



HAL
open science

Investigation du système immunitaire chez les oiseaux sauvages

Albane Tsocanakis

► **To cite this version:**

Albane Tsocanakis. Investigation du système immunitaire chez les oiseaux sauvages. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04299746

HAL Id: dumas-04299746

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04299746v1>

Submitted on 22 Nov 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.

Copyright

Année 2023

INVESTIGATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE CHEZ LES OISEAUX SAUVAGES

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 24 juillet 2023

par

Albane, Jeanne TSOCHANAKIS

sous la direction de

Grégory JOUVION

JURY

| | | |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Présidente du jury : | Mme Sophie LE PODER | Professeure à l'EnvA |
| Directeur de thèse : | M. Grégory JOUVION | Professeur à l'EnvA |
| Examinatrice : | Mme Delphine LE ROUX | Maître de Conférences HDR à l'EnvA |
| Membre invité : | M. Pascal ARNÉ | Maître de Conférences à l'EnvA |

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version juin 2023

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

| | | | | |
|-----|-------------------|------------|---------------------------|-------|
| M | Adjou | Karim | Professeur | DPASP |
| M | Audigié | Fabrice | Professeur | DEPEC |
| M | Bellier | Sylvain | Professeur | DSBP |
| M | Blaga | Radu | Professeur | DSBP |
| M | Blot | Stéphane | Professeur | DEPEC |
| M | Boulouis | Henri-Jean | Professeur émérite | DSBP |
| Mme | Chahory | Sabine | Professeur | DEPEC |
| M | Chateau | Henry | Professeur | DSBP |
| Mme | Chetboul | Valerie | Professeur | DEPEC |
| Mme | Crevier-Denoix | Nathalie | Professeur | DSBP |
| M | Degueurce | Christophe | Professeur | DSBP |
| M | Denoix | Jean-Marie | Professeur | DEPEC |
| M | Desquilbet | Loïc | Professeur | DSBP |
| Mme | Dufour | Barbara | Professeur émérite | DPASP |
| M | Eloit | Marc | Professeur | DSBP |
| M | Fayolle | Pascal | Professeur émérite | DEPEC |
| M | Federighi | Michel | Professeur | DPASP |
| M | Fontbonne | Alain | Professeur | DEPEC |
| Mme | Gilbert | Caroline | Professeur | DSBP |
| M | Grandjean | Dominique | Professeur | DEPEC |
| Mme | Grimard-Ballif | Bénédicte | Professeur | DPASP |
| Mme | Haddad-Hoang Xuan | Nadia | Professeur | DPASP |
| M | Jouvion | Gregory | Professeur | DSBP |
| M | Kohlhauer | Matthias | Professeur | DSBP |
| Mme | Le Poder | Sophie | Professeur | DSBP |
| Mme | Le Roux | Delphine | Maître de conférences HDR | DSBP |
| M | Manassero | Mathieu | Professeur | DEPEC |
| Mme | Maurey-Guénec | Christelle | Professeur | DEPEC |
| M | Millemann | Yves | Professeur | DPASP |
| Mme | Pilot-Storck | Fanny | Professeur | DSBP |
| M | Ponter | Andrew | Professeur | DPASP |
| Mme | Risco-Castillo | Véronica | Maître de conférences HDR | DSBP |
| Mme | Rivière | Julie | Maître de conférences HDR | DPASP |
| Mme | Robert | Céline | Professeur | DSBP |
| M | Tiret | Laurent | Professeur | DSBP |
| M | Tissier | Renaud | Professeur | DSBP |
| M | Verwaerde | Patrick | Professeur | DEPEC |
| Mme | Viateau | Véronique | Professeur | DEPEC |

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

| | | | | |
|-----|-------------------|-------------|-------------------------------|-------|
| M | Arné | Pascal | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Barassin | Isabelle | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Barbarino | Alix | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Benchekroun | Ghita | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Bertoni | Lelia | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Bolnot | Francois | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Canonne-Guibert | Morgane | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Chevallier | Lucie | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Cochet-Faivre | Noëlle | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Cordonnier-Lefort | Nathalie | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Coudry | Virginie | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Crepeaux | Guillemette | Maître de conférences | DSBP |
| M | Crozet | Guillaume | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | De Paula Reis | Alline | Maître de conférences | DPASP |
| M | Delsart | Maxime | Maître de conférences associé | DPASP |
| Mme | Denis | Marine | Ingénieur de recherche (DMV) | DPASP |
| M | Deshuillers | Pierre | Maître de conférences | DSBP |
| M | Gauthier | Michel | Maître de conférences associé | DPASP |
| Mme | Guérin | Virginie | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Guétin-Poirier | Valentine | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Jacquet | Sandrine | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| M | Kurtz | Maxime | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Lagrée | Anne-Claire | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Le Dudal | Marine | Ingénieur de recherche (DMV) | DSBP |
| Mme | Legrand | Chantal | Maître de conférences associé | DSBP |
| M | Mammeri | Mohamed | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Manguin | Estelle | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Marignac | Genevieve | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Marotto | Stéphanie | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| M | Mauffré | Vincent | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Maurice | Emeline | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Mespoules-Rivière | Céline | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Mtimet | Narjès | Maître de conférences | DPASP |
| M | Mortier | Jérémy | Maître de conférences associé | DEPEC |
| M | Nudelmann | Nicolas | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Pignon | Charly | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| M | Polack | Bruno | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Quéré | Émilie | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Ravary-Plumioën | Bérandère | Ingénieur de recherche (DMV) | DPASP |
| M | Reyes-Gomez | Edouard | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Rose | Hélène | Maître de conférences associé | DSBP |
| M | Tanquerel | Ludovic | Maître de conférences | DEPEC |

Remerciements

À Mme Sophie Le Poder, Présidente du Jury de cette thèse, Professeure à l'EnvA,
pour avoir accepté la présidence de cette thèse avec enthousiasme.

À Mme Delphine Le Roux, Maître de conférences habilité à diriger des recherches à l'EnvA,
pour avoir accepté d'être mon examinatrice et pour m'avoir prêté sa version imprimée de l'ouvrage Avian immunology (K.A. Schat, B. Kaspers, P. Kaiser) qui m'a été de grande utilité.

À M. Grégory Jouvion, Professeur à l'EnvA,
pour m'avoir encadrée pour la réalisation de ce travail, pour ses conseils et pour m'avoir permis d'assister à des prélèvements effectués sur des manchots de Humboldt au Parc zoologique de Paris dans le cadre d'une étude sur l'aspergillose.

À M. Pascal Arné, Maître de conférences à l'EnvA
pour m'avoir proposé ce sujet et pour ses enseignements de préparation au monitorat au centre hospitalier universitaire vétérinaire pour la faune sauvage (Chuv-FS).

À ma famille et mes amis

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Table des matières | 1 |
| Liste des figures | 3 |
| Liste des tableaux | 5 |
| Liste des abréviations | 7 |
| Introduction | 9 |
| Première partie : présentation du système immunitaire aviaire | 11 |
| 1. Structure du système immunitaire | 11 |
| A. À l'échelle des organes et des tissus | 11 |
| a. Organes lymphoïdes primaires | 12 |
| b. Organes lymphoïdes secondaires | 13 |
| B. À l'échelle cellulaire | 14 |
| C. À l'échelle moléculaire | 15 |
| a. Récepteurs membranaires | 15 |
| b. Facteurs humoraux | 17 |
| c. Complexe majeur d'histocompatibilité aviaire | 19 |
| 2. Développement et évolution | 22 |
| A. Développement de la bourse de Fabricius | 22 |
| B. Particularités des anticorps aviaires | 23 |
| C. Modulation endocrine de l'immunité | 25 |
| 3. Déroulement des réponses immunitaires | 28 |
| Deuxième partie : moyens et méthodes d'étude actuellement utilisés | 31 |
| 1. Outils d'étude de la structure immunitaire | 31 |
| A. Évaluation d'indicateurs structurels de l'immunocompétence | 31 |
| a. Autopsie et histologie | 31 |
| b. Comptage des leucocytes | 34 |
| c. Concentrations en protéines sériques ou plasmatiques | 35 |
| B. Moyens d'étudier la variabilité intra- et interspécifique | 35 |
| a. Variabilité du complexe majeur d'histocompatibilité | 35 |
| b. Épitopes partagés entre immunoglobulines aviaires | 37 |
| 2. Outils d'étude de la fonction immunitaire | 39 |
| A. Tests fonctionnels d'immunocompétence | 39 |
| a. Mesure de la réponse immunitaire innée | 39 |
| b. Mesure de la réponse immunitaire spécifique | 40 |
| c. Mise à l'épreuve de la résistance de l'hôte | 40 |
| B. Détermination de facteurs d'influence de l'immunité aviaire | 41 |
| a. Facteurs individuels | 41 |
| b. Facteurs environnementaux | 45 |
| Troisième partie : applications en avifaune sauvage | 51 |
| 1. Les oiseaux sauvages, de potentiels réservoirs de danger pour l'Homme | 51 |
| A. <i>Virus West Nile et Usutu</i> | 52 |
| a. West Nile | 52 |
| b. Usutu | 55 |
| B. <i>Grippe aviaire</i> | 56 |
| 2. La sensibilisation associée à la captivité en centre de soin et en parc animalier | 59 |
| A. <i>Infections courantes des oiseaux sauvages en milieux captifs</i> | 59 |
| a. Infections bactériennes | 59 |
| b. Infections virales | 60 |
| c. Infections mycosiques | 61 |

| | |
|---|-----------|
| d. Infections parasitaires..... | 62 |
| <i>B. Influence du stress lié à la captivité sur la sensibilité aux maladies.....</i> | <i>63</i> |
| 3. Les pistes de prévention des maladies en avifaune sauvage | 66 |
| A. Développement d'outils pour pallier les difficultés diagnostiques..... | 66 |
| B. Modalités de réponse aux vaccins | 68 |
| C. Essais de vaccination | 70 |
| a. West Nile | 70 |
| b. Influenza aviaire | 73 |
| c. Aspergillose | 76 |
| Conclusion | 83 |
| Liste des références bibliographiques | 85 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Schéma et dissection d'un poulet montrant l'emplacement des principaux organes lymphoïdes (Schéma personnel ; photographies : Davison, 2014) | 11 |
| Figure 2 : Histologie topographique de la bourse de Fabricius (Montage légendé personnel ; lames : Cordonnier, 2019) | 12 |
| Figure 3 : Visualisation de nœuds lymphatiques muraux au microscope électronique (Olah <i>et al.</i> , 2014) | 13 |
| Figure 4 : Frottis sanguins montrant des leucocytes aviaires (Campbell, 2015) | 14 |
| Figure 5 : T et B Cell Receptors chez les oiseaux et les mammifères (Murphy et Weaver, 2016 ; Smith et Göbel, 2014) | 16 |
| Figure 6 : Diversification des B Cell Receptors par conversion génétique (Montage personnel ; schémas : Murphy et Weaver, 2016) | 16 |
| Figure 7 : Cascade du complément (Juul-Madsen <i>et al.</i> , 2014) | 18 |
| Figure 8 : Association du complexe majeur d'histocompatibilité avec la sensibilité et la résistance aux agents infectieux (Kaufman, 2014) | 20 |
| Figure 9 : Développement des follicules de la bourse de Fabricius (Fellah <i>et al.</i> , 2014) | 22 |
| Figure 10 : Modélisation d'une IgY aviaire et comparaison avec une IgG humaine (Le Roux, 2017) | 23 |
| Figure 11 : Transfert maternel d'anticorps dans l'œuf (Ferreira Júnior <i>et al.</i> , 2018) | 24 |
| Figure 12 : Influence hormonale sur le système immunitaire (Schéma personnel) | 25 |
| Figure 13 : Production d'immunoglobulines et transfert à la descendance (Montage personnel) | 27 |
| Figure 14 : Interactions entre cellules immunitaires lors de stimulation antigénique (Ferreira Júnior <i>et al.</i> , 2018) | 28 |
| Figure 15 : Aspect macroscopique des organes lymphoïdes et évolution dimensionnelle fonction de l'âge chez le poulet (Khenenou, 2008) | 32 |
| Figure 16 : Lames histologiques d'organes lymphoïdes sains d'oiseaux (Hérin, 2015) | 33 |
| Figure 17 : Taille des follicules bursaux fonction de l'âge chez le poulet (Khenenou, 2008) | 34 |
| Figure 18 : Répartition géographique des allèles des CMH I et II chez le pluvier neigeux (Cruz-López <i>et al.</i> , 2020) | 37 |
| Figure 19 : Analyse au Western blot de la réactivité croisée des anticorps 3C10 et CH31 avec les sérums de neuf espèces de l'ordre des Galliformes (Benčina <i>et al.</i> , 2014) | 38 |

| | |
|--|----|
| Figure 20 : Évolution de paramètres immunologiques chez des oisillons appartenant à cinq espèces de passereaux, en fonction du type de couverture terrestre dans un rayon d'un kilomètre autour des nids (Merrill <i>et al.</i> , 2019) | 46 |
| Figure 21 : Facteurs influençant la réponse immunitaire chez les oiseaux sauvages (Schéma personnel)..... | 50 |
| Figure 22 : Cycle de transmission du virus West Nile (Pradier <i>et al.</i> , 2012)..... | 53 |
| Figure 23 : Expression clinique de la maladie de West Nile chez des oiseaux sensibles (Jiménez de Oya <i>et al.</i> , 2019) | 54 |
| Figure 24 : Distribution géographique des virus West Nile et Usutu en Europe (Zannoli et Sambri, 2019)..... | 56 |
| Figure 25 : Cas de grippe aviaire chez l'Homme (Li <i>et al.</i> , 2019)..... | 58 |
| Figure 26 : Lésions macroscopiques d'aspergillose (Melo <i>et al.</i> , 2020)..... | 62 |
| Figure 27 : Modification de la composition du microbiote intestinal pendant la réhabilitation (Song <i>et al.</i> , 2022)..... | 64 |
| Figure 28 : Variabilité d'interaction entre un anticorps secondaire spécifique de l'ordre des Passeriformes avec les immunoglobulines de type Y d'oiseaux appartenant aux familles membres de ce même ordre, et avec celles d'individus issus d'autres ordres aviaires (Fassbinder-Orth <i>et al.</i> , 2016)..... | 67 |
| Figure 29: Réponse immunitaire humorale observée pour chaque ordre aviaire après vaccination contre H5N2 (Philippa <i>et al.</i> , 2007)..... | 74 |
| Figure 30 : Réponse immunitaire humorale observée chez le cygne tuberculé et le pigeon biset (Dolka <i>et al.</i> , 2016)..... | 75 |
| Figure 31 : Effet de l'administration successive de vaccins hétérologues sur la production d'anticorps dirigés contre H5N3 (Vergara-Alert <i>et al.</i> , 2011) | 76 |
| Figure 32 : L'administration orale de <i>E. coli</i> O86:B7 protège les dindes contre l'aspergillose (Mateos-Hernández <i>et al.</i> , 2020) | 77 |
| Figure 33 : L'administration orale de <i>E. coli</i> O86:B7 induit une diminution des titres en IgA anti- α -Gal dans les poumons, corrélée aux lésions observées lors d'aspergillose (Mateos-Hernández <i>et al.</i> , 2020)..... | 78 |
| Figure 34 : Enjeux et aboutissements de l'investigation du système immunitaire chez les oiseaux sauvages (Schéma personnel) | 81 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I : Récapitulatif des éléments structuraux du système immunitaire des oiseaux (Montage personnel ; lame : Campbell, 2015 ; figure : Smith et Göbel, 2014) | 21 |
| Tableau II : Caractéristiques des immunoglobulines du poulet (<i>Gallus gallus domesticus</i>) (Härtle <i>et al.</i> , 2014) | 24 |
| Tableau III : Formulations vaccinales disponibles pour administration <i>in ovo</i> (Schijns <i>et al.</i> , 2014) | 69 |
| Tableau IV : Évaluation de l'efficacité de vaccins contre la maladie de West Nile chez des oiseaux sauvages d'espèces diverses (Jiménez de Oya <i>et al.</i> , 2019) | 71 |

Liste des abréviations

ACTH : *adrenocorticotropic hormone* (hormone corticotrope hypophysaire)

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

α -Gal : galactose-alpha-1,3

α 1,3-GT : alpha1,3-galactosyltransférase

BCR : *B Cell Receptor*

CD3 : cluster de différenciation 3

CMH I ou II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe I ou II

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CSF : *colony-stimulating factors*

ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay* (technique d'immunoabsorption par enzyme liée)

ETM : éléments-trace métalliques

FcR : *Fc Receptor*

H : hémagglutinine

IAHP : influenza aviaire hautement pathogène

Ig : immunoglobuline

IFN : interféron

IL : interleukine

LB : lymphocyte B

LPS : lipopolysaccharide

LT : lymphocyte T

N : neuraminidase

NK : *natural killer*

PHA : phytohémagglutinine

PCR : *polymerase chain reaction* (réaction de polymérisation en chaîne)

TCR : *T Cell Receptor*

TGF- β : *transforming growth factor- β*

TLR : *Toll Like Receptor*

TNF : *tumor necrosis factor*

Introduction

Les oiseaux (*Aves*) sont une classe de vertébrés comportant une **pluralité d'espèces**, que l'on peut diviser en **trois groupes interconnectés** : les oiseaux sauvages qui ne sont pas en relation avec les êtres humains, les oiseaux sauvages vivant à proximité de l'Homme, ainsi que les oiseaux élevés par l'Homme. Les **espèces sauvages** vivant librement sont susceptibles de **véhiculer** des agents pathogènes et de les transmettre aux espèces d'élevage, qui vivent dans des conditions de forte concentration et sont potentiellement plus sensibles à ces agents. La transmission de ces agents de maladies peut ainsi avoir un impact sanitaire, économique et zoonotique important. À l'inverse, les **actions humaines** sont susceptibles de **perturber** les conditions de vie des espèces sauvages, notamment au travers des infrastructures qui concentrent des oiseaux en état de captivité, comme les zoos ou les centres de soin. Le stress induit peut moduler leur résistance aux maladies et leur capacité de retransmettre des infections acquises aux populations libres, une fois relâchés dans leur milieu naturel. C'est au cœur de ces problématiques de sensibilité et de transmission que l'**immunité** joue un rôle clé. La compréhension du système immunitaire aviaire est un atout pour concevoir des **stratégies préventives** afin de protéger les oiseaux et les Hommes.

Le **système immunitaire** est un ensemble coordonné d'éléments biologiques permettant la défense de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux. On connaît en détail ce système chez les mammifères, en revanche celui des **oiseaux** présente encore des inconnues. Les **investigations** menées pour mieux comprendre ce système conduisent à développer de nouveaux outils d'étude et de diagnostic. En particulier, les recherches qui concernent l'avifaune **sauvage** ont pour dessein de préserver la faune menacée, mais aussi de lutter contre la transmission de maladies à l'Homme. **Quels moyens sont employés pour approfondir les connaissances actuelles du système immunitaire aviaire dans l'objectif de prévenir les infections en avifaune sauvage ?**

En première partie, nous détaillons les éléments **structuraux** qui composent le système immunitaire des oiseaux, ainsi que les **interactions** qui établissent les réponses immunitaires. En particulier, nous nous focalisons sur les points qui distinguent le système aviaire de celui des mammifères.

La deuxième partie fait état des **outils** permettant d'étudier l'immunité aviaire, à la fois sur le plan structurel et fonctionnel. On dispose actuellement de moyens d'évaluation quantitatifs et qualitatifs de l'**immunocompétence**, permettant de comparer les réponses immunitaires interindividuelles et interspécifiques. En outre, on connaît des facteurs qui **influencent** les réponses immunitaires, dont il faut tenir compte dans les activités de comparaison.

Enfin, nous présentons en troisième partie des champs d'**application** de la recherche effectuée dans le domaine de l'immunologie chez les oiseaux sauvages. Nous insistons d'abord sur l'importance d'approfondir les connaissances dans ce domaine pour protéger la **santé publique**. Nous précisons ensuite l'implication de l'immunité dans l'augmentation de la sensibilité aux maladies pour les oiseaux sauvages qui se retrouvent en **captivité**. Nous évoquons enfin le développement de moyens préventifs afin de préserver les espèces aviaires sauvages, en particulier la **vaccination**.

Première partie : présentation du système immunitaire aviaire

Dans cette partie, nous faisons état des connaissances concernant la structure du système immunitaire chez les oiseaux, sa mise en place et ses modalités d'action.

1. Structure du système immunitaire aviaire

Le système immunitaire des oiseaux présente des similarités avec celui des mammifères, car tous deux ont évolué à partir d'un même ancêtre commun reptilien. L'accent est mis sur les particularités aviaires en comparaison des mammifères.

A. À l'échelle des organes et des tissus

À l'instar du système immunitaire des mammifères, celui des oiseaux est composé d'organes lymphoïdes primaires et secondaires. Olah *et al.* (2014) ont explicité les structures et les rôles de chacun d'entre eux. La *figure 1* montre la localisation anatomique des principaux organes lymphoïdes.

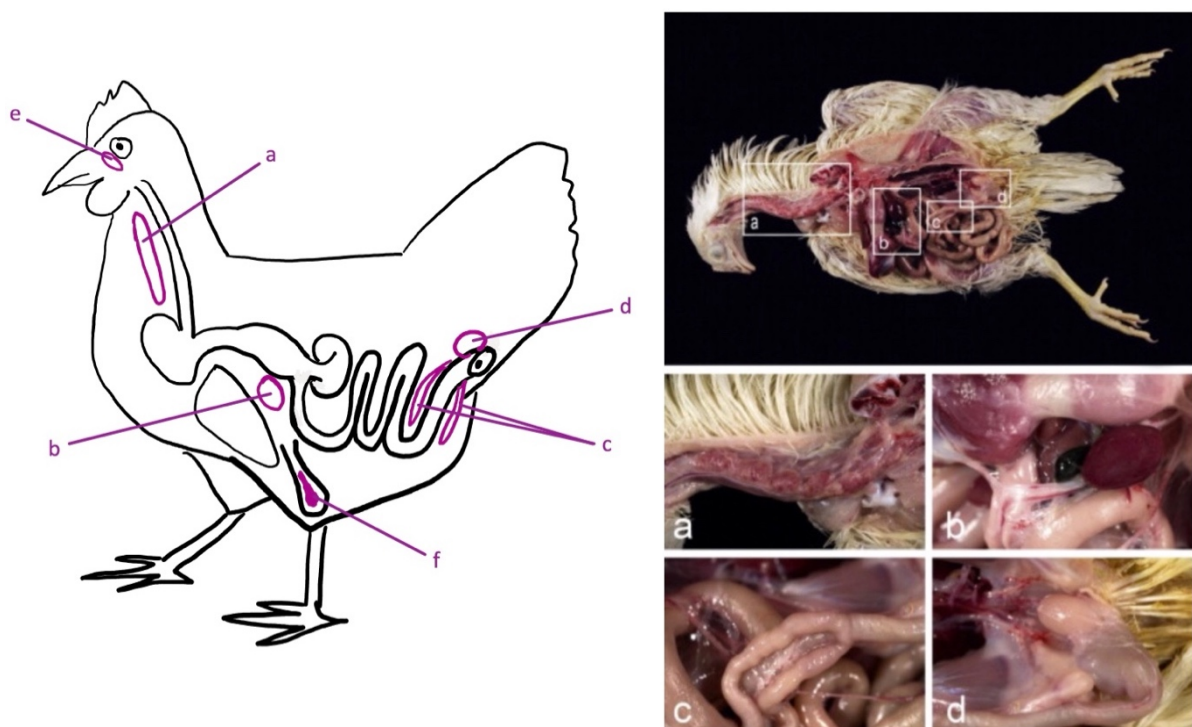


Figure 1 : Schéma et dissection d'un poulet montrant l'emplacement des principaux organes lymphoïdes (Schéma personnel ; photographies : Davison, 2014)

Schéma et photographies : le thymus (a) se trouve le long de la veine jugulaire et au-dessus du jabot ; la rate (b) est visible sous le proventricule à proximité de la vésicule biliaire ; les tonsilles cæcales (c) se situent aux extrémités proximales des cæca près de la jonction iléo-cæcale ; la bourse de Fabricius (d) est dorsale au cloaque.

Schéma uniquement : la glande de Harder (e) est une structure infra-oculaire ; la moëlle osseuse (f) est une composante lymphoïde.

a. Organes lymphoïdes primaires

Le **thymus** est l'organe siège de la production des lymphocytes T. De chaque côté du cou des oiseaux, 7 à 8 lobes séparés s'étendent parallèlement aux veines jugulaires internes, de la troisième vertèbre cervicale aux premiers segments thoraciques. La structure histologique est comparable à celle des mammifères.

La **bourse de Fabricius** est un organe propre aux oiseaux, dans lequel a lieu la production et la maturation des lymphocytes B (qui sont produits dans la moelle osseuse chez les mammifères). Il s'agit d'un sac situé entre le cloaque et le sacrum, relié au *proctodeum* par un conduit, recouvert d'une épaisse couche musculaire et d'une séreuse. À l'intérieur, la bourse est organisée en une quinzaine de feuillets longitudinaux dont l'apex est orienté vers la lumière de l'organe. Chaque feuillet est constitué de follicules (ou lobules) formant deux couches séparées par un septum conjonctif et vasculaire, recouverts par un épithélium de revêtement. Les structures conjonctivo-vasculaires sont reliées à celles de la couche muqueuse, qui tapisse la musculature. Un follicule comprend une corticale (cellules réticulaires fibroblastiques et macrophagiques, capillaires sanguins) et une médullaire (cellules réticulaires épithéliales et macrophagiques, lymphoblastes); il contient les lymphocytes B produits et des plasmocytes. L'histologie topographique de l'organe est illustrée par la *figure 2*.

