/>

SU, Hailong, ZHAO, Yu, ZHENG, Lirong, WANG, Shifeng, SHI, Huoying et LIU, Xiufan, 2020. Effect of the selection pressure of vaccine antibodies on evolution of H9N2 avian influenza virus in chickens. *AMB Express*. 27 mai 2020. Vol. 10, no. 1, pp. 98. DOI 10.1186/s13568-020-01036-0.

SWAYNE, David E., 2012. Impact of Vaccines and Vaccination on Global Control of Avian Influenza. *Avian Diseases*. décembre 2012. Vol. 56, no. 4s1, pp. 818-828. DOI 10.1637/10183-041012-Review.1.

SWAYNE, David E. et SIMS, Leslie D., 2021. Avian Influenza. In: METWALLY, Samia, EL IDRISSEI, Ahmed et VILJOEN, Gerrit (éd.), *Veterinary Vaccines*. [en ligne]. 1. Wiley. pp. 229-251. [Consulté le 29 septembre 2022]. ISBN 978-1-119-50595-2.

SWAYNE, David E., SUAREZ, David L., SPACKMAN, Erica, JADHAO, Samadhan, DAUPHIN, Gwenaëlle, KIM-TORCHETTI, Mia, MCGRANE, James, WEAVER, John, DANIELS, Peter, WONG, Frank, SELLECK, Paul, WIYONO, Agus, INDRIANI, Risa, YUPIANA, Yuni, SAWITRI SIREGAR, Elly, PRAJITNO, Teguh, SMITH, Derek et FOUCHIER, Ron, 2015. Antibody Titer Has Positive Predictive Value for Vaccine Protection against Challenge with Natural Antigenic-Drift Variants of H5N1 High-Pathogenicity Avian Influenza Viruses from Indonesia. *Journal of Virology*. 21 janvier 2015. Vol. 89, no. 7, pp. 3746-3762. DOI 10.1128/JVI.00025-15.

SWAYNE, D.E., PAVADE, G., HAMILTON, K., VALLAT, B. et MIYAGISHIMA, K., 2011. Assessment of national strategies for control of high-pathogenicity avian influenza and lowpathogenicity notifiable avian influenza in poultry, with emphasis on vaccines and vaccination: -EN- -FR- Évaluation des stratégies nationales de lutte contre l'influenza aviaire hautement pathogène et l'influenza aviaire faiblement pathogène à déclaration obligatoire chez les volailles, et plus particulièrement du recours aux vaccins et à la vaccination -ES- Evaluación de estrategias nacionales de lucha contra la influenza aviar altamente patógena y la influenza aviar levemente patógena de declaración obligatoria en aves de corral, haciendo hincapié en las vacunas y la vacunación. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 1 décembre 2011. Vol. 30, no. 3, pp. 839-870. DOI 10.20506/rst.30.3.2081.

TROMBETTA, Claudia Maria et MONTOMOLI, Emanuele, 2016. Influenza immunology evaluation and correlates of protection: a focus on vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2 août 2016. Vol. 15, no. 8, pp. 967-976. DOI 10.1586/14760584.2016.1164046.

WAHIS, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2022]. Disponible à l'adresse: <https://wahis.woah.org/#/dashboards/control-measure-dashboard>

WEBSTER, R G, HULSE-POST, D J, STURM-RAMIREZ, K M, GUAN, Y, PEIRIS, M, SMITH, G et CHEN, H, 2006. Changing Epidemiology and Ecology of Highly Pathogenic Avian H5N1 Influenza Viruses. . 2006. pp. 5.

WILLE, Michelle et HOLMES, Edward C., 2020. The Ecology and Evolution of Influenza Viruses. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. juillet 2020. Vol. 10, no. 7, pp. a038489. DOI 10.1101/cshperspect.a038489.