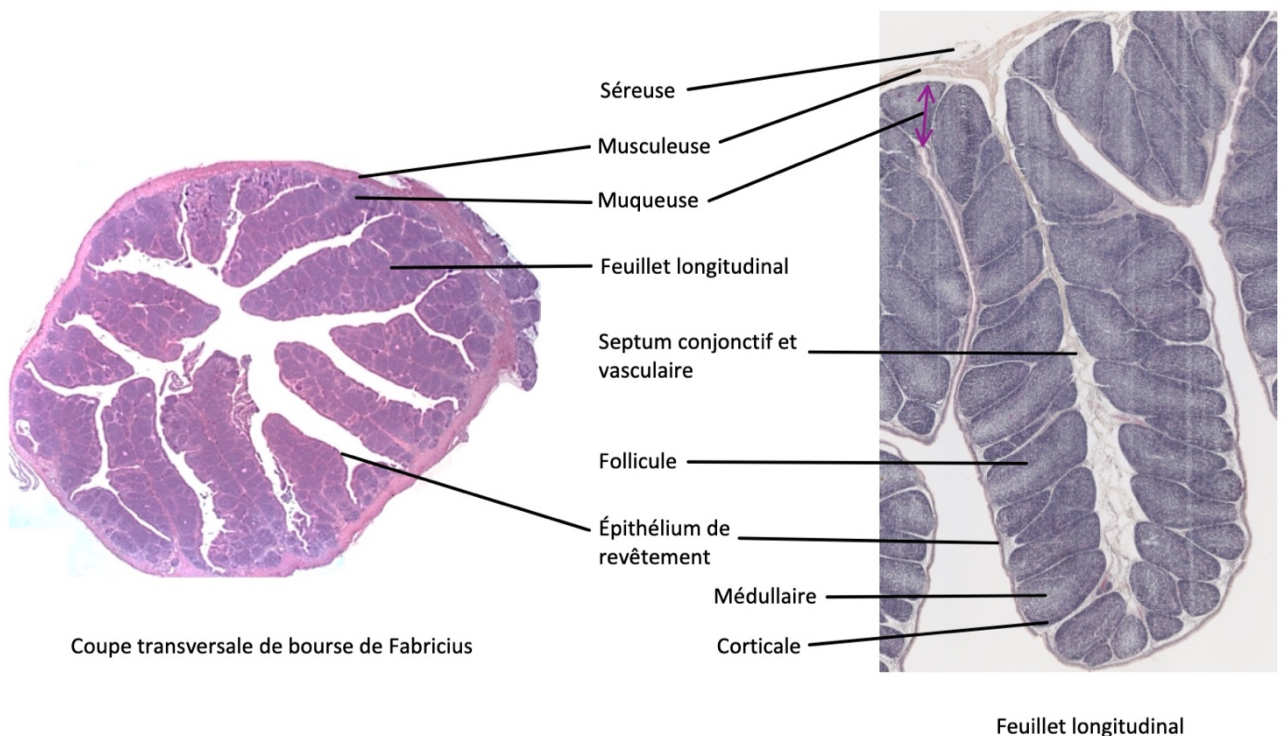


Figure 2 : Histologie topographique de la bourse de Fabricius (Montage légendé personnel ; lames : Cordonnier, 2019)

À gauche, la coupe transversale montre la structure interne de l'organe à l'échelle tissulaire. On visualise les feuillets longitudinaux dont l'apex est orienté vers la lumière, entourés par la musculature et la séreuse. L'image de droite permet de visualiser en détail la structure d'un feuillet. Cet élément comporte plusieurs follicules formant deux couches autour d'un septum, entourés par un épithélium.

b. Organes lymphoïdes secondaires

Contrairement aux mammifères, la majorité des oiseaux ne possèdent pas de véritables nœuds lymphatiques, qui sont remplacés par des « **nœuds lymphatiques muraux** » associés aux vaisseaux lymphatiques et n'interrompant pas le flux lymphatique. Quelques espèces aquatiques font exception, comme le cygne (*Cygnus* sp.) et le canard (*Anas* sp.) qui possèdent des sortes de nœuds lymphatiques. Histologiquement, les sinus lymphatiques aviaires ne comportent pas de système de filtre, tandis que chez les mammifères ce rôle est assuré par des fibres réticulaires et des macrophages. Les lymphocytes qu'ils contiennent sont majoritairement de type B, tandis que la proportion en lymphocytes T est plus importante dans les nœuds lymphatiques de mammifères. La *figure 3* détaille la structure des nœuds lymphatiques muraux en microscopie électronique.

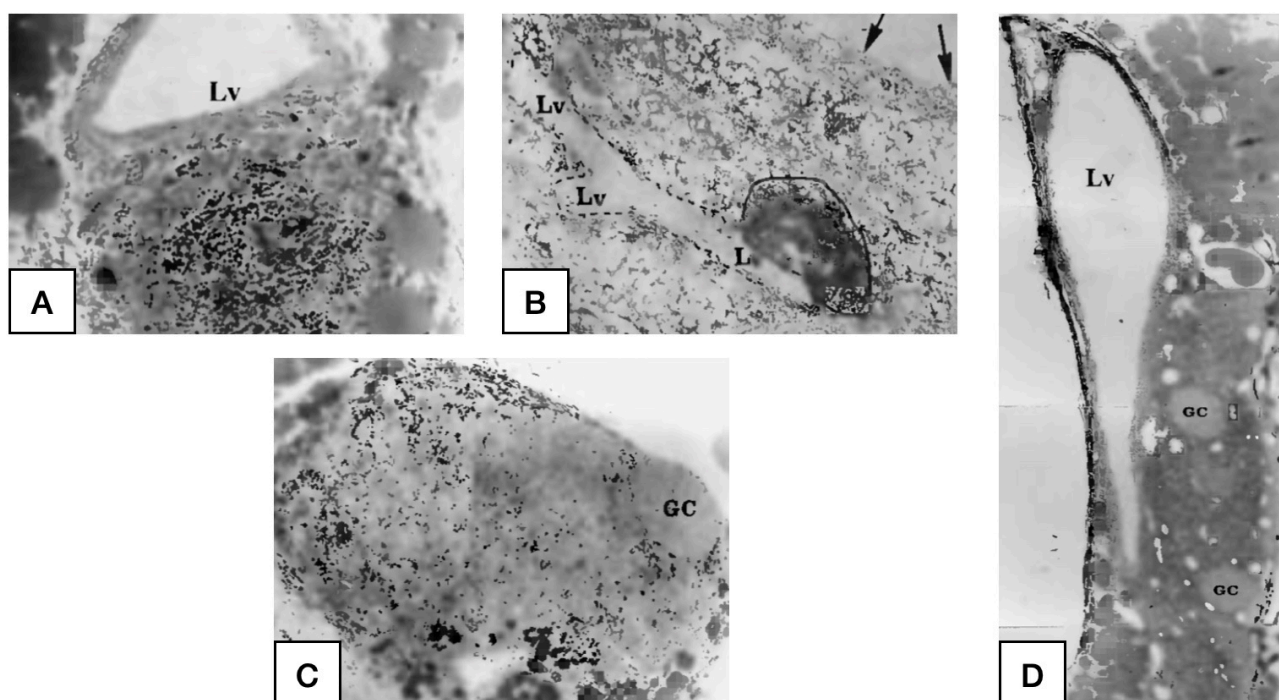


Figure 3 : Visualisation de nœuds lymphatiques muraux au microscope électronique
(Olah *et al.*, 2014)

On perçoit trois groupes de nœuds lymphatiques qui correspondent probablement à différents stades de développement
Type 1 : simple accumulation lymphoïde (L) sur le bord d'un vaisseau lymphatique (Lv), faiblement entourée d'adipocytes et traversée de vaisseaux sanguins. Vue en coupe transversale en **A**, en coupe longitudinale en **B**.
Type 2 : accumulation lymphoïde plus grande, comportant quelques centres germinatifs (GC) et de nombreux érythrocytes épars, partiellement encapsulée. Visible en **C**.
Type 3 : tissu lymphoïde dense produisant des sinus ramifiés et contenant de nombreux centres germinatifs, partiellement encapsulé. Visible en **D**.

La **rate** joue un rôle lymphoïde important chez les oiseaux du fait de l'absence de nœuds lymphatiques et d'un système vasculaire lymphatique peu développé. Elle repose dorsalement et sur la gauche du proventricule. Sa structure histologique est comparable à celle de la rate des mammifères, en revanche la circulation sanguine y est fermée tandis qu'elle est ouverte chez les mammifères. De plus, elle n'a pas la fonction de réservoir de globules rouges contrairement à celle des mammifères.

Les oiseaux possèdent, comme les mammifères, un **tissu lymphoïde associé aux muqueuses**, en particulier dans les bronches, le tube digestif (plaques de Peyer de l'intestin, amygdales caecales), ainsi que dans certaines structures péri-oculaires (conjonctive, glande de Harder) et dans la glande pinéale.

La **moelle osseuse** joue un rôle comparable à celui de la rate chez les oiseaux, tandis que c'est le site majeur de formation d'anticorps chez les mammifères.

Le **sang** peut contenir de façon transitoire des leucocytes migrant vers les tissus.

B. À l'échelle cellulaire

L'immunité des oiseaux implique certains **leucocytes** sanguins (Fairbrother *et al.*, 2004) :

- Les **lymphocytes** : cellules B et T (immunité spécifique), cellules Natural Killer (immunité non spécifique).
- Les **monocytes** : précurseurs des macrophages et des cellules dendritiques (immunité non spécifique).
- Les **granulocytes** : hétérophiles, éosinophiles et basophiles (immunité non spécifique). À l'instar de ceux des mammifères, les éosinophiles attaquent les parasites, tandis que les basophiles libèrent des médiateurs de l'inflammation. Chez les oiseaux, les **hétérophiles** sont les homologues des neutrophiles des mammifères, qui constituent la première ligne de défense contre les bactéries. Ils comportent 2 à 3 lobes nucléaires et des granules cytoplasmiques rouges à roses. Des exemples de granulocytes sont visibles dans la *figure 4*.

Ces cellules interagissent entre elles et avec les agents pathogènes grâce à des récepteurs de surface.

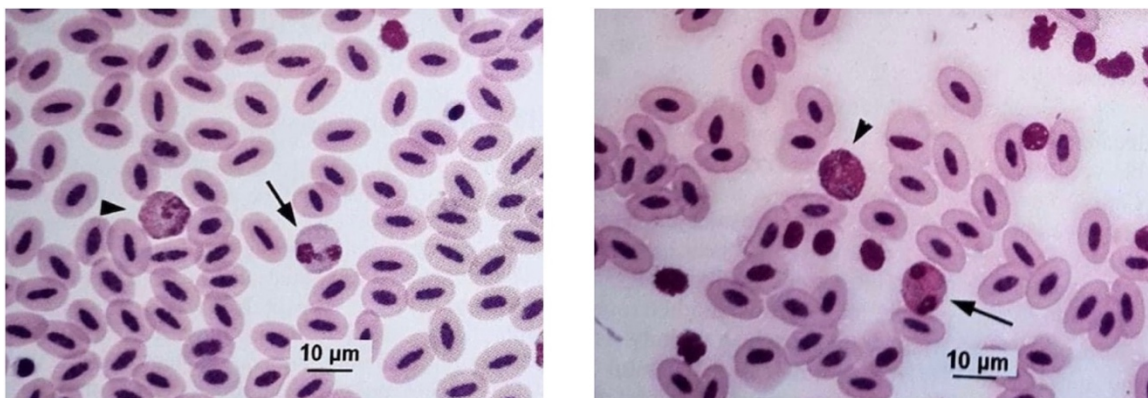


Figure 4 : Frottis sanguins montrant des leucocytes aviaires (Campbell, 2015)

Granulocytes éosinophiles (flèches) et hétérophiles (têtes de flèches) sur des frottis sanguins de chouette rayée (*Strix varia*) à gauche, et d'aigle royal (*Aquila chrysaetos*) à droite, en coloration de Wright-Giemsa.

C. À l'échelle moléculaire

Nous abordons à présent les constituants moléculaires de l'immunité aviaire, à savoir les récepteurs membranaires impliqués dans la reconnaissance antigénique, les facteurs humoraux aux rôles divers, ainsi que le complexe majeur d'histocompatibilité qui communique avec les lymphocytes de type T en leur présentant les antigènes.

a. Récepteurs membranaires

Concernant l'immunité innée, les **Toll Like Receptors** (TLR) s'activent quand ils reconnaissent un motif relatif à un type particulier d'agent infectieux, déclenchant alors la production de peptides anti-microbiens. D'après Juul-Madsen *et al.* (2014), le répertoire de ces récepteurs identifié chez le poulet (*Gallus gallus domesticus*) inclut au moins une molécule ressemblant à un TLR humain (TLR1, TLR6 ou TLR10), certains homologues à des récepteurs de mammifères (TLR2, TLR4, TLR5 et TLR7), d'autres trouvés uniquement chez l'oiseau (dénommés TLR15 et TLR21).

Concernant l'immunité adaptative, le **T Cell Receptor** (TCR) permet à un lymphocyte T de reconnaître un peptide antigénique associé aux chaînes du complexe majeur d'histocompatibilité. Smith et Göbel (2014) ont indiqué qu'il s'agit d'un complexe formé d'un hétérodimère et de composants signalétiques. À l'instar de celui des mammifères, le TCR aviaire se compose de deux chaînes d'immunoglobulines α et β (ou γ et δ), chaque chaîne étant formée d'une partie constante et d'une partie variable. La transduction du signal, qui lance la formation du cluster d'activation supramoléculaire, est effectuée par le complexe CD3. Chez les mammifères, le complexe CD3 comporte les dimères $\zeta\zeta$, $\gamma\epsilon$ et $\delta\epsilon$. Chez le poulet, on retrouve un dimère $\zeta\zeta$, en revanche il existe seulement un gène CD3 ϵ homologue à celui des mammifères et un gène CD3 γ/δ qui est la combinaison des CD3 γ et CD3 δ mammaliens (probablement issue de l'évolution génétique au sein des vertébrés). La transduction du signal n'a pas été étudiée en profondeur, mais semble similaire à celle observée chez les mammifères. Le **B Cell Receptor** (BCR) est localisé à la surface de la membrane plasmique des lymphocytes B pour reconnaître l'antigène. Sayegh *et al.* (2000) affirment que chez le poulet, il est structurellement et fonctionnellement équivalent à celui des mammifères. Le BCR comporte une immunoglobuline de type M et une région de transduction du signal (immunoglobulines α et β) homologue au CD79 mammalien. La structure du BCR et du TCR est illustrée en *figure 5*.

Le **Fc Receptor** (FcR), localisé sur les cellules effectrices du système immunitaire, reconnaît la partie constante des immunoglobulines. Le FcR sert ainsi de lien entre l'immunité humorale du système immunitaire adaptatif représentée par les anticorps, et les cellules du système immunitaire inné. Chez le poulet, cinq protéines de type FcR ont été décrites (Härtle *et al.*, 2014) : le récepteur polymérique gg-pIgR, un homologue du FcRn mammalien (appelé FcRY), une protéine de type FcR à laquelle il manque la liaison aux immunoglobulines (Ig) de type Y (FcRL), et deux récepteurs capables de lier les IgY (ggFcR et CHIR-AB1).

La majorité des mammifères (dont l'Homme) génèrent une grande part de leur diversité de récepteurs antigéniques en rassemblant des segments génétiques selon plusieurs combinaisons. Chez les oiseaux, cette **diversification** se fait surtout par un processus de conversion génétique : comme le montre la *figure 6*, de courtes séquences de gènes sont remplacées par des segments provenant de pseudogènes (Murphy et Weaver, 2016a).

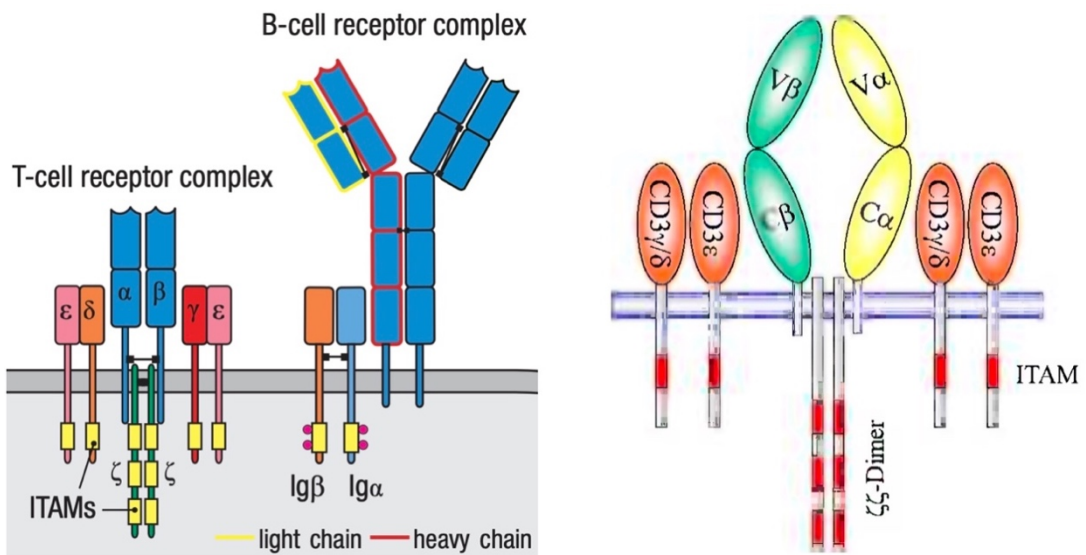


Figure 5 : T et B Cell Receptors chez les oiseaux et les mammifères (Murphy et Weaver, 2016 ; Smith et Göbel, 2014)

La structure du TCR et du BCR des mammifères est schématisée à gauche. Celle du TCR des oiseaux est présentée à droite. On peut voir qu'il comporte deux chaînes d'immunoglobulines α et β comme celui des mammifères. En revanche le complexe CD3, acteur de la transduction du signal, est différent. Il est constitué d'un dimère ζ - ζ et de deux dimères ϵ - γ/δ , car le gène $CD3\gamma/\delta$ aviaire combine les gènes $CD3\gamma$ et $CD3\delta$ des mammifères. Le BCR aviaire, non représenté ici, est structurellement semblable à celui des mammifères.

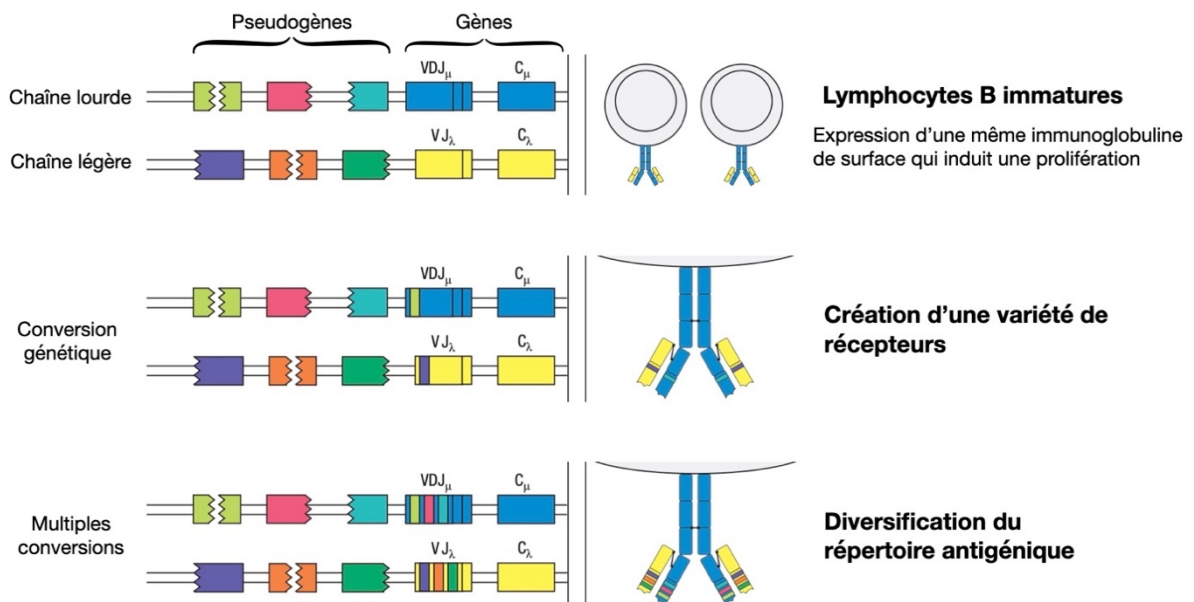


Figure 6 : Diversification des B Cell Receptors par conversion génétique (Montage personnel ; schémas : Murphy et Weaver, 2016)

Chez les oiseaux, des séquences pseudogénétiques sont introduites dans les gènes codant pour les chaînes lourdes et légères du BCR. C'est ainsi que, par de multiples conversions génétiques, les lymphocytes B acquièrent une diversité de récepteurs spécifiques d'antigènes différents.

b. Facteurs humoraux

Les facteurs humoraux sont des protéines solubles. Les peptides anti-microbiens, les protéines sériques et le complément agissent dans l'immunité innée. Les cytokines jouent un rôle dans les réactions innées et acquises.

Les **peptides anti-microbiens** agissent en formant des pores dans la membrane bactérienne ou fongique pour provoquer la mort cellulaire. D'après Juul-Madsen *et al.* (2014), deux classes de peptides anti-microbiens ont été identifiées chez le poulet : des protéines cathélicidine-like et des défensines. On reconnaît quatre peptides cathélicidine-like (CATH-1, CATH-2, CATH-3, CATH-B1) provenant d'un gène ancestral commun avec celui des cathélicidines des mammifères contenues dans les granules neutrophiliques. Les protéines CATH-1 et 2 s'expriment dans la moelle osseuse, CATH-2 s'exprime également dans les hétérophiles. Ces protéines ont une activité cytotoxique en se liant au lipopolysaccharide (LPS). Elles permettent ainsi de bloquer également l'expression de gènes pro-inflammatoires induits par le LPS bactérien. Les défensines aviaires sont des β -défensines (sous-famille la plus ancienne parmi les trois existantes) ; quatorze sont connues et localisées sur le même chromosome. Elles s'expriment dans les hétérophiles (rôle important du fait du manque de mécanismes oxydatifs dans ces cellules) et les surfaces muqueuses des tractus respiratoire, intestinal et uro-génital. Elles sont actives contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Enteritidis et *S. Typhimurium*.

La **protéine C-réactive** a chez les oiseaux le même rôle que chez les mammifères. Elle se lie aux polysaccharides bactériens, fongiques ou parasitaires pour activer le système du complément et la phagocytose. (Juul-Madsen *et al.*, 2014)

Le système du **complément** sert à améliorer les différentes réactions visant à éliminer l'agent pathogène (phagocytose, inflammation, réponses cellulaires B et T, cytolysse) et à la clairance des immun-complexes. L'activation des protéines plasmatiques du complément se fait en cascade. La molécule C3 est une protéine-clé retrouvée dans le sérum du poulet, mais également dans le jaune d'œuf. Elle comprend une chaîne α et une chaîne β , son clivage par la C3-convertase génère un petit fragment (anaphylatoxine C3a) et un grand fragment C3b. Les anaphylatoxines C3a et C5a sont des molécules pro-inflammatoires importantes (Juul-Madsen *et al.*, 2014). La cascade du complément est illustrée en *figure 7*.

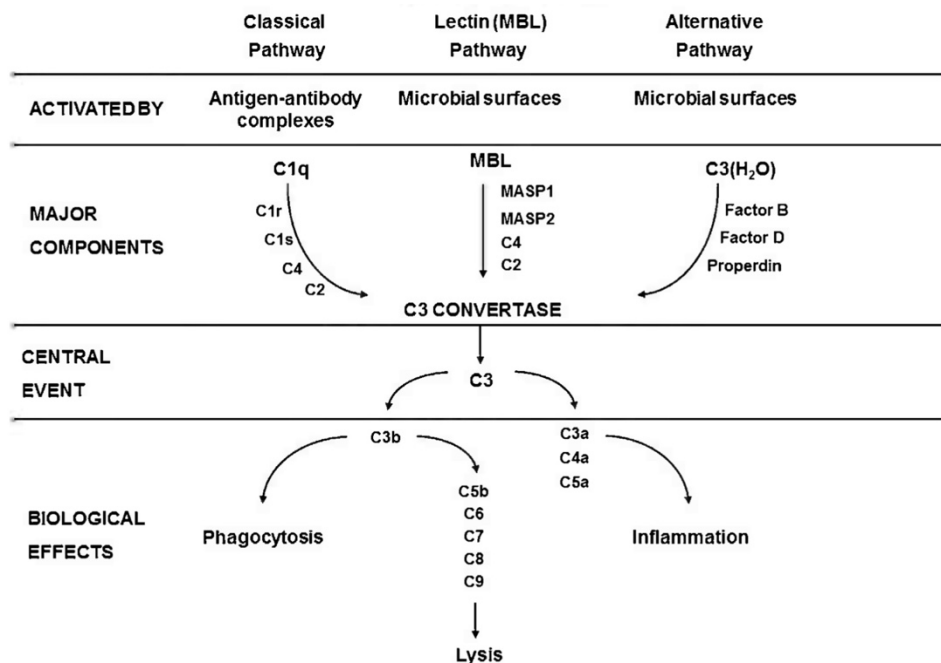


Figure 7 : Cascade du complément (Juul-Madsen *et al.*, 2014)

Le clivage de la protéine C3 par la C3-convertase génère des anaphylatoxines impliquées dans l'inflammation ou la phagocytose de l'agent pathogène.

Les **cytokines** sont des molécules de régulation sécrétées ou positionnées en surface cellulaire, produites par les cellules immunitaires ou agissant sur elles. Elles modulent les réponses inflammatoires et immunitaires. Il s'agit des interleukines (IL), des interférons (IFN), du *transforming growth factor-β* (TGF-β), du *tumor necrosis factor* (TNF), des *colony-stimulating factors* (CSF) et des chimiokines. Kaiser et Stäheli (2014) ont détaillé les cytokines connues chez les oiseaux.

- Quatre membres de la famille des **IL-1** ont été clonés et caractérisés chez le poulet : IL-1β, IL-18, IL-1RN (*receptor antagonist*), IL-36RN (aussi appelé IL-1F5). Cependant, le génome du poulet code pour l'ensemble des récepteurs de la famille d'IL-1 que l'on connaît chez les mammifères. Cela suggère que d'autres ligands membres de la famille d'IL-1 du poulet restent à découvrir. Par ailleurs, les gènes codant pour les **interleukines activant la prolifération des lymphocytes T** ont été identifiés et caractérisés chez le poulet (IL-2, IL-15, IL-21). Concernant les **interleukines Th1**, le rôle biologique de l'IL-12 du poulet est similaire à celui des mammifères. On connaît aussi les IL-23 et 27 chez les mammifères ; il existe un récepteur à l'IL-23 chez le poulet donc son ligand reste probablement à découvrir. En revanche, pour les **interleukines Th2**, c'est chez le poulet que l'on a identifié une cytokine non décrite chez les mammifères (KK34) en plus de l'ensemble des ligands présents chez oiseaux et mammifères (IL-3, 4, 5, 13 et GM-CSF). Au sein de la famille des **IL-10**, le poulet possède quatre membres (IL-10, 19, 22, et 26) contre six chez l'homme et cinq chez la souris. Cinq membres de la famille des **IL-17** parmi les six identifiés chez l'humain sont connus chez le poulet (IL-17A, B, C, D et F), pour lesquels il serait intéressant de découvrir la fonction pour savoir si le poulet possède des cellules Th17

comme l'humain et la souris. Enfin, d'autres cytokines n'appartenant pas à des familles multigéniques et présentes chez les mammifères sont caractérisées chez le poulet : IL-6, IL-9, IL-16, IL-34 plus un récepteur à l'IL11.

- Trois sous-groupes d'interférons de **type I** ont été identifiés chez le poulet (autant que chez les mammifères) : IFN- α , IFN- β et IFN- λ . Les IFN- α et β ont une activité antivirale, les IFN- λ induisent la production de nitrates dans la lignée cellulaire HD11 de type macrophagique et une protection antivirale dans les cellules embryonnaires du poulet. De même, l'IFN- γ présent chez les mammifères (interféron de **type II**) a été identifié chez le poulet, sa fonction étant liée aux réponses de type Th1 orientées contre les pathogènes intracellulaires.
- Les **TGF- β** sont considérés comme étant au nombre de trois (bien que quatre gènes aient été identifiés) : les TGF- β 2 et 3 des oiseaux sont orthologues de ceux des mammifères, tandis que le TGF- β 4 des oiseaux correspond au TGF- β 1 mammalien.
- Au sein de la superfamille des **TNF**, les membres considérés comme des cytokines sont le TNF- α , les lymphotoxines (LT) α et β , le *B cell-activating factor* (BAFF). Chez le poulet, certains membres ont été identifiés avec leurs récepteurs, notamment le BAFF qui module la survie des lymphocytes B. D'autres membres sont manquants mais pour quelques-uns on a trouvé les récepteurs (en particulier celui du TNF- α). L'absence de preuve concernant l'existence de gène LT pourrait expliquer l'absence de nœuds lymphatiques aviaires.
- On compte trois types de **CSF** chez les oiseaux comme chez les mammifères : macrophage (M-CSF ou CSF1), granulocyte macrophage (GM-CSF ou CSF2) et granulocyte (G-CSF ou CSF3). Ils modulent le développement des cellules myéloïdes à partir des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes.
- Les **chimiokines** sont divisées en deux catégories : les homéostatiques (d'expression constitutive) qui dirigent la circulation physiologique des leucocytes, et les inflammatoires (inductibles) qui régulent leur recrutement aux sites d'infection. Des gènes aviaires codant pour les chimiokines des groupes XC (lymphotactines), CX3C (fractalkines), CC (14 gènes) et CX (5 gènes) ont été trouvés.

c. Complexe majeur d'histocompatibilité aviaire

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) a pour rôle de lier et présenter les peptides antigéniques aux lymphocytes T. Il détermine ainsi l'acceptation ou le rejet d'une cellule ou d'un organe étranger au soi. On distingue **deux classes** : le CMH de classe I présente un antigène extracellulaire par voie exogène au lymphocyte T auxiliaire (CD4+), le CMH de classe II présente un antigène intracellulaire par voie endogène au lymphocyte T cytotoxique (CD8+).

Kaufman (2014) explique que par rapport à celui des mammifères, le CMH aviaire est plus **petit**, plus **simple** et organisé différemment, ce qui semble jouer sur la force de l'association aux maladies. Le CMH des mammifères est grand et complexe, car il est issu d'une famille multigénique. Il accorde une protection contre la plupart des agents pathogènes, d'où une association faible avec les maladies infectieuses. Chez les oiseaux, les molécules de classe I et II à expression dominante de leur CMH petit et simple, confèrent soit résistance soit susceptibilité à

un pathogène particulier. Cela conduit à une **association forte avec les maladies infectieuses**. Cette notion est illustrée par la *figure 8*.

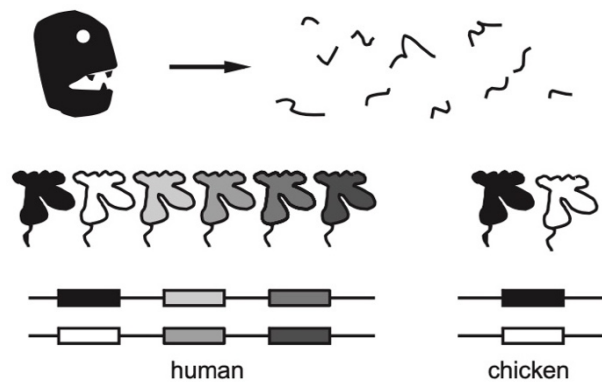


Figure 8 : Association du complexe majeur d'histocompatibilité avec la sensibilité et la résistance aux agents infectieux (Kaufman, 2014)

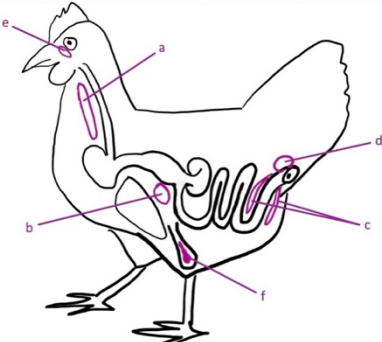
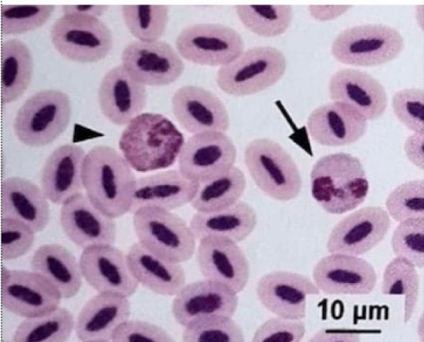
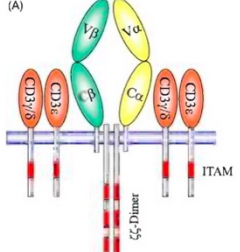
Le haut de la figure représente un agent pathogène (à gauche) protéolysé en peptides (à droite). Les six molécules de classe I humaines (issues de trois locus hétérozygotes) ont plus de chances de lier un peptide antigénique qui confère une protection, que les deux molécules de classe I du poulet (provenant d'un seul locus hétérozygote). Le CMH aviaire est ainsi plus fortement associé aux maladies infectieuses.

Synthèse I.1 : structure du système immunitaire aviaire

Les bases architecturales communes entre oiseaux et mammifères témoignent de leur évolution à partir d'un ancêtre commun. Le *tableau I* résume les composants du système immunitaire aviaire. Les différences observées chez les oiseaux concernent :

- La zone de production des lymphocytes B : la **bourse de Fabricius** est un organe propre aux oiseaux.
- Les nœuds lymphatiques : de type **mural** chez la majorité des oiseaux, c'est-à-dire associés aux parois des vaisseaux lymphatiques, et dépourvus de système de filtre.
- Un type de granulocytes : les **hétérophiles** sont fonctionnellement analogues aux neutrophiles des mammifères, mais morphologiquement différents en raison de la présence de granules dans le cytoplasme.
- Un type de récepteur membranaire : le **T-Cell Receptor** aviaire possède un complexe responsable de la transduction du signal constitutivement différent de celui des mammifères.
- Le **complexe majeur d'histocompatibilité** : celui des oiseaux est plus petit et plus simple que celui des mammifères et se trouve plus fortement associé aux maladies infectieuses.

Tableau I : Récapitulatif des éléments structuraux du système immunitaire des oiseaux
(Montage personnel ; lame : Campbell, 2015 ; figure : Smith et Göbel, 2014)

| Échelle tissulaire | Échelle cellulaire | Échelle moléculaire |
|---|---|---|
| <p>Organes lymphoïdes <u>primaires</u> : thymus (a) & bourse de Fabricius (d)</p> | <p><u>Leucocytes</u> : lymphocytes B et T, cellules NK, monocytes, granulocytes hétérophiles (▶), basophiles et éosinophiles (▶▶)</p> | <p><u>Récepteurs membranaires</u> : TLR, BCR et TCR (A) => <i>reconnaissance antigénique</i></p> |
| <p>Organes lymphoïdes <u>secondaires</u> : nœuds lymphatiques muraux, rate (b), tissu lymphoïde associé aux muqueuses (c,e), moelle osseuse (f)</p> | | <p><u>Facteurs humoraux</u> : peptides antimicrobiens, CRP, complément, cytokines (IL, IFN, TGF-β, TNF, CSF, chimiokines)</p> |
|  |  | <p>CMH de classes I et II => <i>présentation antigénique</i></p>  |

Le tableau synthétise les composants du système immunitaire aviaire aux différentes échelles.

2. Développement et évolution

Les organes producteurs de lymphocytes sont, chez les oiseaux, le thymus pour les lymphocytes T et la bourse de Fabricius pour les lymphocytes B. Le développement du thymus étant comparable à celui connu chez les mammifères, seul celui de la bourse de Fabricius est précisé dans cette partie. Les anticorps aviaires sont produits de la même façon que chez les mammifères, cependant on leur reconnaît quelques particularités chez les oiseaux. Il existe une modulation endocrine de l'immunité.

A. Développement de la bourse de Fabricius

Le développement de l'organe responsable de la production des lymphocytes B chez les oiseaux est décrit par Fellah *et al.* (2014)

La **bourse de Fabricius** comporte environ 12 000 follicules, dont la corticale est d'origine mésodermique tandis que la médullaire provient de l'ectoderme, séparés par une couche tissulaire riche en collagène de type I. La formation de cet organe peut être scindée en trois étapes, que l'on retrouve dans la *figure 9*.

- **Étape 1** : formation de la couche épithéliale au sein du mésenchyme du bourgeon caudal (du 4^{ème} au 10^{ème} jour d'incubation).
- **Étape 2** : colonisation du mésenchyme de la bourse par des cellules hématopoïétiques ; migration de cellules issues du sang dans l'épithélium de la bourse pour initier la formation des follicules (du 11^{ème} au 14^{ème} jour d'incubation).
- **Étape 3** : formation du cortex folliculaire ; différenciation de l'épithélium associé au follicule (après 14 jours d'incubation).

Ensuite les lymphocytes se différencient au sein des follicules et migrent hors de l'épithélium, tandis que la corticale grandit.

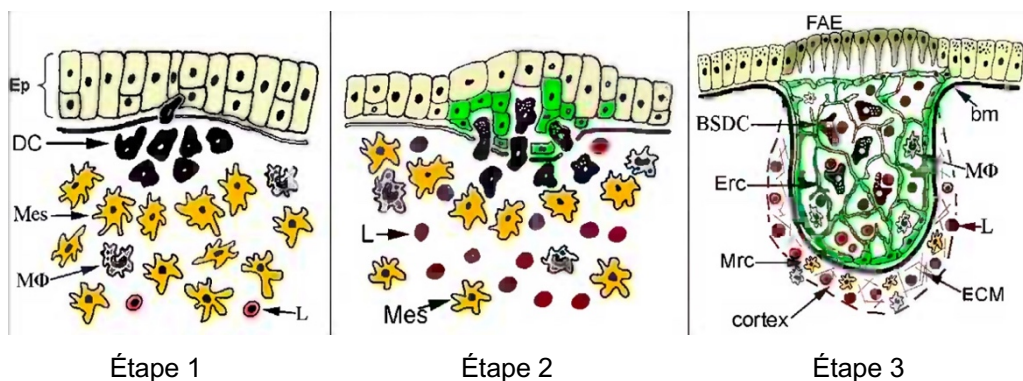


Figure 9 : Développement des follicules de la bourse de Fabricius
(Fellah *et al.*, 2014)

Les trois étapes du développement des follicules bursaux sont illustrées sur ce schéma.
BSDC : bursa secretory dendritic cells ; bm : basement membrane ; DC : dendritic precursor cells
ECM : extracellular matrix ; Ep : epithelium ; Erc : epithelial reticular cell ; FAE : follicle-associated epithelium
L : lymphocyte ; Mes : mesenchyme ; MΦ : macrophages ; Mrc : mesenchymal reticular cell

B. Particularités des anticorps aviaires

Les **immunoglobulines** (Ig) sont des glycoprotéines capables de se lier spécifiquement à un antigène donné, ce qui correspond à la fonction d'anticorps. Elles sont produites par les lymphocytes B (après leur différenciation en plasmocytes) dans le cadre de l'immunité adaptative. Elles sont sécrétées dans le sang, la lymphe et les tissus vascularisés des vertébrés à mâchoires. Elles comprennent deux chaînes lourdes (H) et deux chaînes légères (L), chaque chaîne possédant une partie constante (C) et une partie variable (V).

Chez les mammifères, on reconnaît cinq classes d'immunoglobulines : IgM (pentamère), IgA (dimère), IgG, IgD, et IgE qui se distinguent par leurs chaînes H (respectivement μ , α , γ , δ et ϵ). D'après Härtle *et al.* (2014), les oiseaux possèdent **trois classes** : des IgM, des IgA et des IgY. Les **IgM** aviaires sont structurellement et fonctionnellement homologues de celles des mammifères, produites de façon prédominante en cas d'exposition à un nouvel antigène. Il en est de même pour les **IgA** aviaires, retrouvés dans les sécrétions, en particulier la bile. Enfin, les **IgY** présentent des similarités avec à la fois les IgG et les IgE des mammifères. L'isotype IgY est le plus actif lors d'infections, mais peut aussi sensibiliser les tissus chez les oiseaux. La chaîne H est plus longue que celle des IgG, comme on peut le voir sur la *figure 10* (Le Roux, 2017). Il s'agit probablement du prédécesseur évolutif des IgG et des IgE. Les canards (et peut-être d'autres ansériformes), possèdent des isoformes d'IgY, ayant des chaînes plus longues ou tronquées. Les IgM prédominent dans les réponses humorales **primaires**, tandis que ce sont les IgY lors des réponses **secondaires**. Le *tableau II* précise les caractéristiques des trois classes d'immunoglobulines en prenant l'exemple du poulet.

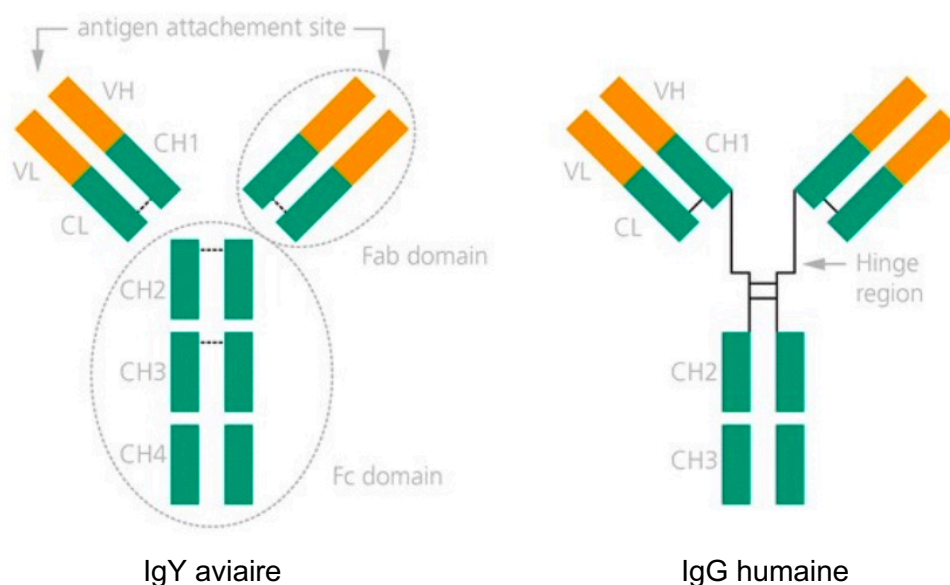


Figure 10 : Modélisation d'une IgY aviaire et comparaison avec une IgG humaine (Le Roux, 2017)

On distingue les chaînes lourdes (H) et légères (L) de l'immunoglobuline, ainsi que les parties constantes (C) et variables (V). Le domaine Fc est reconnu par les *Fc Receptors* des cellules immunitaires. Le domaine Fab se lie à l'antigène. Par rapport aux IgG des mammifères, les IgY aviaires possèdent des chaînes lourdes plus longues.

Tableau II : Caractéristiques des immunoglobulines du poulet (*Gallus gallus domesticus*)
(Härtle *et al.*, 2014)

| Propriété | IgY | IgM | IgA |
|--|----------|---------------------|---|
| Poids moléculaire (kDa) | 165-206 | 820-950 | Sérum : 170-200 Intestin : 300-500 Bile : 350-900 |
| Demi-vie sérique (jours) | 3-4 | 1-7 | 2 |
| Concentration (mg/mL) dans l'albumine vitelline | 5-7 | 1-2 | 0.35-0,65 |
| Configuration | Monomère | Tétramère/pentamère | Monomère/trimère/tétramère |

Le tableau indique les propriétés de chaque classe d'immunoglobuline.

Comme pour les mammifères, il existe un **transfert d'anticorps maternels** chez l'oisillon, assurant une protection en attendant que sa propre immunité adaptative soit efficace (Härtle *et al.*, 2014). Le processus est schématisé en *figure 11*. Les **IgY** de la mère sont sécrétés depuis la circulation vers le vitellus, proportionnellement à la concentration présente dans le sérum, grâce à un mécanisme de transport actif. Lorsque l'œuf fécondé passe dans l'oviducte, les **IgM** et les **IgA** de la mère sont sécrétés dans l'albumen. Puis ils passent dans le vitellus et le fluide amniotique lors du développement embryonnaire, sans être transférés à la circulation. À dix jours d'incubation, l'embryon absorbe le liquide amniotique ; des IgA et des IgM sont ainsi présents dans l'intestin à l'éclosion. Environ 10% des IgY sont absorbés à travers la membrane vitelline vers la circulation embryonnaire. À un ou deux jours de l'éclosion, le vitellus vide son contenu dans l'intestin du jeune, assurant une protection locale précoce. L'oisillon dispose alors d'une protection passive globale durant dix à vingt jours. La production endogène d'anticorps débute à 10 jours d'âge chez le poulet.

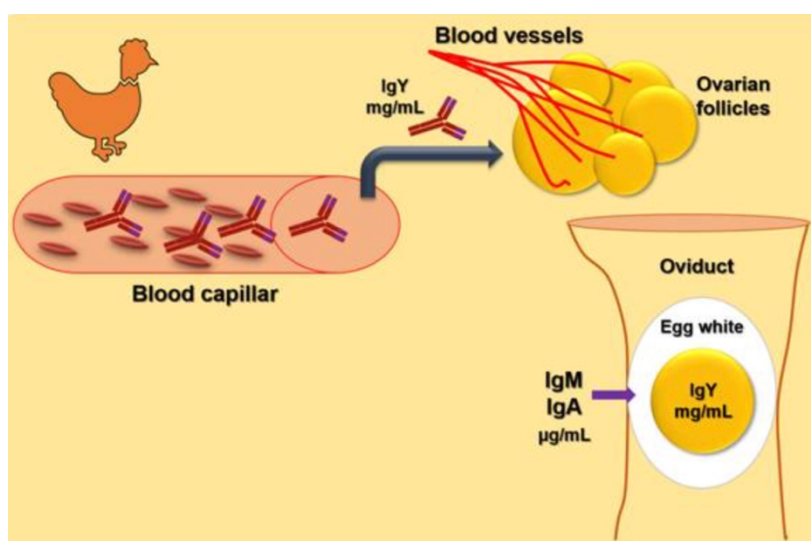


Figure 11 : Transfert maternel d'anticorps dans l'œuf (Ferreira Júnior *et al.*, 2018)

Les IgY du sang maternel sont transférés vers le vitellus du follicule ovarien, tandis que les IgM et les IgA sont déposés dans l'albumen en passant à travers l'épithélium de l'oviducte.

Chez certaines espèces, il existe des moyens de protection complémentaires pour l'intestin des jeunes. Ainsi les pigeons (*Columba* sp.), les manchots (*Spheniscus* sp.) et les flamand-roses (*Phaenicopterus roseus*) produisent une sécrétion dénommée « lait de jabot », destinée à nourrir les oisillons, riche en protéines et en graisses (mais dépourvue de lactose) et contenant des IgA en majorité et quelques IgY (Härtle *et al.*, 2014).

C. Modulation endocrine de l'immunité

Les cellules du système immunitaire possèdent des récepteurs aux molécules à rôle endocrine telles que les hormones de stress, métaboliques et sexuelles. Ces dernières ont donc un effet sur l'immunocompétence (Koutsos et Klasing, 2014). La *figure 12* résume les effets hormonaux.

Un stress aigu active le système immunitaire tandis qu'un stress chronique entraîne une transition vers un état anti-inflammatoire et une immunosuppression. Ainsi l'exposition de lymphocytes et d'hétérophiles aux **corticoïdes** provoque d'abord une augmentation de l'expression d'ARN messenger pour les cytokines pro-inflammatoires et les chimiokines, alors qu'une exposition prolongée aux corticoïdes conduit à une diminution de cette expression (Shini *et al.*, 2010). Cette immunosuppression induite par le stress chronique peut être expliquée par deux raisons : d'une part un emballement du système immunitaire causerait des dommages tissulaires avec une perte de fonction, d'autre part il serait coûteux en énergie au détriment des autres fonctions importantes en termes de fitness (croissance, reproduction, migration, évitement des prédateurs).

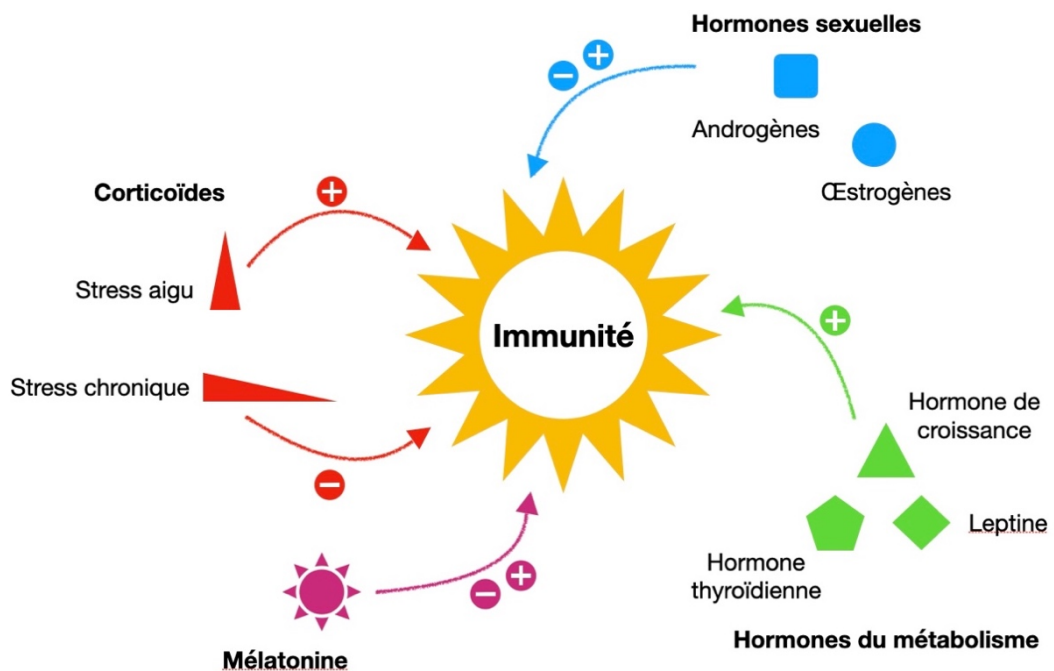


Figure 12 : Influence hormonale sur le système immunitaire (Schéma personnel)

Une molécule à fonction endocrine peut stimuler, inhiber ou bien affiner l'activité immunitaire.

Les **hormones sexuelles** ont des effets variables sur le système immunitaire, difficiles à interpréter du fait de leur relation avec de nombreux autres paramètres (espèce, environnement, autres hormones...). Les femelles seraient globalement plus résistantes que les mâles aux maladies infectieuses, à cause d'une différence d'effet entre les androgènes et les œstrogènes sur l'immunité.

Concernant les hormones du **métabolisme**, l'hormone thyroïdienne a une action directe sur les leucocytes et un effet sur la croissance du thymus et le nombre de lymphocytes circulants, qui varie selon l'âge et l'espèce. L'hormone de croissance influence la croissance du thymus et la maturation des lymphocytes T, mais ce sont les macrophages qui possèdent le plus grand nombre de récepteurs. La leptine augmente la réponse inflammatoire.

Enfin, la **mélatonine**, hormone répondant à l'environnement (rythme circadien), module l'implication des différents types de réponse immunitaire, en coordination avec d'autres hormones (glucocorticoïdes, thyroxine, androgènes). Ses effets sont plutôt marqués en début de vie.

Synthèse I.2 : développement et évolution

- La mise en place du système immunitaire aviaire passe par la **croissance des organes producteurs de lymphocytes**, à savoir le thymus et la bourse de Fabricius. Cette dernière, que seuls les oiseaux possèdent, se développe en trois étapes au cours de l'incubation. Elle constitue l'organe de production des lymphocytes B qui, après différenciation en plasmocytes, sécrètent les anticorps spécifiques des antigènes rencontrés.
- À la différence des mammifères, les oiseaux possèdent seulement **trois classes d'immunoglobulines** : les IgA, les IgM, ainsi que les IgY qui sont les probables prédécesseurs évolutifs des IgG et des IgE mammaliens. Les oiseaux ont développé, comme les mammifères, un processus de transfert des anticorps maternels à la descendance, assurant une protection à la naissance avant le début de la production endogène d'anticorps par l'oisillon.
- Les cellules immunitaires sont **réceptives aux hormones**, qui présentent des effets variables en matière de modulation de l'activité immunitaire. Cette activité est abordée fonctionnellement dans la description des interactions entre les différents acteurs du système immunitaire.

Ces informations sont résumées en *figure 13*.