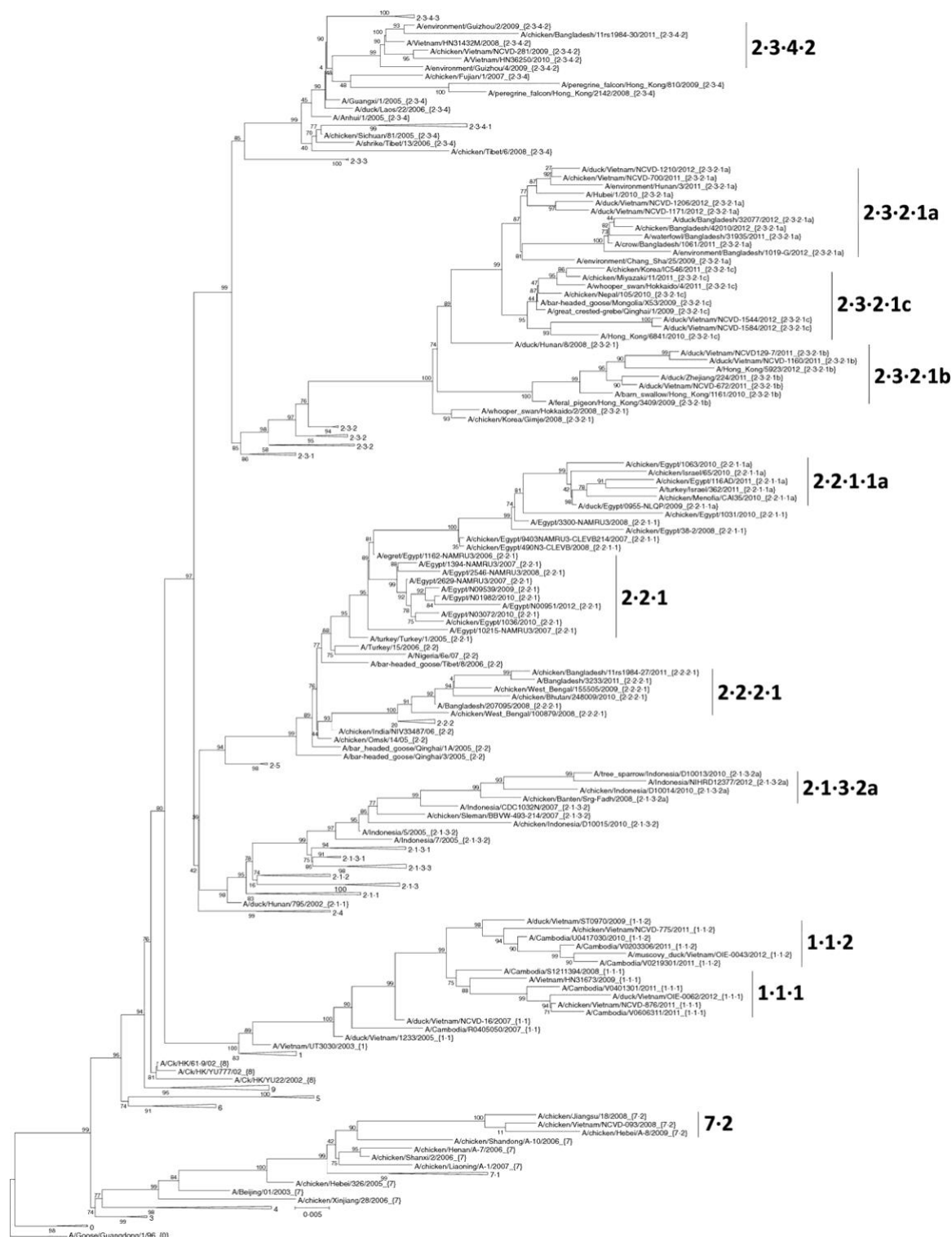
WORLD HEALTH ORGANIZATION/WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH/FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (WHO/OIE/FAO) H5N1 EVOLUTION WORKING GROUP, 2014. Revised and updated nomenclature for highly pathogenic avian influenza A (H5N1) viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2014. Vol. 8, no. 3, pp. 384-388. DOI 10.1111/irv.12230.

ZENG, Xian-ying, CHEN, Xiao-han, MA, Shu-jie, WU, Jiao-jiao, BAO, Hong-mei, PAN, Shu-xin, LIU, Yan-jing, DENG, Guo-hua, SHI, Jian-zhong, CHEN, Pu-cheng, JIANG, Yong-ping, LI, Yan-bing, HU, Jing-lei, LU, Tong, MAO, Sheng-gang, GUO, Xing-fu, LIU, Jing-li, TIAN, Guo-bin et CHEN, Hua-lan, 2020. Protective efficacy of an H5/H7 trivalent inactivated vaccine produced from Re-11, Re-12, and H7-Re2 strains against challenge with different H5 and H7 viruses in chickens. *Journal of Integrative Agriculture*. septembre 2020. Vol. 19, no. 9, pp. 2294-2300. DOI 10.1016/S2095-3119(20)63301-9.