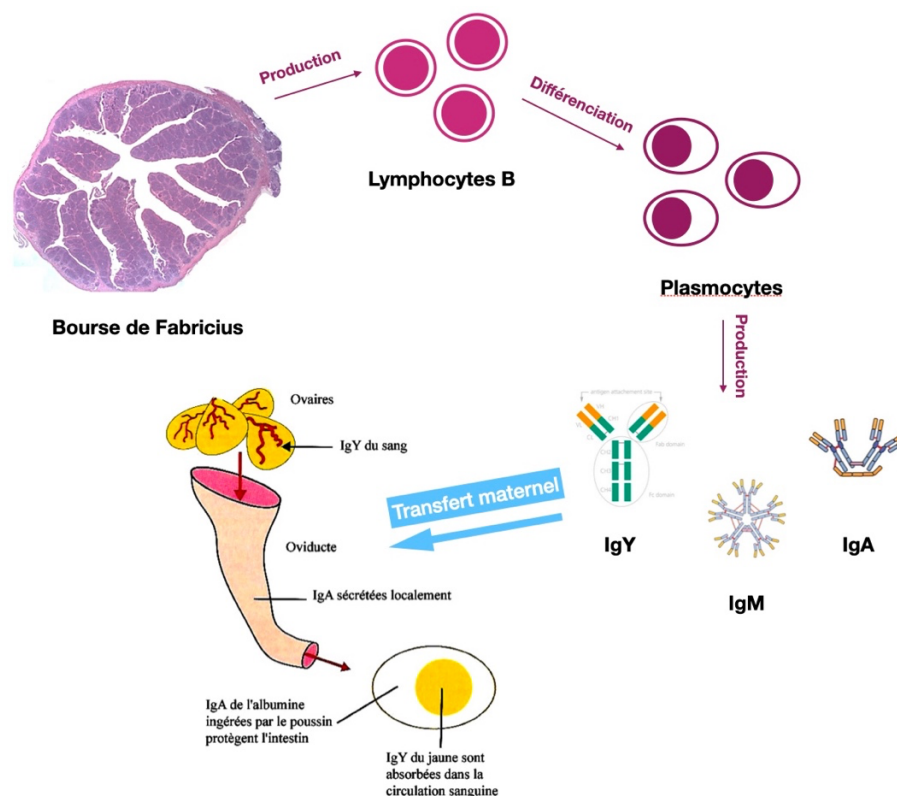


Figure 13 : Production d'immunoglobulines et transfert à la descendance (Montage personnel)

La bourse de Fabricius produit les lymphocytes B, à l'origine de la sécrétion des anticorps, pour lesquels une transmission verticale est possible.

3. Déroulement des réponses immunitaires

Le système immunitaire aviaire agit selon le même principe général que celui des mammifères. La stimulation antigénique initie une réponse qui implique une **coopération cellulaire** entre macrophages et lymphocytes B et T, illustrée en *figure 14*. Les macrophages leur présentent l'antigène, les lymphocytes B se transforment en plasmocytes pour produire des anticorps (immunité humorale), tandis que les lymphocytes T se différencient en plusieurs sous-populations (immunité cellulaire). Leur action est modulée par les lymphokines elles-mêmes sécrétées par les cellules immunitaires (Sharma, 1991).

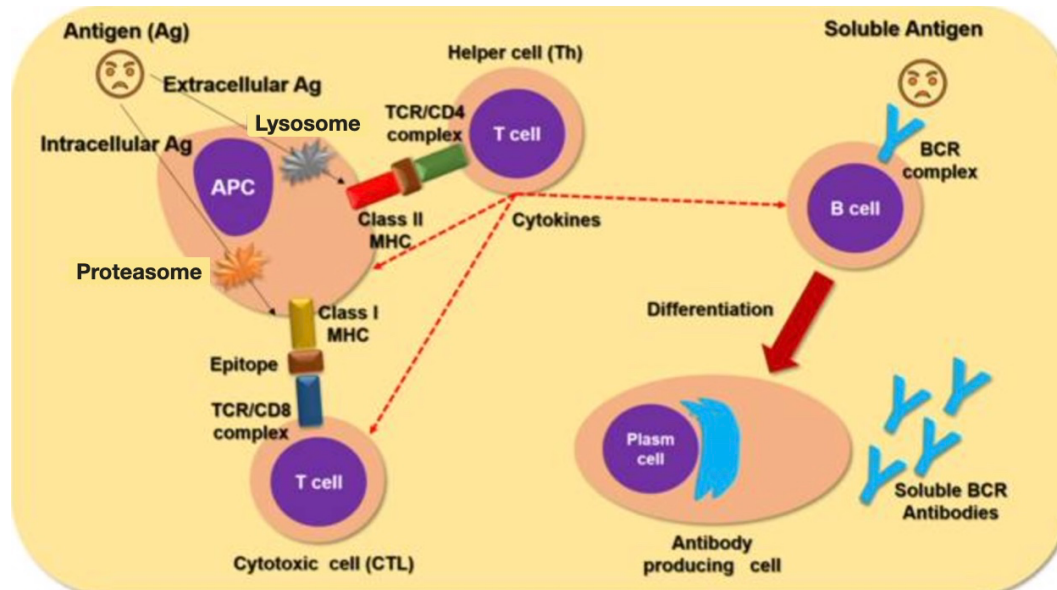


Figure 14 : Interactions entre cellules immunitaires lors de stimulation antigénique
(Ferreira Júnior *et al.*, 2018)

La cellule sentinelle, après digestion de la protéine antigénique, devient une cellule présentatrice d'antigène pour les lymphocytes T, selon deux voies en fonction de la localisation de l'agent pathogène (intra- ou extracellulaire). Les lymphocytes T deviennent cytotoxiques ou auxiliaires selon la voie de présentation. Les lymphocytes B reconnaissent directement l'antigène avec le BCR et se différencient en plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines spécifiques.

Plus précisément, d'après Ferreira Júnior *et al.* (2018), les **cellules sentinelles** (macrophages et cellules dendritiques) reconnaissent les motifs moléculaires associés au pathogène (PAMPs) grâce à leur récepteur de reconnaissance (Toll-like receptor) et stimulent la réaction inflammatoire. Elles digèrent la protéine antigénique, par la voie du protéasome pour les pathogènes intracellulaires, par voie lysosomale pour les pathogènes extracellulaires. Cette dégradation est à l'origine de la génération d'un épitope apprêté par un **complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH) de classe I pour la voie du protéasome, de classe II pour la voie lysosomale. La cellule sentinelle devient alors une cellule présentatrice d'antigène (CPA) pour les **lymphocytes T**.

Ces derniers se lient aux molécules du CMH grâce à leur complexe récepteur de l'antigène, le *T Cell Receptor* (TCR), et les reconnaissent grâce à des récepteurs complémentaires, **CD8** pour le CMH de classe I, **CD4** pour le CMH de classe II. Selon la classe du CMH reconnu, les lymphocytes T deviennent cytotoxiques (TCD8) ou auxiliaires (TCD4). Les lymphocytes TCD4

produisent des **cytokines**, protéines de signal orchestrant l'immunité humorale, de profil Th1 (interféron gamma) lorsque les agents pathogènes sont intracellulaires, Th2 (interleukines 4 et 13) lorsqu'ils sont extracellulaires. En particulier, ces cytokines régulent l'expression des différentes classes d'immunoglobulines (Degen *et al.*, 2005).

Par ailleurs, les **lymphocytes B** sont capables de reconnaître l'antigène grâce à leur propre récepteur, le *B Cell Receptor* (BCR), et ne sont pas restreints au CMH contrairement aux lymphocytes T activés. Ils démarrent une expansion clonale, les cellules se différenciant par la suite en **plasmocytes** qui produisent les anticorps dirigés contre l'agent pathogène, très sensibles et spécifiques de son antigène (Ferreira Júnior *et al.*, 2018). D'après Ratcliffe et Härtle (2014), il semblerait que, comme chez les mammifères, les lymphocytes B procèdent également à une présentation antigénique par leur propre CMH de classe II. Lorsque ces épitopes sont reconnus par les lymphocytes TCD4, ces derniers amplifient la prolifération des lymphocytes B.

Synthèse I.3 : déroulement des réponses immunitaires

Au niveau fonctionnel, on n'observe **pas de différence** majeure entre les réponses cellulaires et humorales des oiseaux avec celles des mammifères. Une coopération cellulaire active des voies d'interactions adaptées à la localisation des agents pathogènes.

Bilan de la première partie

Le système immunitaire aviaire ressemble en de nombreux aspects structuraux et fonctionnels à celui des mammifères. On constate néanmoins quelques différences aux échelles tissulaire, cellulaire et moléculaire, qui sont souvent le reflet de l'évolution phylogénétique.

Après avoir détaillé la structure et le fonctionnement de l'immunité des oiseaux, nous abordons à présent les outils qui permettent de les étudier.

Deuxième partie : moyens et méthodes d'étude actuellement utilisés

Cette partie détaille les outils d'investigation du système immunitaire aviaire, en particulier chez les oiseaux sauvages. Les protocoles d'étude sont limités en avifaune sauvage en comparaison des rongeurs, mais on utilise quelques protocoles analogues : histologie, comptages, tests fonctionnels.

1. Outils d'étude de la structure immunitaire

L'immunocompétence est la capacité d'un individu de se défendre contre les agents infectieux. Elle est évaluée d'un point de vue structurel par des méthodes utilisant certains indicateurs et par l'étude des variations de son organisation.

A. Évaluation d'indicateurs structurels de l'immunocompétence

Les éléments structurels du système immunitaire (organes, tissus, cellules) sont exploités afin d'obtenir des informations concernant la compétence immunitaire des individus. Les différents moyens d'évaluation sont détaillés par Fairbrother *et al.* (2004).

a. Autopsie et histologie

Les organes au sein desquels ont lieu la maturation lymphocytaire (thymus, bourse de Fabricius) et les réactions immunitaires (rate) sont les premiers indicateurs structurels de l'immunocompétence qu'il est possible d'exploiter de différentes manières.

Tout d'abord l'**analyse macroscopique** des organes donne un certain nombre d'informations. Il est ainsi possible de mettre en évidence une modification de la taille (splénomégalie, atrophie...), des zones de nécrose ou de dégénérescence, ou encore des indices de stimulation (nodules d'hyperplasie). La pondération des organes immunitaires est également un indicateur simple mais peu sensible. À titre d'exemple, une étude morphométrique des organes lymphoïdes menée chez le poulet dans le cadre d'une thèse (Khenenou, 2008) montre l'évolution diamétrale de la bourse de Fabricius et l'évolution pondérale du thymus et de la rate en fonction de l'âge, que l'on peut voir en *figure 15*.

Ensuite on peut homogénéiser les organes pour séparer les cellules lymphoïdes des cellules structurelles. Un hémocytomètre permet alors de procéder au **comptage des cellules lymphoïdes**, à l'aide d'un colorant vital (le bleu de trypan).

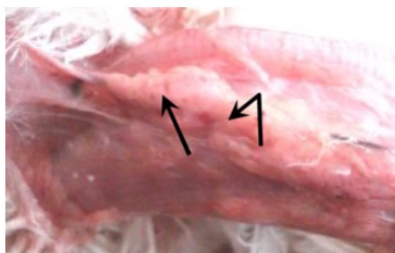
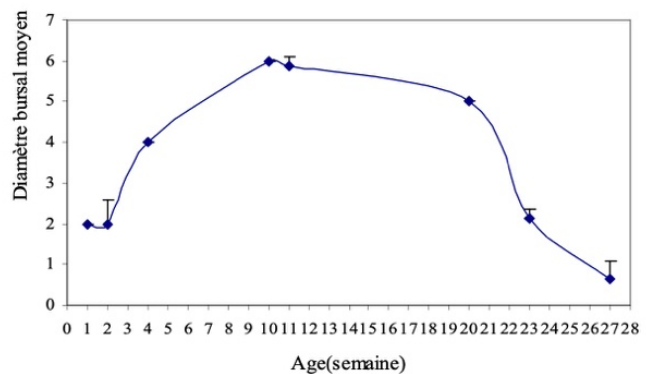
Par ailleurs des coupes sont effectuées au sein des organes pour **analyse histologique**. La mise en place de ce type d'examen est simple, cependant l'analyse est limitée par une faible quantité d'outils en dehors des colorations. L'histologie classique (coloration hémalum-éosine-safran) permet d'étudier l'organisation générale des tissus. De cette façon, il est possible de détecter l'impact d'un événement biologique sur une population cellulaire (localisation différente des lymphocytes B et T, modification de morphologie des macrophages). Si on souhaite obtenir

une information plus précise, on doit recourir à l'immunohistochimie, mais on est limité par la disponibilité en anticorps reconnaissant spécifiquement des tissus aviaires. En plus d'une analyse qualitative, on peut pratiquer des analyses quantitatives sur lames digitalisées. Plus rarement, on recourt à des analyses de caractéristiques biochimiques ou fonctionnelles (apoptose, nécrose, prolifération, expression de marqueurs cellulaires).

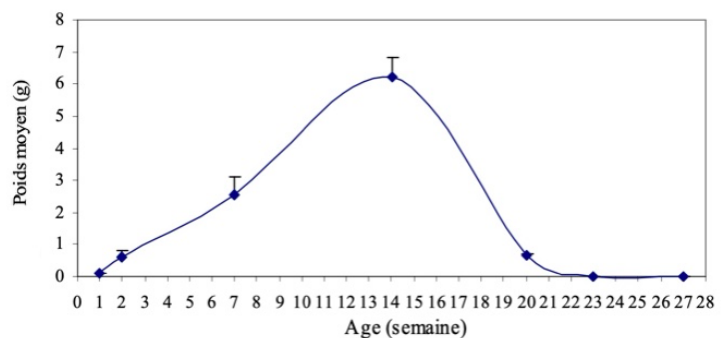
Les illustrations suivantes (*figures 15 et 16*) permettent de distinguer l'aspect macroscopique et microscopique d'organes lymphoïdes sains (Hérin, 2015; Khenenou, 2008). La *figure 17*, issue de la thèse de Khenenou (2008), montre l'évolution de la taille des follicules lymphoïdes bursaux en fonction de l'âge chez le poulet, à partir de mesures faites sur des images de lames.



Bourse de Fabricius



Thymus



Rate

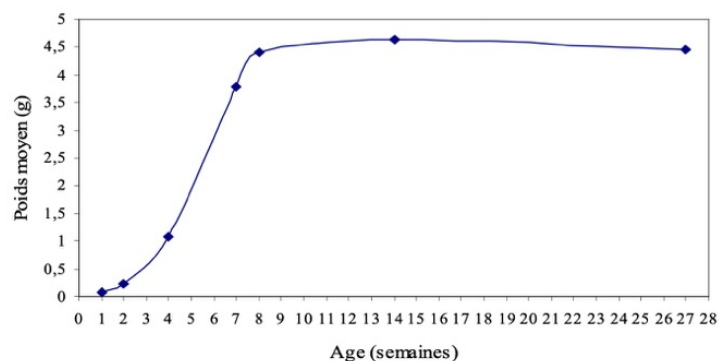
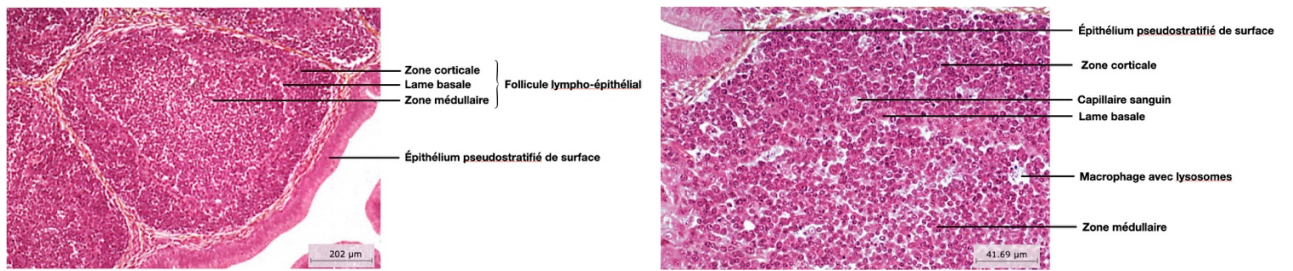
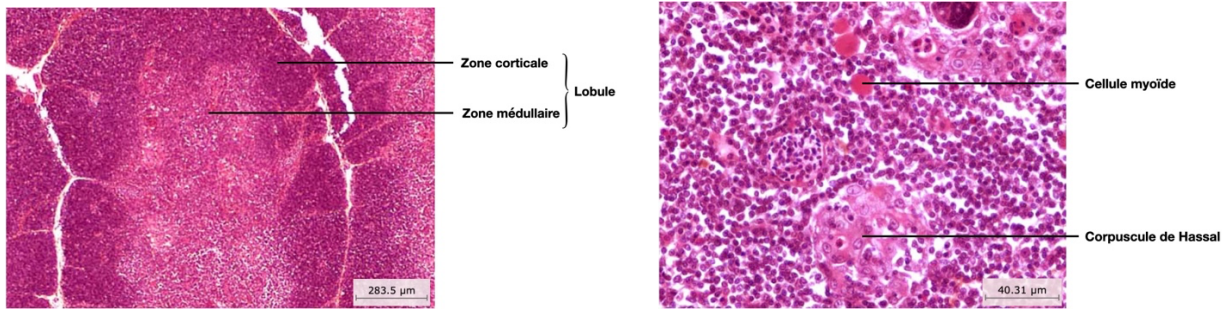


Figure 15 : Aspect macroscopique des organes lymphoïdes et évolution dimensionnelle fonction de l'âge chez le poulet (Khenenou, 2008)

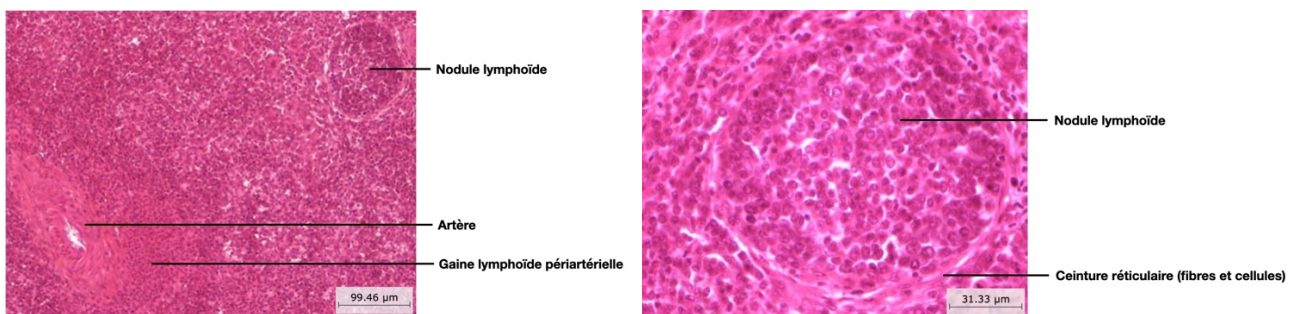
La mesure du diamètre a été effectuée sur trente-deux individus, celle du poids sur vingt-huit individus. Le diamètre bursal est obtenu à l'aide d'un bursamètre ; la figure du haut montre une phase de croissance, suivie d'une phase de plateau et d'une phase d'involution à la maturité sexuelle. On observe sur la figure du milieu une croissance thymique précoce, suivie d'une involution rapide puis lente à la puberté. Sur la figure du bas on voit une phase de croissance splénique rapide, suivie d'une phase stationnaire.



Bourse de Fabricius



Thymus



Rate

Figure 16 : Lames histologiques d'organes lymphoïdes sains d'oiseaux (Hérin, 2015)

Bourse de Fabricius : la lame de gauche montre un follicule lymphoïde sur lequel on distingue la corticale foncée et la médullaire pâle, ainsi que l'épithélium de surface de type pseudostratifié de la muqueuse bursale. Sur la lame de droite, on peut apercevoir les lymphocytes et les plasmocytes, un macrophage et la vascularisation.

Thymus : la lame de gauche montre un lobule dont l'architecture est comparable à celle des mammifères. Celle de droite permet de distinguer un corpuscule de Hassal, moins structuré et moins kératinisé que ceux des mammifères, ainsi que des cellules myoïdes éosinophiles, rencontrées uniquement chez les oiseaux et les reptiles.

Rate : sur la lame de gauche, on constate qu'il existe une ébauche de pulpe blanche chez les oiseaux, au niveau de gaines périvasculaires et de nodules lymphoïdes. Celle de droite permet de distinguer l'armature réticulinique très apparente autour des nodules lymphoïdes ; ces nodules sont peu structurés chez les oiseaux.

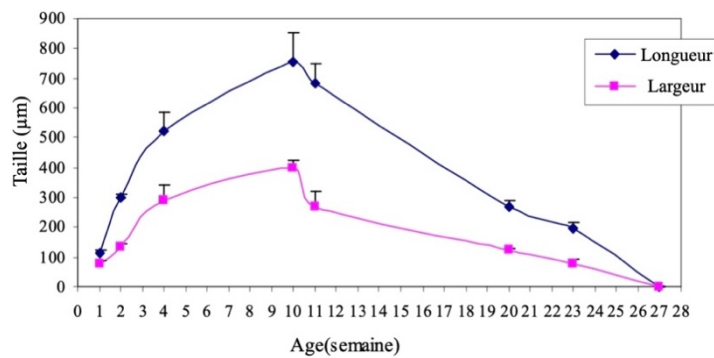


Figure 17 : Taille des follicules bursaux fonction de l'âge chez le poulet (Khenenou, 2008)

Les mesures ont été effectuées sur vingt-huit individus, par analyses d'images de coupes de bourse de Fabricius. On observe une croissance des follicules lymphoïdes jusqu'à l'âge de dix semaines, puis une involution lente qui s'achève à la maturité sexuelle.

b. Comptage des leucocytes

Les cellules immunitaires (lymphocytes, monocytes, granulocytes) font l'objet de comptages. Une **numération totale** est effectuée par hémocytométrie, puis un **comptage différentiel** est réalisé à l'aide d'un frottis sanguin. Il est possible de différencier les types leucocytaires avec le diluant de Natt et Herricks. Cependant, l'interprétation de ces comptages est difficile en l'absence d'autres informations, car ils sont influencés par de nombreux facteurs. Par exemple, en cas de stress, le nombre de granulocytes hétérophiles augmente sous l'effet des glucocorticoïdes.

Par exemple, Annonciade *et al.* (2022) ont étudié l'impact du pathotype viral de la maladie de Gumboro sur le profil leucocytaire sanguin. Les numération-formules sanguines révèlent une quasi-disparition des lymphocytes de type B dans les deux à quatre jours qui suivent l'infection, quelle que soit la pathogénicité virale, cohérente avec le fait que le virus cible ces cellules produites dans la bourse de Fabricius. Elles montrent aussi dans les deux jours une diminution de la concentration en lymphocytes de type T, d'autant plus marquée que la pathogénicité est importante, probablement associée à un recrutement au niveau de la bourse de Fabricius enflammée ou à une rétention dans les organes lymphoïdes secondaires. Aussi, les données obtenues indiquent une thrombocytopénie marquée pour les virus les plus virulents, compatible avec les hémorragies musculaires chez les animaux malades.

Des **anticorps monoclonaux** ont été développés chez le poulet pour détecter des marqueurs cellulaires de surface de manière à identifier les populations de cellules immunitaires (Stewart *et al.*, 2013).

c. Concentrations en protéines sériques ou plasmatiques

L'analyse des protéines du sérum ou du plasma est rarement utilisée pour les oiseaux sauvages. Il s'agit de mesurer la concentration en **protéines totales** par réfractométrie, puis de mesurer de façon différentielle les concentrations en **albumine** et **globulines** alpha/bêta/gamma après électrophorèse et densitométrie. Lors d'inflammation, on observe une augmentation de la concentration en globulines de type alpha et bêta, associée à une diminution de la concentration en albumine. Lors de réponse immunitaire, il y a augmentation de la production d'anticorps qui sont situés dans la fraction des gammaglobulines.

B. Moyens d'étudier la variabilité intra- et interspécifique

Il existe des différences d'organisation à l'échelle moléculaire des acteurs du système immunitaire d'une espèce à l'autre, et même entre individus de même espèce. En particulier, le **complexe majeur d'histocompatibilité** et les **immunoglobulines** aviaires sont étudiés avec des techniques de biologie moléculaire, afin de mettre en évidence les dissimilarités et établir des liens de phylogénie entre les espèces. Connaître les variations du système immunitaire entre individus et entre espèces au niveau moléculaire est intéressant pour mieux comprendre la pathophysiologie des infections, ainsi que produire des outils de diagnostic adaptés, voire des moyens d'action ciblés pour limiter le développement des maladies infectieuses.

a. Variabilité du complexe majeur d'histocompatibilité

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présente le peptides antigénique, issu de la dégradation de l'agent pathogène par une cellule sentinelle, aux lymphocytes T. Le polymorphisme de ce complexe qui existe entre les espèces, lié à une évolution génétique, pourrait être à l'origine de variations de capacité à rejeter le non-soi et lutter contre l'agent infectieux. Ces différences de structures expliqueraient alors en partie les variations de sensibilité aux maladies infectieuses entre espèces. Les exemples détaillés ci-dessous présentent diverses **techniques de biologie moléculaire** qui ont été employées chez plusieurs espèces aviaires, essentiellement au sein des passereaux (Passeriformes), pour caractériser la structure du CMH.

Edwards *et al.* (1995) ont utilisé des **amorces dégénérées** pour amplifier des portions du gène codant pour le site de liaison à l'antigène, l'exon 2, au sein de la chaîne bêta des gènes de classe II du CMH chez cinq espèces de passereaux. Au sein des séquences amplifiées et clonées, des substitutions nucléotidiques à l'origine d'un polymorphisme indiquent que les gènes de classe II β des oiseaux sont soumis aux mêmes pressions de sélection que ceux des mammifères. Comme ces amorces amplifient seulement une partie du site de liaison à l'antigène, elles peuvent servir à générer des clones spécifiques d'espèces.

Dans une autre étude, Edwards *et al.* (1999) ont employé la **technique de Southern** chez des passereaux, révélant une grande diversité de gènes codant pour le CMH de classe II. Certains gènes sont polymorphes, d'autres ressemblent plus à des pseudogènes. Leur structure est similaire à celle des gènes du poulet, malgré des introns de longueur intermédiaire entre celle du poulet et celle des mammifères. Les auteurs pensent que l'évolution des gènes de classe II β chez les oiseaux correspondrait à un mélange de plusieurs modèles d'évolution des familles multigéniques connus chez les mammifères, comme l'homogénéisation, la duplication et la formation de pseudogènes.

Wang *et al.* (2013) ont utilisé la **réaction de polymérisation en chaîne** (PCR) pour caractériser des locus du CMH de classe II β chez l'aigrette de Chine (*Egretta eulophotes*). Dix-neuf allèles de l'exon 2 ont ainsi été isolés à partir de quarante-huit individus de l'espèce.

D'après Balasubramaniam *et al.* (2016), il existe des différences significatives dans la structure du CMH entre les lignages de passereaux et ceux des autres ordres aviaires, ces derniers possédant moins de locus et un niveau moindre de polymorphisme. Les auteurs se sont interrogés sur l'origine évolutive de ce polymorphisme, car peu d'études se sont focalisées sur les lignages de base au sein de l'ordre des passereaux. Ils ont donc étudié la diversité du CMH dans sept espèces basales de passereaux, issues de quatre familles (Climactéridés, Maluridés, Pardalotidés, Méliphagidés), à l'aide du **séquençage 454** et du **séquençage de Sanger**. Ils ont identifié cent-soixante-dix-sept allèles pour l'exon 2 du CMH de classe II β , avec une variation dans le nombre d'allèles entre individus et entre espèces. Ils ont prouvé l'existence de locus multigéniques, de pseudoallèles, de polymorphisme trans-spécifique et d'une haute diversité allélique dans les lignages basaux. Le CMH des lignages basaux comporte plus de similarités avec le CMH décrit chez les lignages dérivés de passereaux qu'avec le CMH simple des autres ordres aviaires, indiquant une origine évolutive précoce des locus de CMH polymorphes chez les passereaux. La reconstruction phylogénétique des lignages aviaires basée sur les séquences de l'exon 2 de la classe II β du CMH suggère fortement un regroupement monophylétique des espèces de passereaux de base et dérivées.

Cruz-López *et al.* (2020) ont développé de nouveaux **marqueurs du CMH** chez le pluvier neigeux (*Charadrius nivosus*) pour amplifier l'exon 3 du CMH de classe I et l'exon 2 du CMH de classe II, au sein d'échantillons issus de huit populations. L'étude a montré l'existence de sept fois plus d'allèles pour le CMH de classe I que pour le CMH de classe II, comme on peut l'observer sur la *figure 18* qui indique leur répartition sur le continent américain. Les individus portent jusqu'à sept allèles différents pour la classe I, ce qui est compatible avec une amplification de quatre locus par les marqueurs, contre un maximum de deux allèles compatibles avec un unique locus pour la classe II. La diversité était plus importante dans la région codant pour le site de liaison à l'antigène, suggérant une sélection balancée, c'est-à-dire qui favorise la coexistence de plusieurs allèles à des fréquences supérieures à celles attendues de la dérive génétique seule. Le locus du CMH de classe I montre plus de signes de sélection positive ou négative que le locus du CMH de classe II. La différence dans les modèles de sélection entre les locus de classe I et II est cohérente avec l'hypothèse que des mécanismes différents modulent l'évolution des gènes de CMH I et II.

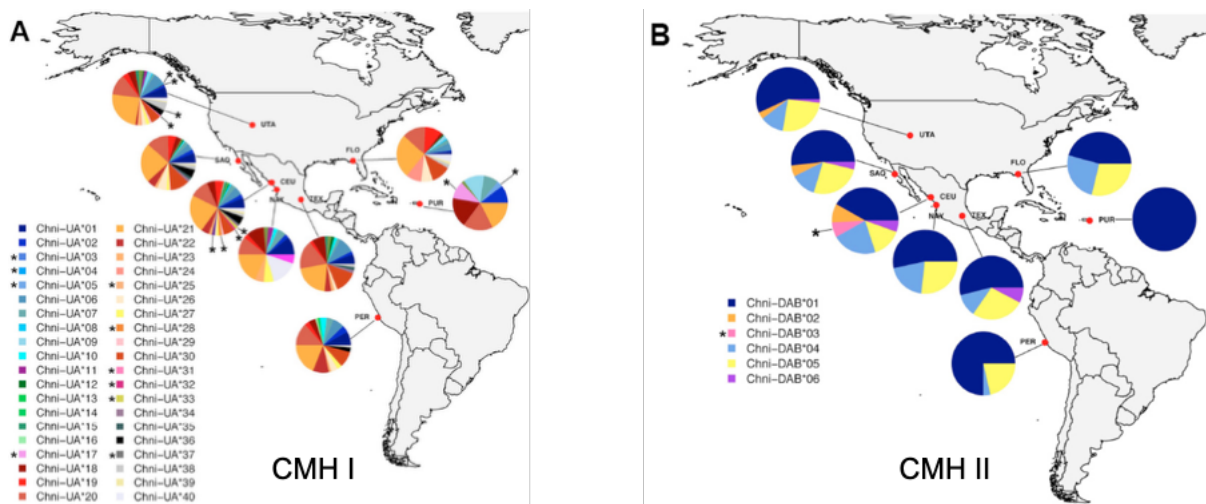


Figure 18 : Répartition géographique des allèles des CMH I et II chez le pluvier neigeux (Cruz-López et al., 2020)

Les marqueurs employés pour amplifier des exons du CMH de classe I et II du pluvier neigeux (*Charadrius nivosus*) ont permis d'identifier sept fois plus d'allèles pour la classe I que pour la classe II dans cette espèce. Des mécanismes différents seraient responsables de l'évolution des gènes codant pour ces deux classes du CMH.

b. Épitopes partagés entre immunoglobulines aviaires

De même, les immunoglobulines aviaires, produites par les plasmocytes après différenciation des lymphocytes B, présentent des différences structurales d'une espèce à l'autre, notamment au niveau de leur chaîne légère. Or on dispose de peu d'outils sérologiques spécifiques pour diagnostiquer les maladies aviaires. Le développement d'outils reconnaissant des épitopes communs aux chaînes légères d'espèces distinctes permettrait d'étendre les possibilités diagnostiques à un plus grand nombre d'espèces. Ainsi Benčina *et al.* (2014) ont recherché des **épitopes communs** entre les chaînes légères d'immunoglobulines de différentes espèces aviaires.

Des essais immuno-enzymatiques utilisant des **anticorps monoclonaux** (3C10 et CH31) ont servi à analyser la réactivité croisée entre les sérums d'espèces appartenant à neuf ordres aviaires, en reconnaissant la chaîne légère (L) des immunoglobulines. Au sein de l'ordre des Galliformes, les anticorps 3C10 et CH31 ont réagi avec les sérums de poulet (*Gallus gallus*), dinde (*Meleagris gallopavo*), faisan (*Phasianus colchicus*), faisan de Lady Amherst (*Chrysolophus amherstiae*), faisan cornu (*Tragopan*). Seul l'anticorps CH31 a réagi avec le sérum de paon (*Pavo cristatus*). C310 et CH31 ont aussi reconnu les chaînes L du vautour fauve (*Gyps fulvus*, Falconiformes) et du moineau domestique (*Passer domesticus*, Passeriformes). Les auteurs n'ont pas obtenu de réaction avec le sérum de pintade (*Numida meleagris*, Galliforme) ni de perdrix (*Perdix perdix*, Galliformes). Cette analyse au Western blot est illustrée en figure 19. Les anticorps 3C10 et CH31 ont ensuite été utilisés pour reconnaître des anticorps dirigés contre quatre agents pathogènes aviaires majeurs au sein des sérums de poulet, dinde, faisan, tragopan, paon, pintade (*Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae*, *Ornithobacterium rhinotracheale*) et vautour fauve (*Newcastle disease virus*).

Par ailleurs, au sein des Galliformes, on a déterminé les **séquences génétiques** codant pour la région constante de la chaîne L chez le faisan, la dinde et la perdrix pour ensuite les comparer à celle du poulet. La séquence en acides aminés du faisan est la plus proche de celle du poulet (97% de similarité). Celles de la dinde et la perdrix ont plus de similarité entre elles (89%).

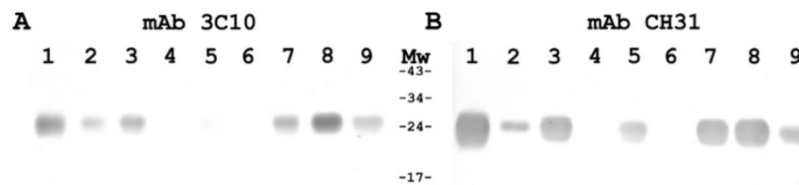


Figure 19 : Analyse au Western blot de la réactivité croisée des anticorps 3C10 et CH31 avec les sérums de neuf espèces de l'ordre des Galliformes (Benčina et al., 2014)

Les anticorps monoclonaux 3C10 et CH31 ont été mis en présence de sérums appartenant à des individus de neuf espèces de Galliformes : 1 = poulet (*Gallus gallus*) ; 2 = dinde (*Meleagris gallopavo*) ; 3 = vautour fauve (*Gyps fulvus*) ; 4 = pintade (*Numida meleagris*) ; 5 = paon (*Pavo cristatus*) ; 6 = perdrix (*Perdix perdix*) ; 7 = faisan (*Phasianus colchicus*) ; 8 = faisan de Lady Amherst (*Chrysolophus amherstiae*) ; 9 = faisan cornu (*Tragopan sp.*). Les deux anticorps monoclonaux ont réagi de façon similaire chez les neuf espèces, sauf pour la chaîne légère du paon qui a été reconnue par l'anticorps CH31 uniquement.

Synthèse II.1 : outils d'étude de la structure immunitaire

- Le système immunitaire peut être évalué à l'échelle macroscopique, l'**autopsie** des organes lymphoïdes apportant un bon nombre d'informations. Ces organes sont ensuite analysés au niveau tissulaire grâce à des **examens histologiques**. Les techniques sont plutôt simples à mettre en place, hormis certaines analyses poussées qui nécessitent des réactifs dont on manque chez les oiseaux. Il est possible de pratiquer des analyses qualitatives et quantitatives sur les prélèvements. L'évaluation de l'immunocompétence passe également par la numération des cellules immunitaires circulantes, ou encore des mesures de concentrations en protéines sériques.
- Au niveau moléculaire, des variations structurales entre espèces et entre individus sont susceptibles d'influencer les réponses immunitaires, d'où l'emploi de techniques de **biologie moléculaire** pour étudier plus en détail des éléments comme le complexe majeur d'histocompatibilité aviaire ou les chaînes légères des immunoglobulines. La connaissance plus précise de ces constituants aide à comprendre leurs modalités d'évolution et les relations phylogéniques entre les espèces.

2. Outils d'étude de la fonction immunitaire

Après avoir exposé les moyens d'étudier l'organisation de l'immunité aviaire, nous abordons à présent ceux qui évaluent son efficacité. Plusieurs moyens sont employés dans les études pour mesurer la réponse immunitaire des oiseaux. Son évaluation vise à apprécier la résistance des individus aux pathogènes et à déterminer les facteurs qui modulent cette aptitude

A. Tests fonctionnels d'immunocompétence

Les tests fonctionnels d'immunocompétence mesurent la capacité du système immunitaire à répondre à un stimulus appliqué par les investigateurs.

a. Mesure de la réponse immunitaire innée

Plusieurs tests *in vitro* servent à mesurer la **phagocytose des macrophages**. Il est possible de comptabiliser le nombre de cellules ingérant une quantité de particules à l'aide de la cytométrie de flux ou avec des lecteurs de microplaques à fluorescence. De plus, en ingérant des particules, les macrophages libèrent des dérivés réactifs de l'oxygène pour les détruire. Ce métabolisme oxydatif peut aussi être mesuré par cytométrie de flux (Fairbrother *et al.*, 2004).

L'**haptoglobine** est une protéine de la phase aiguë qui se lie à l'hémoglobine libre circulante pour l'empêcher de constituer un nutriment pour les agents pathogènes et pour inhiber son activité oxydative. Sa libération est régulée par le foie ; elle circule normalement à faible concentration mais cette dernière augmente rapidement en situation inflammatoire, lorsque la membrane des érythrocytes se trouve déstabilisée ou que la concentration en cytokines de la famille des interleukines 1 augmente en début d'infection. On peut doser ce paramètre de l'immunité innée dans le sang des oiseaux pour les études comparatives en immunologie (Matson *et al.*, 2012).

On peut également utiliser la mesure *ex vivo* de la **capacité bactéricide du sang** ou du plasma pour révéler la capacité de l'organisme à éliminer un agent pathogène grâce à ses premières lignes de défense (agents de phagocytose, anticorps naturels, complément, protéines de phase aiguë). Le test consiste à faire pousser des germes exposés (par incubation) ou non exposés à l'échantillon de sang ou de plasma sur des plaques de gélose, puis à dénombrer le nombre de colonies (par exemple avec des lecteurs de microplaques à absorbance). On détermine la capacité de l'échantillon à tuer les microorganismes par comparaison des plaques à échantillon avec celles de référence. Cette méthode de mesure de l'immunité innée est plus intégrée que d'autres méthodes qui se focalisent sur des composants isolés (comme la prolifération lymphocytaire) ou des réponses à des antigènes relativement artificiels (comme la phytohémagglutinine). Une variété de microbes peut être utilisée pour tester la réponse fonctionnelle de différents composants immunitaires spécifiques. Les microorganismes fréquemment utilisés sont *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*. La procédure ne requiert pas d'anticorps spécifiques et le test n'est pas spécifique d'espèce donc adaptable. Cependant, il s'agit d'une méthode de mesure chronophage et qui présente une variation significative entre espèces et entre individus d'une même population, car elle dépend de plusieurs facteurs (sexe, âge, charge parasitaire). Il convient d'optimiser les dilutions des échantillons et des germes avant de conduire le test (French et Neuman-Lee, 2012).

b. Mesure de la réponse immunitaire spécifique

Il existe des tests *in vivo* et *in vitro* de l'immunité spécifique, présentés par Fairbrother *et al.* (2004).

Le **test cutané à la phytohémagglutinine** est un indicateur de l'immunité permise par les lymphocytes T. Il s'agit d'une lectine dérivée du haricot qui stimule des types cellulaires spécifiques en se liant aux glycoprotéines des surfaces cellulaires, à l'origine d'une prolifération et de la différenciation de lymphocytes T. Ces derniers relarguent des cytokines créant une réponse inflammatoire, qui se traduit par un épaissement de la peau maximal au bout de douze à vingt-quatre heures. On peut aussi utiliser la phytohémagglutinine dans les tests *in vitro* mais on mesure alors seulement l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Le test est applicable à plusieurs espèces aviaires de laboratoire ou sauvages, mais il implique de garder l'oiseau en captivité pendant au moins vingt-quatre heures.

Le test d'**hémagglutination sur globules rouges de mouton** est un bon indicateur de l'immunité humorale qui a l'avantage d'être visualisable et de s'adapter facilement à toute espèce, contrairement aux tests ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assays*) qui nécessitent des anticorps spécifiques des immunoglobulines de l'espèce. Les hématies sont mises en présence du sérum, si ce dernier contient des anticorps agglutinants qui se fixent sur les antigènes membranaires des hématies, il y a agglutination. Pour évaluer l'immunité antivirale, on utilise plutôt le test d'**inhibition de l'hémagglutination** si le virus possède des hémagglutinines sur son enveloppe. On met le sérum en présence de l'antigène viral, si le sérum contient des anticorps dirigés contre l'hémagglutinine virale, il y a formation d'un complexe immun qui empêche l'agglutination des hématies introduites en second temps.

Il est possible d'avoir un aperçu du développement et de la maturation des lymphocytes B et T en prélevant des cellules lymphoïdes, soit depuis le sang périphérique si on souhaite une méthode peu invasive, soit depuis les organes lymphoïdes (rate, thymus, bourse de Fabricius). L'isolement et la purification des lymphocytes et monocytes sanguins sont plus difficiles à réaliser chez les oiseaux que chez les mammifères. Pour stimuler la **prolifération lymphocytaire *in vitro***, on a recours à des agents mitogènes. Certains sont spécifiques de populations lymphocytaires (phytohémagglutinine et concanavaline A pour les lymphocytes T, lipopolysaccharide bactérien pour les lymphocytes B) ; d'autres stimulent les deux types lymphocytaires (agent mitogène de phytolaque). Cependant, la mitogenèse se heurte à une grande variabilité génétique au sein des groupes d'étude chez les oiseaux. On peut utiliser comme alternative les lymphocytes d'un individu génétiquement différent pour stimuler la prolifération des lymphocytes T. Enfin, il est possible de mesurer *in vitro* des événements postérieurs à la prolifération lymphocytaire au cours de la réponse immunitaire. Par exemple, les analyses de la **cytotoxicité à médiation cellulaire** permettent de déterminer la capacité des leucocytes à attaquer et lyser des cellules-cibles.

c. Mise à l'épreuve de la résistance de l'hôte

Des **infections volontaires** peuvent être pratiquées (Fairbrother *et al.*, 2004) pour mettre en évidence une **immunosuppression** au sein d'une population, qui se traduit par une diminution de la résistance aux infections. Cependant, la plupart de ces tests se focalisent sur un seul agent pathogène, ce qui implique qu'on ne peut appliquer les conclusions sur la résistance de l'hôte qu'à la maladie entraînée par cet agent. De plus, l'effet d'un contaminant étant montré en conditions de laboratoire, il n'est pas représentatif de l'effet en conditions réelles, c'est-à-dire lorsque l'animal est confronté à des facteurs de stress multiples. Aussi, on ne peut pas établir de conclusion absolue

concernant l'effet des contaminants étudiés sur l'immunité : un contaminant qui n'a pas d'effet sur la susceptibilité de l'hôte à un agent pathogène peut en réalité affecter une certaine partie du système immunitaire et augmenter la susceptibilité de l'animal à un autre type de pathogène. Enfin, les périodes de présence des oiseaux et de l'agent pathogène sur un site peuvent différer ; dans ce cas on ne peut pas démontrer une augmentation de la prévalence de la maladie chez les hôtes immunosupprimés. Il s'avère donc essentiel de conduire les infections expérimentales en parallèle des tests de fonction immunitaire.

B. Détermination de facteurs d'influence de l'immunité aviaire

L'étude de la fonction immunitaire des oiseaux sauvages passe également par la détermination des facteurs qui la modulent. Ces facteurs sont inhérents à l'individu ou bien à son environnement.

a. Facteurs individuels

Certaines caractéristiques propres à l'**individu** (période d'incubation, âge, rythme de vie, flore digestive) jouent un rôle dans les réponses immunitaires.

- *Durée du développement embryonnaire*

Une étude comparative de terrain portant sur douze espèces de passereaux coexistant dans le même environnement (Palacios et Martin, 2006) a testé l'hypothèse d'un système immunitaire plus performant chez les espèces ayant un développement embryonnaire prolongé. Les oiseaux constituent un bon groupe pour étudier la fluctuation des périodes de développement car ces dernières diffèrent d'une espèce à l'autre et sont faciles à mesurer sur le terrain. Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne la durée du développement embryonnaire, c'est-à-dire la période d'incubation. Cette dernière a été évaluée pour chaque espèce au travers d'une étude de population, en la définissant pour chaque nid comme l'intervalle entre la ponte et l'éclosion du dernier œuf.

La réponse immunitaire à médiation cellulaire a été estimée chez les oisillons en utilisant le test cutané à la phytohémagglutinine (PHA), c'est-à-dire en calculant la différence d'épaisseur du voile de l'aile mesurée avant et après injection de PHA. Ce test constitue bon indicateur de terrain car met en jeu la réponse à un nouvel antigène plutôt qu'à un véritable agent pathogène, ce qui évite des biais de confusion en cas d'exposition passée inconnue. Toutes les mesures ont été effectuées par les mêmes chercheurs pendant une période d'étude relativement courte. Des analyses de régression ont été menées après avoir pris en compte ou contrôlé l'absence d'influence de divers facteurs (masse corporelle, taux de prédation des nids, durée de la période au nid, âge auquel le test à la PHA est effectué, taille de ponte, type de nid).

Les résultats obtenus vont à l'encontre de l'hypothèse, car les espèces ayant des périodes d'incubation plus longues ont présenté des réponses plus faibles à la PHA. Ainsi **une longue durée du développement embryonnaire n'augmenterait pas l'immunocompétence**. Ces longues périodes d'incubation pourraient résulter d'une mauvaise attention portée au nid, responsable d'une température d'incubation insuffisante et d'un retard de développement de l'ensemble des systèmes.

- *Âge*

Une longévité importante est observée essentiellement chez les oiseaux de mer, certaines espèces pouvant vivre une trentaine d'années. On trouve des espèces de courte durée de vie dans de nombreux habitats, notamment celles qui nichent au sol (cailles, canards) ou dans les arbres (passereaux). On se demande si les oiseaux qui vivent plus longtemps sont capables de retarder le processus de vieillissement grâce à une immunité forte, à l'origine d'une moindre sensibilité aux maladies. Des études ont montré que les oiseaux ayant une longue durée de vie ont la capacité de retarder les dommages cellulaires dus au stress oxydatif, ainsi que les pathologies associées à l'âge que l'on rencontre plus souvent chez les oiseaux ayant une courte durée de vie (Gorham et Ottinger, 1986; Holmes et Ottinger, 2003; Ogburn *et al.*, 2001; Pamplona *et al.*, 2005).

Une autre interrogation concerne l'existence d'une modification de la réponse immunitaire liée au vieillissement au sein d'une même espèce. Une étude menée sur le modèle de la caille japonaise (*Coturnix japonica*), une espèce de vie courte, a testé la réponse à la mise à l'épreuve du système immunitaire en fonction de l'âge (Ottinger et Lavoie, 2007).

Dans un premier temps, la réponse inflammatoire à lymphocytes T est évaluée par le test cutané à la phytohémagglutinine (PHA) comme mesure de l'immunité à médiation cellulaire chez des oiseaux jeunes et âgés. Les oiseaux âgés montrent des réponses plus faibles que les adultes reproducteurs. Des résultats similaires ont été obtenus pour d'autres espèces dans une autre étude utilisant le test à la PHA (Hausmann *et al.*, 2005) : combattants, hirondelles bicolores, diamant mandarin, pétrel tempête.

Ensuite, un test d'hémagglutination est utilisé pour analyser la réponse humorale. Les oiseaux jeunes présentent alors une réponse moins importante que les adultes, tandis que les oiseaux âgés présentent une réponse à peine plus faible.

Enfin, un virus influenza est inoculé pour tester la durée et la sévérité de l'infection. Les oiseaux âgés ne sont pas plus vulnérables tandis que les oiseaux pubertaires présentent plus de difficultés à guérir de l'infection. Cependant les oiseaux âgés ont une mémoire immunitaire plus faible face à une seconde infection, ce qui suggère que les facteurs de stress environnementaux pourraient réduire la résistance des oiseaux âgés aux infections. Dans les populations sauvages, les facteurs environnementaux et les maladies représentent un défi significatif et les oiseaux qui parviennent à vieillir et combattre les infections sont naturellement sélectionnés.

Cette étude montre qu'il **existe un changement relatif à l'âge dans les aspects qualitatifs de la réponse**, les oiseaux âgés ayant une immunité cellulaire moins efficace tout en conservant une bonne capacité de réponse humorale.

- *Rythme de vie*

Tieleman *et al.* (2005) ont étudié la relation entre l'activité bactéricide du sang total, qui est un composant de l'immunité innée, et le métabolisme de base, qui est indicateur du rythme de vie, en se basant sur douze espèces tropicales. Ils ont obtenu une corrélation négative entre l'activité bactéricide et le métabolisme ajusté par rapport à la masse, qui suggère que les espèces ayant un rythme de vie plus lent ont développé un système immunitaire inné plus robuste. Cela va dans le sens de l'hypothèse que **les espèces à longue espérance de vie, qui ont un mode de vie plus lent, investissent davantage dans la fonction immunitaire** dans son ensemble pour se garantir

des opportunités futures de reproduction. Toutefois cette observation va à l'encontre de celle de Lee *et al.* (2008) qui ont mesuré et mis en rapport l'activité du complément avec la taille de couvée chez soixante-dix espèces tropicales. Les grandes couvées sont en relation avec un rythme de vie rapide. La corrélation positive entre les facteurs évalués est en faveur de l'idée que les espèces à rythme de vie rapide se reposent plutôt sur des défenses de type inné, c'est-à-dire à moindre coût. Au contraire, les espèces à mode de vie lent, associé à une durée de vie plus longue, font face à un plus grand nombre d'infections et peuvent rencontrer plusieurs fois le même agent pathogène. Elles ont donc plus d'intérêt à investir dans une immunité de type adaptatif.

- *Microbiote digestif*

Le rôle du microbiote intestinal envers le système immunitaire est bien connu chez les mammifères : il influence le coût, le développement et l'efficacité des réponses systémiques et locales au niveau des muqueuses. En revanche peu d'informations sont disponibles en ce qui concerne les oiseaux. Kohl (2012) décrit ce qui est connu : deux principaux phylums bactériens ont été mis en évidence chez les oiseaux avec les analyses de séquences d'ARN 16S, les Firmicutes et les Bacteroidetes. On a aussi trouvé quelques membres du domaine des Archées dans le microbiote intestinal aviaire.

Rôle des microorganismes vis-à-vis de l'immunité humorale :

Le développement des lymphocytes B se fait dans la moëlle osseuse chez les mammifères, c'est-à-dire loin du tractus intestinal et des microbes commensaux, nécessitant le transport d'antigènes microbiens depuis la lumière intestinale. Chez les oiseaux, les lymphocytes B sont produits dans la bourse de Fabricius, qui est un diverticule du tractus intestinal, ce qui implique sa colonisation directe par les microorganismes rapidement après l'éclosion. Dans une étude de Ekino *et al.* (1985), la ligature du conduit de la bourse de Fabricius avant l'éclosion vise à empêcher l'entrée des antigènes associés aux microorganismes digestifs. Cela entraîne une forte réduction de la production d'anticorps contre ces antigènes. L'administration d'antigènes de bactéries tuées dans la lumière de la bourse ligaturée restitue la production d'anticorps spécifiques. Ces résultats suggèrent que les microorganismes digestifs pourraient avoir des effets systémiques sur l'immunité à travers cette structure. Kohl (2012) affirme que les microbes **agissent eux-mêmes en tant qu'antigènes en induisant la production des cytokines et en favorisant la prolifération et la maturation des lymphocytes B.**

Rôle des microorganismes vis-à-vis de l'immunité cellulaire :

Lors du développement, le répertoire en *T-cell receptors* (TCR) passe de polyclonal (reconnaissance de multiples antigènes) à monoclonal (reconnaissance de quelques antigènes) grâce à la suppression des cellules T réactives à la nourriture ou aux microbes commensaux, pour éviter les réponses inutiles ou délétères. Ce processus dépend de la présence des microbes intestinaux. Chez les mammifères, cette modification du répertoire peut avoir lieu à n'importe quelle étape de la vie. En revanche pour les oiseaux, le **développement de la tolérance orale** ne se fait que pendant une courte période, généralement durant la semaine suivant l'éclosion. Des oiseaux privés de microorganismes intestinaux conservent un répertoire polyclonal responsable par la suite de réponses inappropriées face à des microbes inoffensifs. D'autre part, la complexité du microbiote colonisant le tractus digestif influence le **répertoire en TCR**, ce qui suggère que la variabilité des espèces constituant le microbiote influence la réponse immunitaire (Kohl, 2012).