ZENG, Xianying, DENG, Guohua, LIU, Liling, LI, Yanbing, SHI, Jianzhong, CHEN, Pucheng, FENG, Huapeng, LIU, Jingli, GUO, Xingfu, MAO, Shenggang, YANG, Fan, CHEN, Zhiyu, TIAN, Guobin et CHEN, Hualan, 2016. Protective Efficacy of the Inactivated H5N1 Influenza Vaccine Re-6 Against Different Clades of H5N1 Viruses Isolated in China and the Democratic People's Republic of Korea. *Avian Diseases*. mai 2016. Vol. 60, no. 1s, pp. 238-240. DOI 10.1637/11178-051915-ResNote.

ZENG, Xian-ying, HE, Xin-wen, MENG, Fei, MA, Qi, WANG, Yan, BAO, Hong-mei, LIU, Yan-jing, DENG, Guo-hua, SHI, Jian-zhong, LI, Yan-bing, TIAN, Guo-bin et CHEN, Hua-lan, 2022. Protective efficacy of an H5/H7 trivalent inactivated vaccine (H5-Re13, H5-Re14, and H7-Re4 strains) in chickens, ducks, and geese against newly detected H5N1, H5N6, H5N8, and H7N9 viruses. *Journal of Integrative Agriculture*. 1 juillet 2022. Vol. 21, no. 7, pp. 2086-2094. DOI 10.1016/S2095-3119(22)63904-2.

# Annexes



**Annexe 1** : arbre phylogénétique de la lignée issue de la souche A/goose/Guangdong/1/1996 (World Health Organization/World Organisation for Animal Health/Food and Agriculture Organization (WHO/OIE/FAO) H5N1 Evolution Working Group 2014)



## **Avantages et limites de la vaccination dans la lutte contre les virus influenza H5 hautement pathogènes chez les volailles**

**Auteur :** Hugo Monier

### **Résumé**

Les virus influenza aviaires H5 représentent une préoccupation majeure pour les autorités sanitaires mondiales. Ils sont un danger à la fois pour les filières d'élevages et pour la santé publique. Leur contrôle, que ce soit par des mesures sanitaires ou par la vaccination, a été un enjeu capital dans tous les pays touchés.

Cette étude bibliographique a pour objectif d'évaluer l'efficacité des vaccins basés sur des souches H5 utilisées sur le terrain. Nous avons regroupé les résultats de nombreuses études portant sur plusieurs vaccins inactivés, issus de techniques de génétique inverse ou vectorisés. Pour chaque vaccin, nous avons regroupé les données du corrélat de protection qu'est l'inhibition de l'hémagglutination, de la protection contre la mortalité et de l'impact sur l'excrétion virale des animaux vaccinés.

Les résultats nous montrent que la dérive antigénique des virus influenza est un obstacle important à l'efficacité des vaccins qui diminue avec l'évolution des souches circulantes. La stratégie vaccinale la plus adaptée pour répondre aux virus influenza aviaire H5 serait donc l'utilisation de vaccins pour lesquels l'antigène exprimé est facilement adaptable à la souche identifiée sur le terrain. Pour cela, le vaccin doit permettre une application efficace des stratégies DIVA. Cependant, aucune stratégie vaccinale ne peut fonctionner sans être associée à des mesures sanitaires strictes.

**Mots-Clés :** influenza aviaire, H5, vaccin, efficacité, dérive antigénique

## **Advantages and limitations of vaccination in the control of highly pathogenic H5 influenza viruses in poultry**

**Author:** Hugo MONIER

### **Abstract**

Avian influenza viruses represent a major concern for health authorities worldwide. They are a danger both for the farming industry and for public health. Their control has been a key issue in all affected countries, whether through health measures or vaccination.

This bibliographic study aims to evaluate the effectiveness of vaccines based on H5 strains used in the field. We have combined the results of numerous studies on several inactivated vaccines, derived from reverse genetic techniques or vectorized. For each vaccine, we picked together data on the correlate of protection that is inhibition of hemagglutination, the protection against mortality and the impact on viral excretion of vaccinated animals.

The results show us that the antigenic drift of influenza viruses is a major obstacle to the effectiveness of vaccines which decreases with the evolution of circulating strains. The most appropriate vaccine strategy to respond to H5 avian influenza viruses would therefore be the use of vaccines for which the expressed antigen is easily adaptable to the strain identified in the field. To this end, the vaccine must allow an effective application of DIVA strategies. However, no vaccine strategy can work without being associated with strict health measures.

**Key words:** avian influenza, H5, vaccine, efficacy, antigenic drift