Éléments de régulation du microbiote intestinal :

Des protéines et des sucres modulent la composition de ce microbiote, influençant indirectement l'immunité associée (Kohl, 2012).

- Les **mucines** sont des protéines glycosylées produites par l'intestin ayant pour rôles de lubrifier et protéger l'épithélium intestinal d'une part, nourrir et permettre l'adhérence des microorganismes commensaux d'autre part. La structure de ces molécules diffère entre oiseaux et mammifères, à l'origine d'une différence dans les interactions hôte-microbe. Par exemple, les mucines du poulet peuvent atténuer la virulence des *Campylobacter jejuni* et en faire un hôte commensal.

- Les **glycanes** sont des oligosaccharides produits par le tissu épithélial qui régulent les communautés microbiennes selon leur diversité et leur structure. La présence de certaines structures varie d'une espèce aviaire à l'autre. Le gène aviaire responsable de la structure des glycanes présente seulement 50% d'homologie dans sa séquence avec celle des mammifères.

- Les **défensines** sont des sortes de peptides antimicrobiens. Les oiseaux en produisent de nouvelles inconnues chez les mammifères, qui ont donc des fonctions antimicrobiennes différentes. Ces différences régulent la diversité du microbiote intestinal en fonction de la spécificité de leurs cibles microbiennes, à l'origine de la colonisation du tractus digestif par de nouveaux microbes en comparaison de ceux des mammifères.

- *Couleur du plumage*

Le degré de mélanisme des téguments impacte la capacité d'élimination des agents infectieux (Gasparini *et al.*, 2016a). L'hormone mélanotrope a des effets multiples sur l'immunité, par sa capacité de liaison à de nombreux récepteurs situés sur les cellules immunitaires, dans la peau et d'autres organes. Ainsi la liaison expérimentale de ligands mélanocortiniques (α -MSH et ACTH) au récepteur MC1 des lymphocytes affecte l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, l'inflammation et l'activité leucocytaire. La liaison aux récepteurs MC3 et MC5 a des effets anti-inflammatoire et antipyrétique (Ducrest *et al.*, 2008; Harris et Bird, 2000; Neumann Andersen *et al.*, 2001). D'après Gasparini *et al.* (2018), ces éléments peuvent expliquer la **covariation entre pigmentation et résistance au parasitisme** chez les oiseaux sauvages. De plus, la mélanine du plumage influence le degré de parasitisme en agissant sur l'exposition de l'individu vis-à-vis des parasites transmis lors des interactions sociales ou directement via l'environnement (utilisation de niches trophiques différentes, attractivité de certaines colorations pour les parasites). Elle joue aussi un rôle dans l'élimination des parasites par son action toxique. Enfin, les mélanocortines comme l'ACTH semblent stimuler le toilettage qui favorise l'élimination des ectoparasites. Cependant, les individus ayant un plumage sombre ne sont avantagés que dans un environnement au sein duquel les ressources alimentaires sont riches et prévisibles, en raison de leurs besoins énergétiques augmentés (métabolisme augmenté par l'hormone mélanotrope).

b. Facteurs environnementaux

L'**environnement** a un impact sur l'immunocompétence des oiseaux sauvages. Les relations entre la capacité immunitaire et les caractéristiques du milieu de vie (composition de l'habitat, charge parasitaire, sources de pollution...) ont été examinées. On parle parfois d'« écoimmunologie » pour désigner l'étude des effets de l'environnement sur les mécanismes d'immunité.

- *Couverture terrestre*

Merrill *et al.* (2019) ont étudié l'association entre la composition de l'habitat autour des nids et la fonction immunitaire dans une population d'oiseaux d'arbustes. Dans ce but, ils ont évalué la fonction immunitaire chez des adultes et des oisillons de cinq espèces de passereaux, en mesurant la capacité bactéricide du plasma et en déterminant les profils des cinq leucocytes aviaires. Par ailleurs, ils ont déterminé le profil de l'habitat entourant chaque nid, en évaluant la proportion de chacun des quatre principaux types de surface (agricole, urbain, forêt, prairie et arbustes). Ceci a été effectué dans des rayons de cent et de mille mètres afin d'identifier si l'association entre habitat et fonction immunitaire diffère pour les deux échelles. L'état de santé des oisillons, les variations des paramètres immunologiques relatives à l'âge et à l'espèce et les associations entre ces paramètres ont été vérifiés ou pris en compte.

Il se trouve que la fonction immunitaire des oisillons est corrélée aux changements de proportion entre les types majeurs de couverture terrestre ; une telle corrélation n'a pas pu être prouvée en ce qui concerne les adultes. Les relations sont généralement plus fortes à l'échelle du millièmeter plutôt qu'au centièmeter. Ces éléments prouvent que **les mesures immunologiques sont sensibles à des différences locales dans la composition de surface** ; il serait donc judicieux de prendre en compte ces différences dans la constitution du profil immunitaire au sein d'une population d'oiseaux.

On constate en *figure 20* que le type de couverture qui a montré les associations les plus fortes avec les mesures immunologiques est le type « prairie et arbustes », pour lequel les composants de l'immunité innée (activité bactéricide, basophiles, hétérophiles) sont souvent diminués, tandis que ceux de l'immunité acquise (lymphocytes) sont augmentés. Cet investissement dans les défenses acquises peut s'expliquer par un accès à une alimentation de meilleure qualité permettant aux oisillons de passer plus rapidement d'un mode de défense inné à un mode acquis.

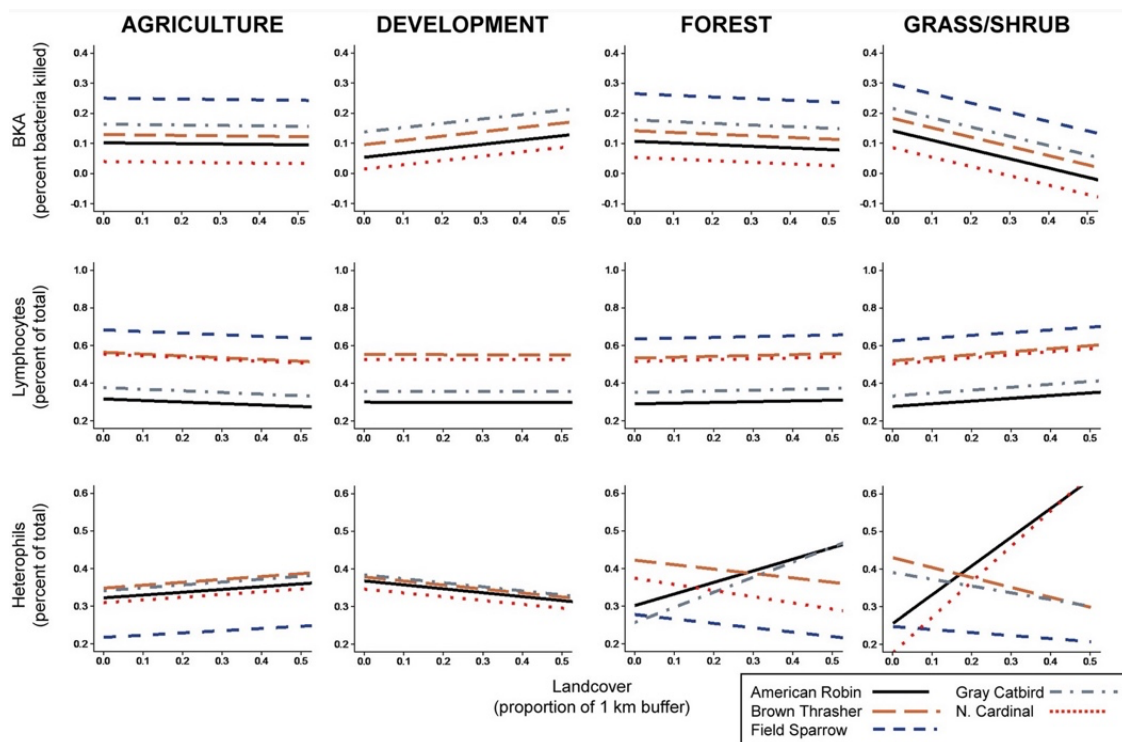


Figure 20 : Évolution de paramètres immunologiques chez des oisillons appartenant à cinq espèces de passereaux, en fonction du type de couverture terrestre dans un rayon d'un kilomètre autour des nids (Merrill *et al.*, 2019)

Les trois paramètres immunologiques présentés (activité bactéricide, lymphocytes, hétérophiles) sont ceux qui montrent les associations les plus fortes avec le type de couverture qui environne les nids. Chaque espèce est représentée par une ligne colorée indiquée en légende. Les deux habitats naturels (forêt et prairie/arbustes) ont un impact globalement plus important que les habitats associés à l'Homme (agricole et urbain) sur ces paramètres. Les courbes présentent une tendance similaire en ce qui concerne l'activité bactéricide et les lymphocytes, tandis que les espèces répondent différemment au niveau des hétérophiles vis-à-vis des modifications des composantes naturelles de l'environnement.

- *Richesse de l'alimentation en protéines*

Gonzalez *et al.* (1999) se sont intéressés à l'influence du régime alimentaire sur la qualité de la réponse immunitaire. Durant 12 semaines, des moineaux domestiques (*Passer domesticus*) juvéniles sont séparés en deux groupes recevant une alimentation différente, riche ou pauvre en protéines. L'immunité médiée par les lymphocytes T est évaluée par le test à la phytohémagglutinine. La concentration en immunoglobulines est évaluée par analyse densitométrique après électrophorèse, après immunisation par injection intrapéritonéale de globules rouges de moutons. L'aire totale du profil densitométrique permet de s'assurer que la modification de la concentration en immunoglobulines est indépendante d'une variation de la concentration en protéines totales.

En fin d'expérience, les oiseaux nourris avec le régime riche en protéines ont des réponses cellulaires plus fortes que ceux nourris avec des régimes pauvres en protéines. La réponse humorale a montré une évolution contraire : elle apparaît plus élevée chez les oiseaux nourris avec des régimes pauvres en protéines. Les mesures de concentration en immunoglobulines et de gonflement de la membrane alaire sont corrélées négativement de façon significative. Ainsi un

régime riche en protéines confère une **meilleure immunité cellulaire** mais s'accompagne d'une **moins bonne immunité humorale**.

- *Richesse de l'alimentation en caroténoïdes*

McGraw et Ardia (2003) ont évalué l'effet d'une complémentation alimentaire en caroténoïdes sur le système immunitaire chez le diamant mandarin (*Tæniopygia guttata*) mâle, qui incorpore ces pigments dans son bec pour attirer les partenaires. Ils ont obtenu des réponses à médiation cellulaire et humorale plus importantes. Ils en concluent que la couleur due aux caroténoïdes constitue un signal de santé pour ces individus, grâce à une **action immunostimulante** des pigments circulants.

Pérez-Rodríguez *et al.* (2010) ont ajouté que la coloration associée aux caroténoïdes prédit la capacité individuelle à **contrer le stress oxydatif** généré par la réponse immunitaire, en montrant une corrélation négative entre la concentration sanguine en lipides peroxydés et la pigmentation oculaire des perdrix rouges (*Alectoris rufa*) mâles après injection de phytohémagglutinine.

Chez les oiseaux ne présentant pas de coloration imputable aux caroténoïdes, tels que les vautours (*Gyps fulvus*), les concentrations même faibles en caroténoïdes plasmatiques issus de l'alimentation seraient essentielles à l'**activation du système immunitaire des jeunes oiseaux** en développement, car il existe des relations différentes entre immunité innée et caroténoïdes chez les oisillons par rapport aux adultes (López-Rull *et al.*, 2015).

- *Parasitisme*

L'étude de Palacios et Martin (2006) portant sur les passereaux a également testé l'hypothèse d'un système immunitaire plus performant chez les espèces très parasitées. La prévalence en parasites sanguins a été employée comme indicateur du niveau d'exposition aux parasites environnementaux et de leur potentielle pression de sélection sur leurs hôtes. Elle a été estimée en lisant des frottis sanguins d'oiseaux adultes. Les espèces ayant une prévalence en parasites sanguins élevée ont présenté des réponses immunitaires cellulaires plus importantes. **Les espèces subissant une plus grande pression de sélection par le parasitisme investiraient donc davantage dans la fonction immunitaire.**

- *Milieu insulaire*

Matson (2006) s'est interrogé sur l'efficacité de la fonction immunitaire chez les populations d'oiseaux insulaires. L'idée courante est celle d'une efficacité réduite en raison de communautés parasitaires appauvries sur les îles et du coût physiologique des défenses immunitaires, car des pressions sélectives atténuées ne contribuent plus au maintien de ces défenses. Matson a collecté des échantillons sanguins d'oiseaux de divers genres et espèces, phylogénétiquement appariés entre des populations vivant sur le continent nord-américain et d'autres nichant sur des îles (Hawaii, Bermuda et Galapagos). Il a évalué l'immunité innée et acquise par un test d'hémolyse-hémagglutination, la mesure de la concentration en haptoglobine, ainsi que la concentration des cinq types leucocytaires (hétérophiles, lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles).

L'hémolyse et l'hémagglutination ne présentent pas de différences entre oiseaux continentaux et insulaires, ce qui suggère que les bénéfices des enzymes lytiques et des anticorps naturels, en dépit d'un environnement parasitaire amoindri, surpassent les coûts de maintien de la

fonction immunitaire, ou bien qu'il n'existe pas réellement de différences globales entre les communautés parasitaires des îles et celles des continents. De plus, les concentrations en haptoglobine sont significativement plus élevées chez les oiseaux des îles ; les hétérophiles et les éosinophiles tendent à circuler à des concentrations plus élevées dans ces populations, mais les écarts de moyennes ne sont pas significatifs. Ces résultats ne vont pas dans le sens d'un appauvrissement des communautés parasitaires sur les îles, et suggèrent un changement de stratégie de défense immunitaire en faveur de la réponse innée, qui signifierait une moindre importance voire une dysfonction des systèmes d'immunité humorale acquise et de mémoire immunitaire. Ainsi, selon Matson (2006), **la vie en milieu insulaire conduirait à une réorganisation de la fonction immunitaire**, à travers une compensation de certains aspects d'une diversité génétique réduite ou de la qualité du système immunitaire par une activation des systèmes innés.

- *Luminosité nocturne*

Saini *et al.* (2019) se sont intéressés à l'effet d'une exposition chronique à la lumière artificielle de nuit sur le système immunitaire au cours du développement des jeunes oiseaux, ces derniers pouvant faire face dans leur environnement aux éclairages des rues, des voitures ou des panneaux publicitaires. L'expérience a été conduite sur des cailles de Chine (*Excalfactoria chinensis*) âgées de trois semaines, qu'ils ont exposées à une lumière bleue toute la nuit pendant six semaines, avec un niveau d'intensité basé sur celui estimé pour la faune sauvage. Pendant la durée de l'expérience, suffisante pour permettre la croissance et la maturation sexuelle des cailles, l'activité du système immunitaire inné a été évaluée par la mesure de l'activité bactéricide du plasma contre *Escherichia coli*. Le résultat a été une augmentation brève de l'activité immunitaire des cailles exposées à un moment du développement, qui diffère pour les mâles (neuf semaines d'âge) et les femelles (sept semaines). Il apparaît donc que **l'exposition expérimentale à la lumière artificielle pendant la nuit a un effet temporairement stimulant de la fonction immunitaire chez les jeunes oiseaux**. Les oiseaux juvéniles présentent plus de phases de sommeil à mouvements oculaires rapides par rapport aux adultes (Scriba *et al.*, 2013). Or il a été montré chez la souris que la restriction de ce type de sommeil stimule la fonction immunitaire (Gómez-González *et al.*, 2012). Il se pourrait qu'il en soit de même chez les oiseaux, ce qui expliquerait l'effet de la lumière artificielle sur les jeunes.

- *Polluants chimiques*

Fairbrother *et al.* (2004) relatent les effets connus de produits chimiques présents dans l'environnement des oiseaux sur leur système immunitaire. Dans les zones humides, l'ingestion de grenaille de **plomb** issue de la chasse provoque une immunosuppression dose-dépendante (réduction de la production d'anticorps, du nombre de leucocytes circulants, de la fonction macrophagique). Les **organochlorés**, également bioaccumulés dans la chaîne alimentaire aquatique, exposent les oiseaux piscivores à une toxicité thymique. Les **hydrocarbures** issus de l'exploitation du pétrole et des sables bitumeux sont associés à une atrophie du thymus et des tissus lymphoïdes intestinaux qui altère le développement et la fonctionnalité des lymphocytes T. L'utilisation des **pesticides** expose l'avifaune à une atrophie du thymus, de la rate et de la bourse de Fabricius.

Gasparini *et al.* (2016a) évoquent les effets des **éléments-trace métalliques** (ETM) émis par les activités humaines (combustion d'énergie fossile, industrie métallurgique...) sur le système immunitaire. Le fer, le manganèse, le zinc et le plomb sont les éléments les plus abondants en zones urbaines. Le plomb présente un haut contraste de concentration entre les milieux ruraux et urbains. D'une part, ils montrent (2016a) que ces ETM **modulent la réponse immunitaire** en exposant expérimentalement des pigeons sauvages (*Columba livia*) à des concentrations en zinc et/ou en plomb proches de celles de l'environnement urbain. Ils constatent que le zinc augmente la réponse humorale contre la métalloprotéine utilisée comme antigène, ainsi que la réponse cutanée à la phytohémagglutinine, tandis que le plomb a un effet négatif sur la réponse humorale. De plus, le zinc a un effet protecteur vis-à-vis des effets du plomb, probablement en réduisant l'absorption et la rétention du plomb ingéré. D'autre part, ils démontrent également (2016b) que les ETM **affectent le transfert maternel** des composants immunitaires (anticorps et protéines antimicrobiennes) dans les œufs. Pour cela, ils réitèrent l'expérience en évaluant cette fois le transfert en anticorps spécifiques de l'antigène et en protéines antimicrobiennes (lysozyme et ovotransferrine) dans les œufs. Ils obtiennent un effet négatif du plomb sur le transfert des anticorps, ainsi qu'un effet positif du zinc sur la concentration en lysozyme dans les œufs. Là encore, le zinc agirait sur l'absorption du plomb.

Par ailleurs, la contamination par les ETM **influence la relation existante entre la couleur du plumage et l'immunité**. Il a été montré (Gasparini *et al.*, 2013) que les pigeons de couleur sombre sont moins infectés par leurs congénères plus clairs seulement en conditions d'urbanisation intense. Les pigments mélaniques ont des propriétés détoxifiantes : en fixant les ions métalliques dans les plumes, ils favorisent leur extraction depuis la circulation sanguine (Gasparini *et al.*, 2016). Les oiseaux au plumage foncé seraient donc favorisés en zones polluées en étant moins immunodéprimés que les autres par les facteurs de stress abiotiques. Dans leurs études sur la modulation des réponses immunitaires et du transfert maternel de l'immunité, Gasparini *et al.* (2016a ; 2016b) ont obtenu une association de la concentration en eumélanine avec une augmentation des effets négatifs du plomb sur la réponse cutanée à la phytohémagglutinine, et une augmentation du transfert de lysozyme aux œufs chez les femelles non exposées au zinc. Cela suggère que les bénéfices et les coûts de la mélanine contenue dans le plumage sont dépendants des niveaux d'ETM dans l'environnement.

Synthèse II.2 : outils d'étude de la fonction immunitaire

- L'efficacité du système immunitaire aviaire est évaluée au moyen de plusieurs **tests fonctionnels**, qui mettent en évidence la réponse innée (phagocytose des macrophages, haptoglobine, capacité bactéricide du sang) ou la réponse adaptative (test cutané à la phytohémagglutinine, hémagglutination...). L'évaluation de l'immunocompétence passe aussi par des **infections volontaires** qui mettent à l'épreuve le système immunitaire.
- Plusieurs **paramètres individuels et environnementaux** (regroupés en *figure 21*) influencent la réponse immunitaire des oiseaux sauvages. Selon le contexte, ces facteurs doivent être pris en compte dans les études qui ont recours aux mesures de performance immunitaire au sein des populations, comme les tests à visée diagnostique.

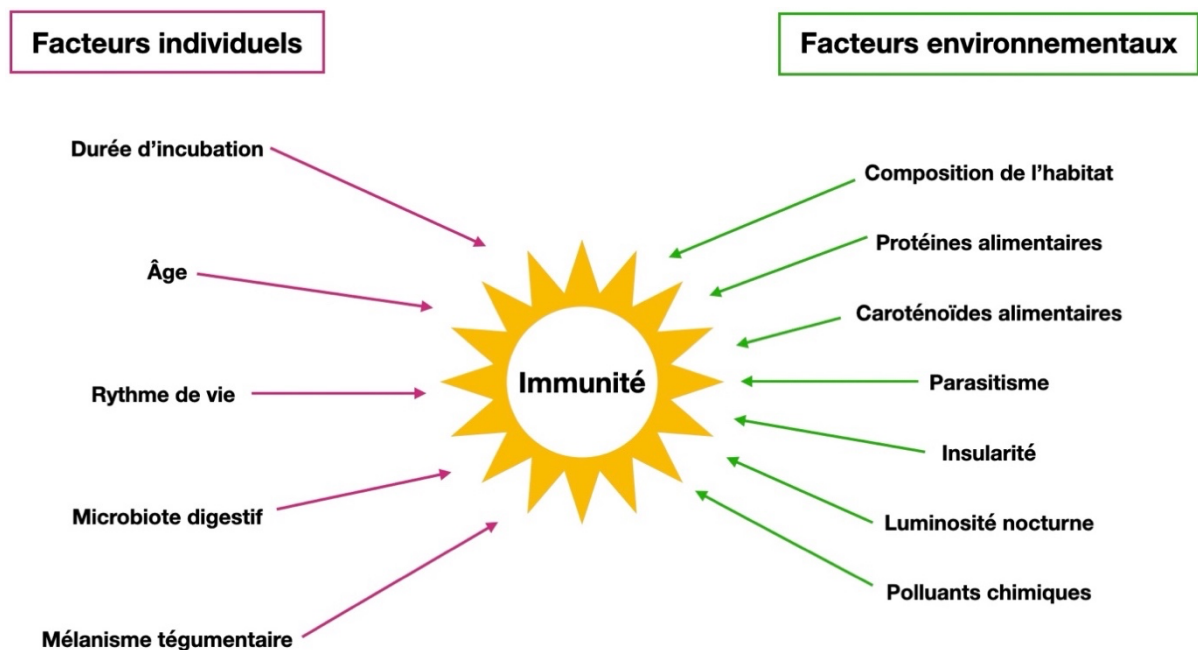


Figure 21 : Facteurs influençant la réponse immunitaire chez les oiseaux sauvages
(Schéma personnel)

Le schéma résume les principaux paramètres qui modulent l'activité du système immunitaire aviaire.

Bilan de la deuxième partie

Les différents examens permettant d'étudier le système immunitaire des oiseaux sauvages, structurellement et fonctionnellement, mettent en évidence sa complexité. C'est en dernière partie que nous discutons de l'intérêt des recherches dans le domaine de l'immunologie aviaire.

Troisième partie : applications en avifaune sauvage

Dans cette troisième partie, nous abordons certains sujets d'investigation chez les oiseaux sauvages pour lesquels le système immunitaire joue un rôle majeur. En particulier, nous nous intéressons aux **maladies véhiculées par les oiseaux** qui constituent un **enjeu de santé publique**. Les oiseaux migrateurs infectés, plus ou moins sensibles à ces maladies, peuvent porter des agents zoonotiques sur de longues distances. La connaissance du système immunitaire aviaire est fondamentale pour déterminer des facteurs sur lesquels agir afin de limiter la dissémination de ces agents. Dans un deuxième temps, nous examinons la problématique de l'**immunodépression** qui concerne les oiseaux sauvages se retrouvant en **état de captivité**. C'est le cas des centres de soin et des parcs animaliers, dans lesquels la concentration et la nouveauté de l'environnement génèrent un stress. En dernier lieu, nous discutons des **moyens de protection** des oiseaux sauvages contre les maladies, notamment de la mise en place expérimentale de **plans vaccinaux**. Une prévention efficace nécessite de s'adapter aux voies immunitaires impliquées pour chaque espèce.

1. Les oiseaux sauvages, de potentiels réservoirs de danger pour l'Homme

Les oiseaux sauvages constituent des moyens de transmission indirects de maladies zoonotiques, par voie vectorielle ou interspécifique. Connaître les particularités de leur système immunitaire est un outil pour mieux combattre les problèmes de santé publique auxquels ils sont associés.

Roche *et al.* (2015) se sont intéressés à l'implication respective de la **réceptivité** et de l'**exposition** des oiseaux aux maladies infectieuses pour la variation de leur **séroprévalence**, en utilisant le modèle expérimental semi-naturel associé au virus West Nile en Amérique du Nord. La réceptivité est estimée chez des oiseaux captifs au sein d'un zoo urbain, à travers la parenté phylogénétique des familles aviaires. L'exposition des individus à l'agent pathogène est évaluée chez des oiseaux libres dans leur milieu naturel, à travers les caractéristiques écologiques des espèces (dont le comportement), qui influencent potentiellement la probabilité de contact entre hôtes et vecteurs. Pour les familles testées incluant majoritairement des espèces de milieu terrestre ou arboré, les auteurs constatent que la séroprévalence décroît avec la distance phylogénétique de l'espèce, c'est-à-dire son éloignement de l'ancêtre commun de la famille. Au contraire, ils obtiennent une relation positive pour les familles d'espèces de milieu aquatique. De plus, la socialité d'accouplement et l'exposition des oisillons sont les meilleurs facteurs prédictifs de séroprévalence. Les comportements associés à l'exposition aux vecteurs semblent donc avoir un poids important dans la transmission du pathogène dans les écosystèmes naturels. Les espèces nidicoles montrent une séroprévalence plus importante que les espèces nidifuges. Les oisillons nidicoles sont probablement plus exposés aux vecteurs du fait d'une faible couverture de plumage et de moindres mouvements de défense. Finalement les auteurs observent que la réceptivité intrinsèque et les caractéristiques écologiques contribuent de façon similaire à la variation de séroprévalence des espèces, l'exposition étant prépondérante sur la réceptivité en ce

qui concerne les oisillons. Ils en concluent que le **degré de spécialisation** de l'hôte pour l'agent pathogène pourrait être un facteur fondamental pour la contribution respective de l'exposition et de la réceptivité pour de nombreux pathogènes.

A. Virus West Nile et Usutu

Les virus West Nile et Usutu ont pour réservoir la faune sauvage aviaire et peuvent être transmis à l'Homme par des insectes vecteurs.

a. West Nile

Le virus West Nile est un Flavivirus dont le principal réservoir est l'**avifaune**. Les moustiques des genres *Culex* et *Aedes* principalement sont vecteurs de transmission au sein du cycle enzootique ainsi qu'aux hôtes accidentels tels que l'Homme et les équidés, ces derniers étant des culs-de-sac épidémiologiques parce que leur virémie est insuffisante pour infecter un moustique naïf (Rossi *et al.*, 2010). La *figure 22* représente ce cycle de transmission.

Le virus est présent sur de **nombreux continents** dont l'Europe, dans les zones propices au développement des moustiques. On connaît cinq lignages différents. Le nombre de cas humains a augmenté depuis l'émergence du second lignage en 2004. L'Europe a notamment connu une explosion de cas humains en 2018, ainsi que de nombreux cas équins (Rossi *et al.*, 2010). En ce qui concerne la répartition sur le territoire français en 2018 (Haddad, 2021), les cas répertoriés chez les humains, les oiseaux ou les chevaux touchaient des départements méditerranéens (Alpes-Maritimes, Gard, Vaucluse, Bouches du Rhône, Pyrénées-Orientales et la Corse).

L'**homme** s'infecte à la suite d'une piqûre de moustique infecté, qui transmet le virus par la salive au moment de son repas sanguin. L'incubation dure deux à quinze jours. Une majorité des personnes infectées sont asymptomatiques. Seules vingt pour cent développent la maladie, généralement un état de fièvre pseudo-grippal durant quelques jours, suivi d'une fatigue importante. Cependant cinq pour cent des patients symptomatiques développent une forme neurologique (méningo-encéphalite, paralysie) pouvant être fatale. Il n'existe pas de traitement ciblé ni de vaccin humain et l'enjeu est important pour les personnes âgées ou immunodéprimées, d'autant que les Flavivirus développent des mécanismes d'échappement au système immunitaire inné. La propagation de la maladie et l'augmentation du nombre de cas graves causés par le second lignage sont inquiétantes en Europe. Sur le continent américain, la maladie s'est propagée en moins de dix ans suite à son introduction en 1999 et constitue la principale cause d'encéphalite virale aux Etats-Unis (Rossi *et al.*, 2010).

Chez les **chevaux**, les proportions cliniques sont semblables mais la létalité est plus élevée, notamment parce que le pronostic vital est engagé lorsque le cheval n'est plus capable de se lever du fait de la paralysie. L'enjeu est surtout économique, puisque les chevaux atteints ne peuvent pas transmettre la maladie. Il existe un vaccin équin, intéressant par exemple en Camargue (McVey *et al.*, 2015).

Les **oiseaux**, qui forment le réservoir enzootique, jouent un rôle central dans le **transport** du virus sur de longues distances et son amplification. Les individus infectés sont virémiques pendant un à quatre jours après exposition, après quoi ils développent une immunité à long terme. La mortalité est limitée, certaines espèces étant plus sensibles que d'autres à l'infection (exemples

en figure 23), en particulier celles de la famille des Corvidés. Celles-ci présentent une virémie élevée, ainsi que des lésions inflammatoires et nécrotico-hémorragiques. Des études de laboratoire ont montré que les passereaux, les oiseaux côtiers, les chouettes et les faucons développent une virémie suffisante pour infecter les moustiques. Les corvidés, le moineau domestique, le roselin familier (*Hæmorus mexicanus*) et certains passereaux comme le quiscale bronzé (*Quiscalus quiscula*) pourraient être d'importants hôtes amplificateurs. Des moyens de transmission non vectoriels entre oiseaux sont également possibles : voie féco-orale, consommation de charognes infectées (Pradier *et al.*, 2012; McVey *et al.*, 2015).

Les **vecteurs** qui assurent la transmission épizootique du réservoir aviaire vers les hôtes accidentels (homme, cheval) sont distincts des vecteurs enzootiques. Ils ne sont pas impliqués dans le maintien du virus du fait de leur préférence de régime pour les mammifères. Des études de population et des études génétiques ont montré que l'espèce *Culex pipiens* est particulièrement impliquée dans la transmission aux espèces culs-de-sac en Europe de l'Est. Les populations préférant les oiseaux peuvent s'hybrider avec celles préférant les mammifères, à l'origine de vecteurs capables de se nourrir à la fois chez les uns et les autres. Ainsi, en climat tempéré, les *Culex pipiens* amplifient le cycle enzootique en début de saison, puis servent de lien avec les mammifères en fin de saison quand les hybrides deviennent abondants (Pradier *et al.*, 2012).

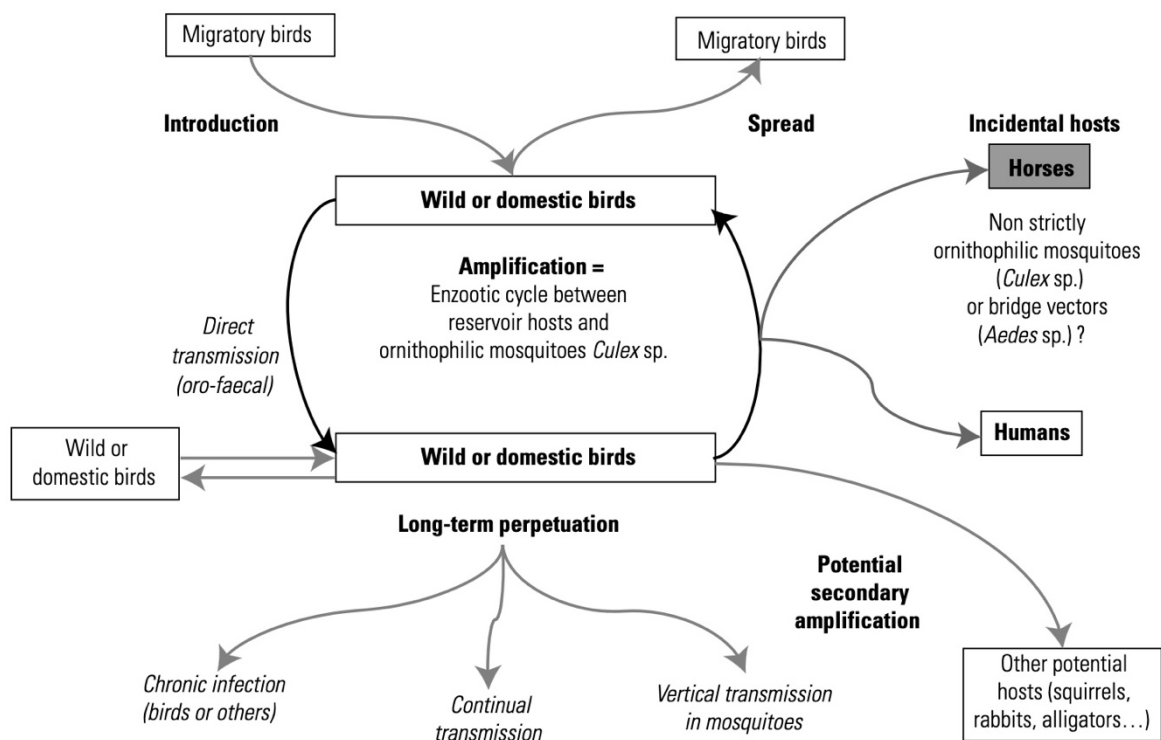


Figure 22 : Cycle de transmission du virus West Nile (Pradier *et al.*, 2012)

Les oiseaux sauvages jouent le rôle d'hôtes amplificateurs et constituent le réservoir viral ; ceux qui ont un comportement migratoire participent à l'introduction et à la dissémination du virus. Les oiseaux porteurs peuvent transmettre le virus de façon vectorisée (moustiques *Culex* sp.) ou directe aux autres oiseaux. La contamination accidentelle des chevaux et des humains se fait par les moustiques ornithophiles non strictes qui font partie du cycle enzootique d'amplification.



Figure 23 : Expression clinique de la maladie de West Nile chez des oiseaux sensibles
(Jiménez de Oya *et al.*, 2019)

La plupart des oiseaux infectés par le virus West Nile ne présentent pas de signes cliniques. Des signes observés chez des espèces sensibles, comme ici une pie bavarde (*Pica pica*) et une perdrix grise (*Perdix perdix*) infectées expérimentalement, sont : une posture voussée, des plumes ébouriffées, la paralysie, l'anorexie, l'hypovigilance.

Plusieurs **facteurs** déclenchent les **changements de distribution** du virus West Nile : le changement climatique, les mouvements et la biodiversité des populations aviaires, ainsi que les modifications de l'environnement par l'Homme.

D'une part, le **climat** influence l'abondance et la biologie des vecteurs, car les moustiques sont très sensibles aux conditions climatiques à plusieurs étapes de leur cycle. Les humains et les chevaux sont touchés en été essentiellement, car la reproduction et le comportement des vecteurs sont limités par la température. Les infections des hôtes aviaires sont réactivées à la saison des nids lorsque la température augmente. Les oiseaux quittant les nids peuvent ensuite transporter l'agent pathogène. Il existe une gamme optimale de températures pour la transmission vectorielle, car l'augmentation de température accroît la vitesse de développement viral chez les moustiques ainsi que les piqûres, mais également leur mortalité (Pradier *et al.*, 2012; McVey *et al.*, 2015).

D'autre part, les **mouvements migratoires** des populations aviaires permettent de véhiculer le virus sur de longues distances, pour ensuite le transmettre sur les sites de halte et de reproduction. L'ARN viral peut persister dans les tissus et le sang des oiseaux pendant des mois, surtout chez les passereaux. Certains oiseaux ont des réponses immunitaires incomplètes (pauvre activité de neutralisation virale) qui pourraient assurer une transmission aux moustiques sur une longue période, d'une saison à l'autre (Pradier *et al.*, 2012; McVey *et al.*, 2015).

De plus, **la diversité et l'hétérogénéité** des hôtes aviaires jouent un rôle ambigu dans la circulation du virus. Il est possible que la diversité de la faune sauvage permette une dilution du virus, puisqu'au sein de la variété d'hôtes chez lesquelles les moustiques se nourrissent se trouvent des réservoirs pauvres (Pradier *et al.*, 2012).

Enfin, la distribution des hôtes réservoirs et des vecteurs est impactée par la densité humaine et par **l'utilisation des territoires** par l'Homme, qui façonne la couverture terrestre. La détermination des liens entre variables environnementales et risque infectieux permet de comprendre comment les changements induits par l'homme vont affecter les dynamiques de la maladie au sein de la faune sauvage et chez les humains (Pradier *et al.*, 2012). Par exemple, d'après une étude menée au nord-est des Etats-Unis, l'urbanisation est un facteur de risque pour la maladie, mais le risque ne dépend pas de la densité de population (Brown *et al.*, 2008).

Dans le cadre d'une **surveillance intégrée** de la circulation virale, les oiseaux sauvages font l'objet de suivis. En particulier, l'Office Français de la Biodiversité et la Fédération Nationale des Chasseurs encadrent l'évaluation de la mortalité au sein des espèces sensibles, ainsi que la collecte de cadavres pour mener des autopsies et des RT-PCR en temps réel. Des suivis sérologiques mensuels sur oiseaux sentinelles sont également possibles (Bahuon *et al.*, 2016). La surveillance est également assurée par le Laboratoire National de Référence des encéphalites virales des équidés pour l'encéphalite West Nile, qui se trouve à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) sur le site de l'École nationale vétérinaire d'Alfort.

b. Usutu

Le virus Usutu, moins connu que le virus West Nile, appartient au même genre des Flavivirus et au même sérocomplexe (celui du virus de l'encéphalite japonaise). La séquence en acides aminés de leur enveloppe protéique est proche. On connaît huit lignages pour le virus Usutu. Son cycle de transmission est **proche** de celui du virus West Nile, impliquant les mêmes vecteurs (moustiques du genre *Culex* principalement) et les mêmes hôtes d'amplification que constituent les oiseaux sauvages. Les moustiques sont également responsables de la transmission virale aux humains et aux chevaux qui sont des impasses épidémiologiques (Clé *et al.*, 2018; Zannoli et Sambri, 2019).

La présence du virus Usutu a été mise en évidence chez plus de cinquante espèces aviaires, dont une trentaine pouvant porter à la fois les virus West Nile et Usutu. Des **espèces migratrices** européennes telles que le faucon crécerelle (*Falco tinnunculus*), la fauvette babillarde (*Sylvia curruca*), la fauvette grisette (*Sylvia communis*) et le gobemouche noir (*Ficedula hypoleuca*) seraient responsables de l'introduction du virus Usutu en Europe. D'autres espèces résidentes comme la pie bavarde (*Pica pica*), le moineau domestique (*Passer domesticus*) et le merle noir (*Turdus merula*) seraient à l'origine de sa dissémination. Le virus Usutu semble présenter une pathogénicité plus importante pour les oiseaux européens en comparaison du virus West Nile. En particulier, les merles noirs présentent le taux de létalité le plus élevé. Chez les oiseaux sensibles à l'infection par Usutu, on rapporte des troubles nerveux centraux avec comme manifestations cliniques une prostration, une désorientation, une incoordination motrice, ainsi qu'une perte de poids (Clé *et al.*, 2018; Zannoli et Sambri, 2019).

Chez l'Homme (Zannoli et Sambri, 2019), les infections à Usutu sont probablement **sous-diagnostiquées**. Il semble que, comme pour West Nile, une majorité des infections soient asymptomatiques, une partie provoquant tout de même des symptômes modérés (fièvre, éruptions cutanées, maux de tête) voire sévères (méningoencéphalites, polynévrites, paralysie faciale).

Les virus Usutu et West Nile co-circulent en Europe du Sud, mais la distribution du virus Usutu s'étend vers l'Europe centrale et au nord-ouest, comme on peut le voir sur la *figure 24*. Cependant, la **co-circulation**, en termes de vecteurs et d'hôtes amplificateurs, implique qu'il est possible que le virus West Nile se répande dans des zones où seul Usutu a été observé et inversement, voire que la circulation d'Usutu serait un moyen de prédire la transmission de West Nile (Zannoli et Sambri, 2019). La diversité génétique des lignages européens est probablement façonnée par un maintien enzootique essentiellement, tandis que celle des lignages africains est menée davantage par une migration étendue et l'introduction répétée de variants viraux de différentes origines géographiques (Vilibic-Cavlek *et al.*, 2020). La co-circulation de souches génétiquement différentes, la survenue fréquente d'épizooties de mortalité aviaire et l'extension de

l'aire de répartition d'Usutu en Europe invitent à la **vigilance** et à inclure Usutu dans le dispositif de surveillance établi pour West Nile (Clé *et al.*, 2018).

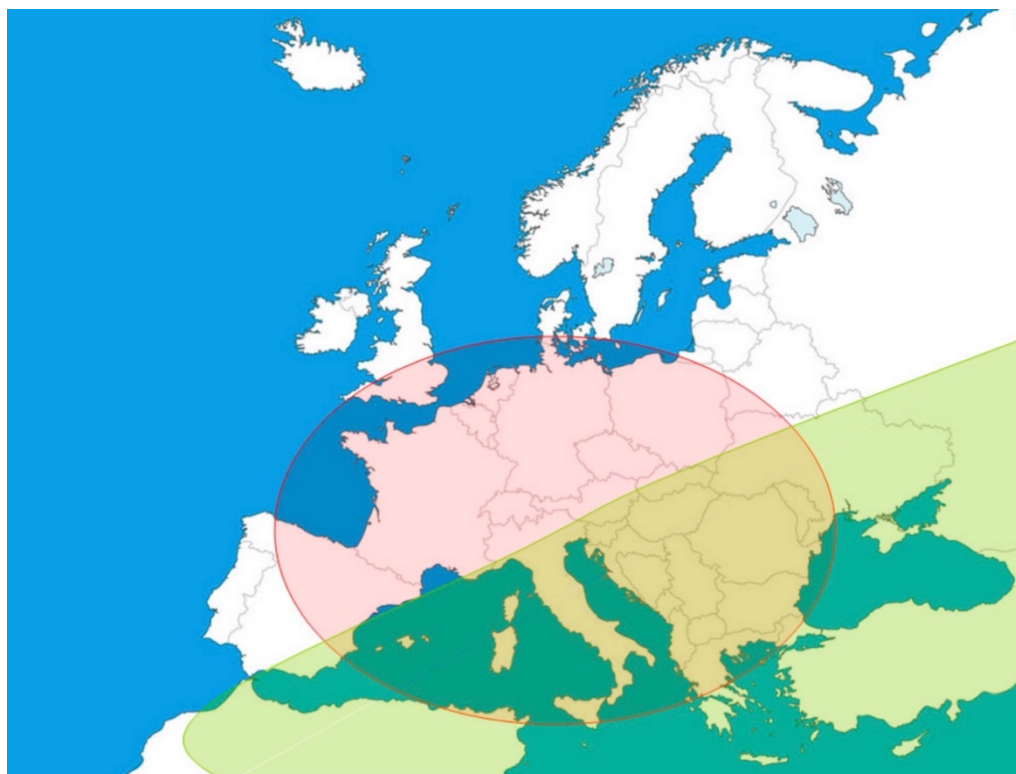


Figure 24 : Distribution géographique des virus West Nile et Usutu en Europe (Zannoli et Sambri, 2019)

Le virus West Nile circule essentiellement au sud de l'Europe (plage verte), tandis que le virus Usutu est plutôt distribué dans la partie ouest de l'Europe (plage rouge). On note un chevauchement des deux espaces de distribution qui indique une co-circulation virale. Associée à la similarité antigénique et à la redondance des signes cliniques, cette co-circulation complique le diagnostic.

B. Grippe aviaire

Les oiseaux sauvages sont **porteurs** de virus de grippe (influenza A), qu'ils sont **susceptibles de transmettre aux élevages aviaires** se trouvant dans leurs couloirs de migration. Des virus hautement pathogènes peuvent alors émerger dans les élevages infectés, avec des conséquences économiques graves pour la production de volailles, mais également un potentiel zoonotique qui en fait un enjeu de santé publique.

Les virus de grippe aviaire appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae. Leur surface comporte deux glycoprotéines majeures, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N), dont les différentes combinaisons participent à la diversité de ces virus. L'accumulation de substitutions et les réassortiments sont à l'origine de l'**émergence** de virus à potentiel pandémique (Li *et al.*, 2019).

Les influenzavirus aviaires sont divisés en deux pathotypes basés sur la virulence observée chez le poulet : faiblement ou hautement pathogène. Les **oiseaux aquatiques sauvages** (canards, oies, oiseaux de rivage, goélands) forment un réservoir naturel de plusieurs sous-types d'influenzavirus, formés des combinaisons de seize hémagglutinines et neuf neuraminidases, faiblement pathogènes. L'infection est souvent asymptomatique et bénigne chez les oiseaux sauvages pour les virus faiblement pathogènes. Mais certaines espèces sensibles présentent des signes cliniques, en particulier lors d'infection à une souche hautement pathogène, avec parfois des mortalités très importantes (exemples en France : Fous de Bassan et Goélands en 2022, Mouettes rieuses en 2023). (Office français de la biodiversité, 2023) Les oiseaux sauvages infectés peuvent véhiculer les virus de grippe et les transmettre aux oiseaux domestiques par les matières fécales, les sécrétions respiratoires ou les plumes. Au cours de leur circulation dans les élevages de volailles, les virus de type H5 et H7 **dérivent et deviennent hautement pathogènes**, responsables de symptômes chez les oiseaux de production allant d'une diminution de la production d'œufs à une maladie systémique fatale (Chmielewski et Swayne, 2011).

Les virus d'Influenza A ont une préférence de récepteurs qui, chez les oiseaux, se trouvent dans le tractus gastro-intestinal, tandis que chez les mammifères ils se situent dans les voies aériennes profondes. Ainsi, la possibilité d'infection humaine par un virus aviaire est relativement faible, puisqu'elle nécessite le passage d'une quantité de particules infectieuses jusque dans les voies respiratoires basses. De plus, les virus de grippe aviaire se répliquent à une température haute (quarante degrés environ). Ainsi, ils ne devraient pas se répliquer chez des animaux à température corporelle plus basse (autour de trente-sept degrés). Cependant, des **mutations** localisées sur les protéines déterminant la spécificité de récepteur ou l'adaptation aux températures permettent l'émergence de nouveaux sous-types. Par ailleurs, certaines espèces sont impliquées dans la sélection de souches à potentiel pandémique, notamment les élevages de porcs qui sont peu sensibles aux virus aviaires mais possèdent beaucoup de récepteurs de type humain, autorisant la sélection de mutations qui confèrent une haute affinité des virus pour les récepteurs humains (Li *et al.*, 2019). Ainsi, les sous-types H5, H7 et N9 ont pu **franchir la barrière d'espèce** et causer des infections humaines sporadiques (Chmielewski et Swayne, 2011), répertoriées sur la *figure 25*.

Un facteur de risque majeur d'infection à une grippe aviaire pour l'homme est **l'exposition aux volailles dans des fermes ou des marchés aux oiseaux**. En particulier, le sud de la Chine est considéré comme un épicode pour la génération de nouveaux variants aviaires, du fait d'une population importante d'oiseaux aquatiques et domestiques, et d'une haute proportion de volailles produites en arrière-cour et de fermes de petite taille autorisant les contacts directs fréquents entre hommes et oiseaux. La proximité importante entre oiseaux et humains augmente le risque de transmission du virus à l'homme via les aérosols et les vecteurs passifs (surfaces, vêtements...). L'infection humaine au H5N1 ou au H7N9 provoque généralement une maladie de type grippe (syndrome fébrile et toux sèche), mais les symptômes peuvent être plus sévères (pneumonie sévère avec létalité importante). Les autres sous-types sont responsables de formes plus modérées comme une inflammation du tractus respiratoire haut ou des conjonctivites (Chmielewski et Swayne, 2011; Li *et al.*, 2019).

L'**impact** des épidémies de grippe aviaire est donc **à la fois économique et sanitaire**. Si la transmission de virus de grippe depuis le réservoir sauvage à l'homme est très peu probable, les oiseaux sauvages peuvent être à l'origine de pandémies de façon indirecte. La connaissance de leur système immunitaire permet de comprendre leur résistance aux maladies véhiculées en comparaison des oiseaux d'élevage, afin d'envisager des moyens de protéger les élevages et les populations humaines.

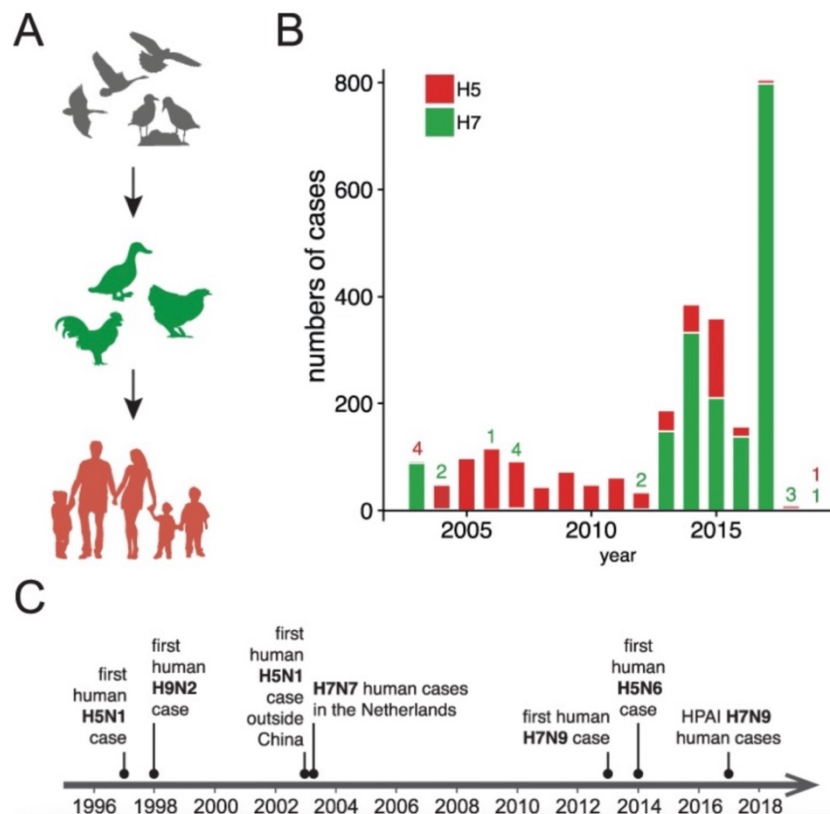


Figure 25 : Cas de grippe aviaire chez l'Homme (Li *et al.*, 2019)

A : Transmission du virus de grippe depuis les populations aviaires sauvages aux oiseaux domestiques, puis contamination de l'homme à partir des oiseaux domestiques
B : Nombre de cas humains de grippe H5 (rouge) et H7 (vert)
C : Chronologie des principales épidémies de grippe aviaire

Il existe d'**autres maladies zoonotiques** portées par les oiseaux sauvages, mais dont l'enjeu de santé publique n'est pas aussi important que celui des maladies présentées. On peut citer en exemples la maladie de Newcastle qui peut être responsable de conjonctivites chez l'homme (Ul-Rahman *et al.*, 2022), ou de rares cas de tuberculose associée au complexe *Mycobacterium avium* touchant des personnes immunodéprimées (Soler *et al.*, 2009).

Synthèse III.1 : les oiseaux sauvages, de potentiels réservoirs de danger pour l'Homme

Les oiseaux sauvages peuvent véhiculer des agents pathogènes à **potentiel zoonotique**. Par exemple, l'avifaune sauvage est un réservoir de **virus West Nile et Usutu**, qui se transmettent à l'Homme par voie vectorielle. C'est aussi un réservoir de **virus grippaux** transmissibles aux élevages aviaires, au sein desquels ces virus évoluent et sont susceptibles de franchir la barrière d'espèce et d'acquérir un potentiel pandémique. Comprendre le système immunitaire aviaire est donc indispensable pour élaborer des **stratégies préventives** pour les élevages et la santé publique.

2. La sensibilisation associée à la captivité en centre de soin et en parc animalier

Les oiseaux sauvages peuvent se retrouver en captivité en différents contextes, comme la capture à l'état sauvage et l'importation pour les parcs zoologiques, ou l'apport par des découvreurs dans des centres de soins. Les oiseaux voyagent et découvrent un nouveau milieu de vie, ce qui génère un stress. De plus, ils sont susceptibles de vivre en concentration supérieure à celle de l'état sauvage. Des maladies infectieuses sont fréquemment observées chez les oiseaux détenus en captivité, car leurs conditions de concentration (stress, surpopulation) pourraient favoriser une immunodépression, et donc l'apparition de ces maladies qui sont moins rencontrées chez les animaux sauvages. Par exemple, des prélèvements réalisés au sein d'une population de manchots de Humboldt (*Spheniscus humboldti*) du zoo de Beauval (France) ont montré une incidence élevée d'aspergillose et une forte contamination du milieu de vie à la fin de l'été (Cateau *et al.*, 2022). En revanche, on observe rarement de cas d'aspergillose dans les populations sauvages (Obendorf et McColl, 1980; Uhart *et al.*, 2020; Ewbank *et al.*, 2021).

A. Infections courantes des oiseaux sauvages en milieux captifs

En captivité, les oiseaux peuvent développer des maladies infectieuses bactériennes, virales, mycosiques ou encore parasitaires.

a. Infections bactériennes

La salmonellose, la mycobactériose, la chlamydiose et le botulisme sont des maladies fréquentes.

La présence de **salmonelles** dans l'organisme ne provoque pas forcément de signes cliniques, certains porteurs asymptomatiques servant de réservoirs dans la volière. Mais des facteurs prédisposent à l'infection, comme des conditions climatiques défavorables, un stress d'importation et une absence de cæcum. Dans ce cas les bactéries sont responsables d'une septicémie mortelle. La transmission se fait essentiellement par voie orale, via une alimentation souillée par des fèces d'oiseaux atteints, en cas de mauvaises conditions d'hygiène. Une quarantaine des oiseaux suspects avec culture sur fientes permet de prévenir la propagation. (Cubas, 1996; Schultz *et al.*, 1996; André, 2005a)

Des cas de **mycobactériose** ont été observés dans des concentrations d'oiseaux, par exemple le manchot pygmée, le canard noir, le casoar et l'aigle nain en Australie. Les oiseaux peuvent héberger des mycobactéries non tuberculeuses (*Mycobacterium avium* ou *intracellulare*) mais les perroquets sont aussi sensibles aux tuberculoses bovine et humaine. Chez les oiseaux la forme peut être subclinique, aiguë systémique (léthargie, anémie, prostration, diarrhée, parfois dyspnée, troubles nerveux), ou plus classiquement chronique (amaigrissement, diarrhée, polyurie, mauvais emplumement), parfois localisée (nodules buccaux, excroissances cutanées, granulomes oculaires, lésions ostéoarticulaires ou encore génitales). La contamination a lieu par ingestion de terre contaminée dans l'alimentation, d'où l'importance de l'hygiène et de limiter les contacts avec les oiseaux libres. (Schultz *et al.*, 1996; André, 2005a)

L'agent de la **chlamyidiose** (*Chlamydia psittaci*) est hébergé chez plus de cent espèces aviaires, mais les psittacidés sont particulièrement sensibles, surtout les jeunes en cas de stress. La maladie se traduit par une septicémie. La contamination se fait par inhalation de fines poussières de selles contaminées et nécessite un contact étroit entre oiseaux. La densité en volières doit donc être limitée. Par ailleurs, le potentiel zoonotique invite à prendre des précautions lors des manipulations. (Cubas, 1996; Schultz *et al.*, 1996; André, 2005a)

Le **botulisme** est un enjeu pour les oiseaux aquatiques essentiellement, qui sont sensibles à l'action des neurotoxines sécrétées par *Clostridium botulinum*. Les bactéries se développent sur des cadavres d'animaux puis sont véhiculées par des asticots ou des poissons, secondairement ingérés par les oiseaux. Les toxines provoquent une paralysie flasque ascendante et à terme une détresse respiratoire. Les mesures de prévention sont un contrôle de la qualité de l'eau et du niveau des bassins, le retrait rapide des cadavres, ainsi que le déplacement des oiseaux en bonne santé des zones problématiques en cas de flambée. (Cubas, 1996; André, 2005a)

b. Infections virales

On décrira la maladie de Newcastle et la circovirose des psittacidés.

Le paramyxovirus responsable de la **maladie de Newcastle** est capable d'infecter un grand nombre d'espèces. Il est transporté par les oiseaux en liberté et les porteurs inapparents (moineaux, oiseaux migrateurs, psittacidés importés) et se transmet par voie féco-orale ou respiratoire. Les symptômes varient selon la virulence de la souche et l'état immunitaire de l'hôte, le stress ou une maladie concomitante étant des facteurs de risque. L'oiseau malade est abattu et somnolent, puis développe des troubles respiratoires, digestifs, oculaires voire nerveux. Une quarantaine est préconisée sur les importations pour limiter l'introduction de l'agent pathogène. L'échantillonnage des oiseaux en liberté sur les couloirs de migration ou les îlots de reproduction aide à en déterminer le risque. L'identification des oiseaux exotiques importés pour combattre les importations illégales est aussi un moyen d'éviter les introductions du virus. (Schultz *et al.*, 1996; André, 2005b)

La **maladie du bec et des plumes**, due à un circovirus, est significative au sein de la famille des psittacidés puisque la létalité est importante. Le virus est transmis par les poussières de plumes et peut provoquer une atrophie des plumes ou du bec. Une forme aiguë est possible chez le jeune, associant de la diarrhée, de l'abattement et des lésions du plumage. La forme chronique est plus fréquente, se traduisant par des zones kératinisées anormalement brillantes (absence de production de poudre par les plumes), un changement de coloration puis une

dysplasie du plumage voire de l'alopecie, parfois des difficultés de préhension alimentaire à cause de lésions du bec. Le décès survient à la suite d'une infection secondaire (aspergillose notamment) favorisée par l'action immunosuppressive du virus (atteinte des macrophages, destruction du tissu lymphoïde). Afin de limiter le commerce d'oiseaux sauvages infectés, un test d'hémagglutination peut être effectué sur sang, sur fientes ou sur écouvillon cloacal. Un facteur participant à la contamination environnementale est le relâché d'oiseaux malades par des propriétaires. (Schultz *et al.*, 1996; André, 2005b)

c. Infections mycosiques

L'aspergillose et la candidose aviaires sont les principales affections fongiques rencontrées chez les oiseaux sauvages captifs.

L'**aspergillose** touche tous les oiseaux mais surtout les oiseaux d'eau, les manchots et les psittacidés. Il s'agit d'une maladie particulièrement fréquente en captivité, dont l'agent principal est *Aspergillus fumigatus*. L'agent ne se transmet pas de façon directe ; les individus se contaminent en inhalant des spores émises par le champignon dans le milieu de vie. Le stress favorise le développement de l'agent mycosique, comme à la suite d'un transport ou en cas de malnutrition, de surpeuplement, de mauvaises conditions sanitaires. En plus de son action obstructive et irritante, le champignon produit une mycotoxine immunosuppressive. L'atteinte est majoritairement nasale, les cavités étant envahies par des filaments mycéliens. La colonisation peut aussi atteindre les voies respiratoires plus profondes (trachée, sacs aériens, poumons). De plus, les champignons détruisent les tissus et provoquent une réaction inflammatoire de l'hôte qui se traduit par la formation de granulomes. Enfin, comme les champignons ont un fort tropisme pour les vaisseaux sanguins, il existe des formes multi-organiques de la maladie (atteinte osseuse, cérébrale, cardiaque, oculaire, cutanée). On parle alors d'aspergillose invasive. La *figure 26* illustre les lésions aspergillaires. Le contrôle des voies d'approvisionnement en eau est nécessaire lutter contre les contaminations. (Cubas, 1996; Schultz *et al.*, 1996; André, 2005c; Melo *et al.*, 2020)

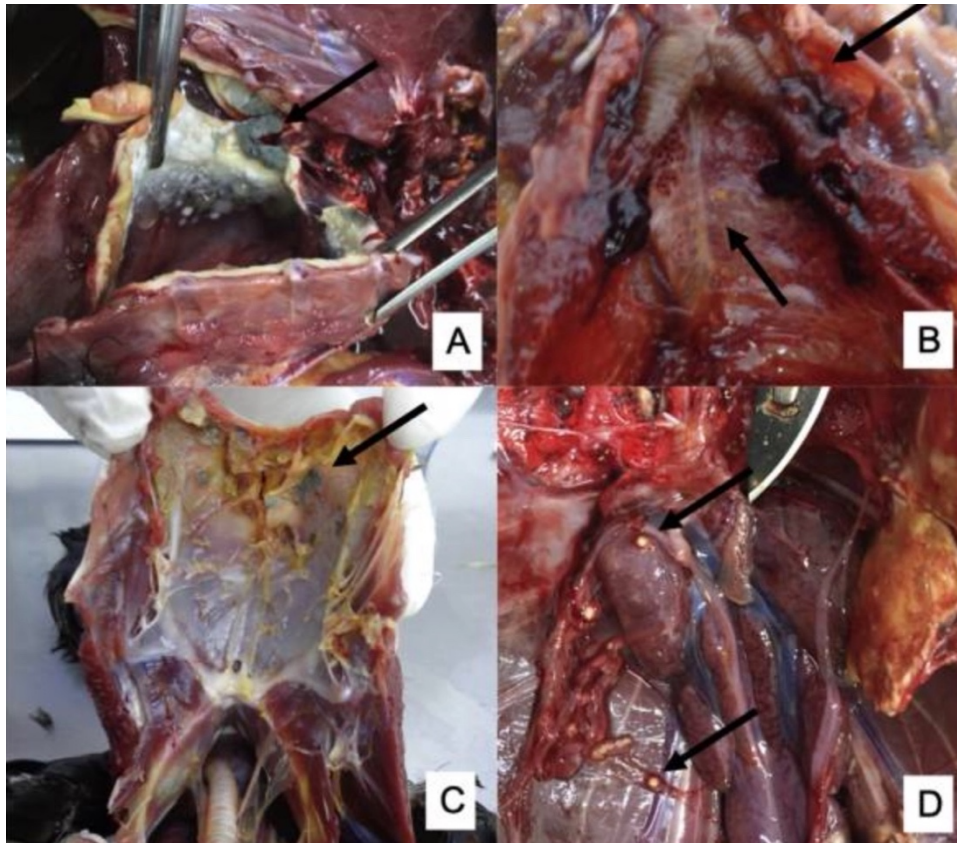


Figure 26 : Lésions macroscopiques d'aspergillose (Melo et al., 2020)

Des colonies fongiques sont visibles dans les sacs aériens (A : pétrel à menton blanc (*Procellaria æquinoctialis*) ; C : cormoran néotrope (*Nannopterum brasilianum*)). Les granulomes dans les poumons et les sacs aériens (B : mouette de Patagonie (*Chroicocephalus maculipennis*)) et dans les reins et le péritoine (D : pétrel à menton blanc) ont un aspect blanc-jaunâtre.

La **candidose** s'observe chez les passereaux et les psittacidés, l'agent principal étant *Candida albicans*. Ces levures présentes en petites quantités dans le tube digestif des oiseaux peuvent proliférer et devenir pathologiques à la faveur de circonstances favorisantes, comme une baisse d'immunité, une antibiothérapie prolongée ou une hypovitaminose A. Les lésions qui se développent alors sont des placards blancs à jaunes dans la cavité buccale, le pharynx, le jabot et le gésier. L'oiseau est alors gêné pour la préhension et la déglutition des aliments et s'amaigrit. Une atteinte des cavités sinusales et des yeux est également possible. (André, 2005c)

d. Infections parasitaires

Les oiseaux captifs sont concernés par des protozooses et des nématodoses essentiellement.

La **trichomonose** touche les colombidés essentiellement, mais aussi les rapaces diurnes et nocturnes et parfois les perruches. Ces protozoaires forment des plaques caséo-nécrotiques jaunâtres souvent accompagnées d'une surinfection bactérienne dans le tractus digestif, responsables de régurgitations, de diarrhée et d'une gêne respiratoire. Ils sont transmis par contact direct ou via une alimentation souillée. La **coccidiose** touche plutôt les jeunes oiseaux au sein des passereaux, toucans et psittacidés. Elle s'exprime cliniquement à partir d'une certaine concentration intestinale, surtout dans le duodénum. La maladie prend généralement une forme

chronique avec abattement, anorexie, anémie, diarrhée. Les coccidies sont transmises par les aliments ou la boisson maintenus dans de mauvaises conditions d'hygiène. (Cubas, 1996; André, 2005d; Molina-López *et al.*, 2011)

Les **ascarides** sont des parasites du tube digestif des oiseaux vivant en volière avec un sol en terre. Ils sont fréquents chez les psittacidés et les gallinacés. Ils provoquent surtout de la dysorexie et des régurgitations, parfois une occlusion mortelle en cas d'infestation massive. Les **capillaires** parasitent le tube digestif des oiseaux et sont responsables d'une inflammation avec une perte d'appétit, un amaigrissement, une anémie. Les gallinacés et les psittacidés sont concernés ; les toucans sont particulièrement sensibles. Enfin, une espèce de **trématode** (*Robeiroia insignis*) provoque des ulcères dans la paroi du ventricule et des gastrites hémorragiques mortelles chez les manchots de Magellan. (Cubas, 1996; André, 2005d)

Les infections possibles en milieu captif sont susceptibles d'être modulées par la sensibilité des individus concernés.

B. Influence du stress lié à la captivité sur la sensibilité aux maladies

Le stress de la captivité, lié à la fois au transport, au nouveau milieu de vie, à la concentration, aux modifications du régime alimentaire et à la présence d'êtres humains, est susceptible de modifier la sensibilité des oiseaux sauvages.

L'étude de Song *et al.* (2022) a mis l'accent sur la **perturbation du microbiote intestinal** induite en réhabilitation. Des séquençages d'ARN 16S ont été réalisés sur des échantillons de microbiote au sein de populations d'oiseaux migrateurs appartenant à six espèces protégées en Corée du Sud, qui sont fréquemment réhabilitées. On constate que la diversité du microbiote est significativement diminuée dans les premiers temps de la réhabilitation (*figure 27*) et n'augmente pas à un niveau comparable à celui des oiseaux sauvages. La quantité de bactéries produisant des acides gras à chaînes courtes diminue, tandis que les bactéries pathogènes zoonotiques sont plus nombreuses, indiquant une **dysbiose** induite par la réhabilitation. Par ailleurs, on observe que la voie métabolique impliquée dans la dégradation des polluants aromatiques est significativement dérégulée, suggérant une diminution de la quantité de microorganismes capables de dégrader les polluants. Le changement de régime et d'habitat vécu par les oiseaux migrateurs sauvages est donc responsable d'une dysbiose. Cette altération induite pourrait **affecter l'adaptabilité des oiseaux sauvages à leur environnement naturel** après leur relâché.

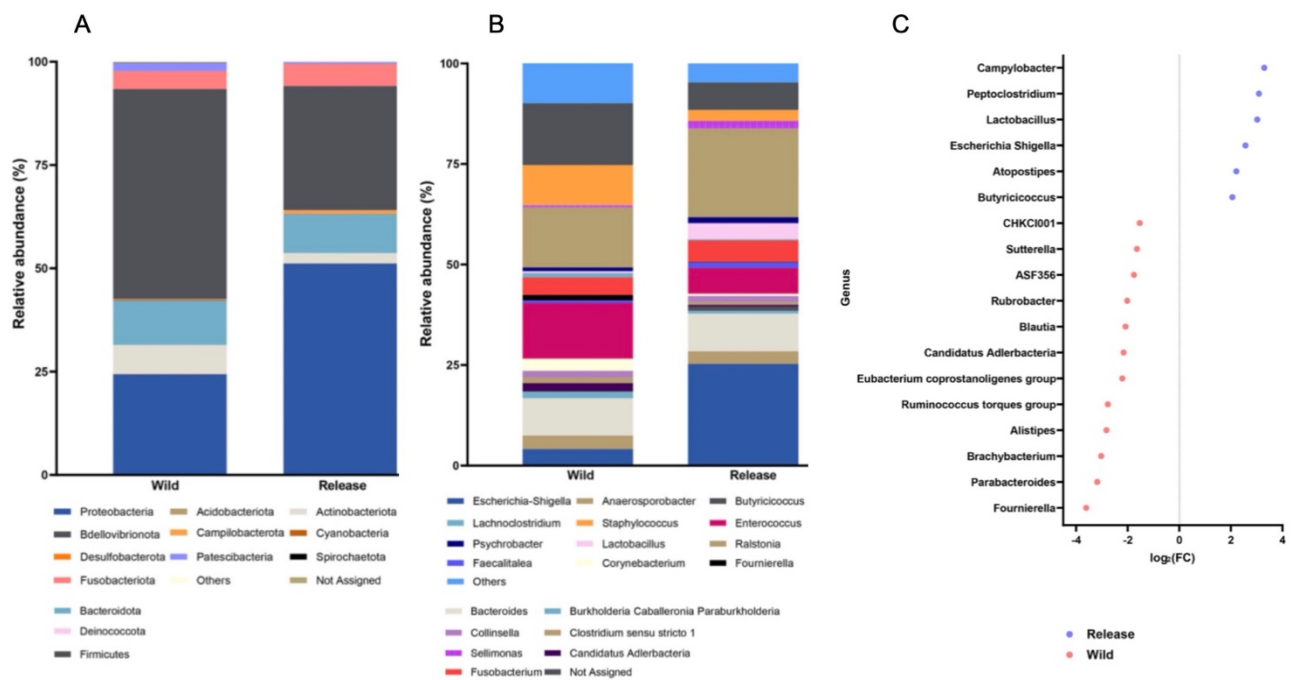


Figure 27 : Modification de la composition du microbiote intestinal pendant la réhabilitation (Song *et al.*, 2022)

Un séquençage d'ARN16S a permis de déterminer l'abondance relative des espèces microbiennes au sein d'une population d'oiseaux appartenant à six espèces migratrices, qui sont réhabilités dans un centre. La diversité microbienne alpha, intrinsèque à chaque échantillon, traduit la biodiversité. La diversité microbienne beta, obtenue par comparaison des échantillons entre eux, évalue la stabilité des écosystèmes microbiens entre individus. On constate une diminution de la diversité microbienne alpha au niveau du phylum (A) et du genre bactérien (B), ainsi qu'une modification de la diversité microbienne beta (C) entre le statut sauvage et le relâché des oiseaux migrateurs.

Une étude de Steele *et al.* (2005) s'est penchée sur la flore entérique des oiseaux de mer réhabilités dans des centres situés le long de la côte Pacifique aux Etats-Unis. À partir d'échantillons cloacaux pratiqués chez des oiseaux marins de seize espèces, dont le Guillemot de Troil (*Uria aalge*) et le Goéland (*Larus sp.*), plus de vingt-cinq espèces bactériennes Gram négatives ont été identifiées, avec une antibiorésistance déterminée chez au moins la moitié d'entre elles. Comme de nombreuses bactéries entériques zoonotiques sont transmises par voie féco-orale, les oiseaux de mer des centres de réhabilitation constituent des sources d'agents pathogènes. Or les animaux **stressés par la maladie, la capture et la captivité** sont plus susceptibles de transférer des bactéries potentiellement pathogènes que les oiseaux libres en bonne santé (Smith *et al.*, 2002). Aussi les oiseaux de mer peuvent acquérir des bactéries pathogènes dans les centres de réhabilitation puis, une fois réintroduits dans le milieu naturel, **propager des agents pathogènes potentiels aux populations d'oiseaux libres.**

Plusieurs auteurs ont étudié l'**antibiorésistance acquise en centres de soins**. Ainsi l'étude de Song *et al.* (2022) a mis en évidence une augmentation d'antibiorésistance d'*Escherichia coli* (surtout pour la tétracycline et la ciprofloxacine) durant la réhabilitation, voire l'acquisition de multirésistances pour certains oiseaux sauvages. Dans l'étude de Baros Jorquera *et al.* (2021), le profil d'antibiorésistance aux céphalosporines, établi chez des animaux sauvages (incluant mammifères et oiseaux) admis dans un centre de soin au Chili, a montré une grande diversité de

bactéries résistantes. Les animaux sauvages en captivité tendent à présenter des prévalences en bactéries résistantes aux antibiotiques plus hautes que celles des oiseaux libres. De plus, d'après Allen *et al.* (2010), l'antibiorésistance au sein des bactéries associées aux animaux sauvages est corrélée avec la proximité des animaux avec les populations humaines. Or les animaux sauvages et surtout migrateurs contribuent de façon importante à la dissémination des gènes d'antibiorésistance. Certains oiseaux relâchés pourraient donc disperser des bactéries résistantes aux antibiotiques vers le bétail, les humains et les autres oiseaux. La **possibilité de contribuer à l'expansion de l'antibiorésistance après le relâché** est donc à prendre en compte dans les stratégies visant à mener une réhabilitation durable.

Ainsi le stress a non seulement un impact sur la sensibilité des individus en captivité, mais aussi sur les populations libres au sein desquelles ils sont réintroduits.

En vue de limiter les infections chez les oiseaux, initialement sauvages, devenus captifs à court ou à long terme, **ainsi que le potentiel transfert** d'agents pathogènes aux autres oiseaux du centre, aux personnes y travaillant et aux oiseaux libres, des dispositions sont nécessaires au sein du nouveau milieu de vie qui leur est proposé. D'après Cubas (1996), les volières doivent être pourvues de sols faciles à nettoyer et protégées des conditions climatiques délétères. Le surpeuplement est à éviter et l'**hygiène** est indispensable pour prévenir les maladies. Steele *et al.* (2005) recommandent de désinfecter régulièrement les surfaces (plans de travail, poignées de portes, couvertures, éponges...) et de **loger les oiseaux séparément** pour éviter le transfert de nouveaux pathogènes aux oiseaux sensibles. De plus, une **alimentation** de bonne qualité et équilibrée limite les déficits immunitaires et donc la sensibilité aux maladies (Cubas, 1996). Enfin, la sensibilité des animaux étant influencée par le stress physiologique et psychologique impliqué dans la réhabilitation (Thornton *et al.*, 1998), des mesures peuvent être entreprises pour **minimiser le stress** pendant le processus de réhabilitation.

Synthèse III.2 : la sensibilisation associée à la captivité **en centre de soin et en parc animalier**

Les oiseaux sauvages captifs des centres de réhabilitation ou de conservation sont sujets à une **sensibilisation** associée à leur stress et à leur concentration, qui aboutit à des difficultés de réadaptation au milieu naturel et à l'augmentation de leur potentiel de transfert d'agents pathogènes, incluant des bactéries résistantes aux antibiotiques. Des **mesures** sanitaires et de limitation du stress sont nécessaires pour limiter une immunodépression possiblement induite par la captivité.

3. Les pistes de prévention des maladies en avifaune sauvage

L'étude du système immunitaire des oiseaux a pour intérêt d'améliorer la compréhension des mécanismes impliqués dans le développement des maladies. Elle permet également d'élaborer de nouveaux outils pour détecter la présence ou le passage des agents pathogènes chez les hôtes aviaires. C'est aussi un moyen essentiel pour produire des vaccins efficaces afin de protéger les espèces sauvages, et de façon indirecte les espèces qui sont en lien avec elles.

A. Développement d'outils pour pallier les difficultés diagnostiques

L'immunité spécifique à médiation humorale est exploitée à des fins diagnostiques pour les maladies infectieuses des oiseaux. Cependant, la **sérologie** chez les espèces aviaires sauvages et exotiques se heurte à un défaut de disponibilité en **anticorps spécifiques** de ces espèces.

Des recherches se penchent sur la pertinence d'utiliser un même anticorps comme réactif pour plusieurs espèces. Par exemple, une étude de Cray et Villar (2008) vise à déterminer s'il existe des **réactivités croisées** entre les anticorps anti-IgY de poulet commercialisés et les immunoglobulines d'espèces aviaires appartenant à plusieurs ordres, en particulier celui des Psittacédés. Le Western blot a été utilisé sur des échantillons de plasma de différentes espèces aviaires afin de quantifier leur réactivité avec des anticorps de lapin dirigés contre les IgY du poulet, issus de deux laboratoires distincts. Les résultats ont ensuite été comparés avec la fraction en gammaglobulines quantifiée par électrophorèse protéique. Le Western blot utilisant l'un des anticorps commercialisés a permis d'identifier les deux bandes protéiques correspondant aux chaînes lourde et légère des IgY de poulet chez une cinquantaine d'espèces issues de vingt et un ordres aviaires. Il n'y avait pas de réactivité croisée observée pour l'anticorps issu du second laboratoire, peut-être à cause d'une différence de mécanisme de purification. L'analyse densitométrique montre une corrélation positive forte entre l'intensité en chaînes légères obtenue au Western blot et la concentration en gammaglobulines obtenue par électrophorèse. Les chaînes légères semblent ainsi fournir l'essentiel de la réactivité croisée. Des différences de force de cette corrélation indiquent une variabilité de la réaction croisée entre les différentes espèces aviaires. La réactivité croisée de l'un des anticorps commercialisés avec de nombreuses espèces aviaires est ainsi attestée, cependant elle **varie en intensité** d'une espèce à l'autre. Le choix des anticorps commercialisés pour effectuer les sérologies doit donc se baser sur une vérification de l'intensité de réactivité chez l'espèce étudiée.

D'un autre côté, des **réactifs plus spécifiques** de certains ordres aviaires sont développés afin d'améliorer la détection des anticorps chez les espèces qui en font partie. Par exemple, une étude de Fassbinder-Orth *et al.* (2016) se penche sur la réactivité d'un nouvel anticorps anti-IgY de passereau en la comparant à celle d'anticorps préexistants, à savoir des anticorps anti-IgY de poulet et anti-IgY d'oiseau. Le nouveau réactif est un anticorps polyclonal de chèvre produit en utilisant du sérum et du jaune d'œuf de quinze espèces issues de neuf familles au sein de l'ordre des Passeriformes. Des essais d'immunoabsorption enzymatique (ELISA) ont été menés sur des échantillons de quarante et une espèces issues de six ordres aviaires pour détecter les IgY totaux, en utilisant le nouvel anticorps et les deux autres anticorps commercialisés. Au sein des familles de passereaux testées, quatre-vingts pour cent ont réagi davantage avec les anticorps anti-passereaux qu'avec les deux autres types d'anticorps, avec une meilleure réaction du sérum par rapport au plasma. Certaines familles de l'ordre des Passeriformes réagissent peu pour les trois types d'anticorps. Les anticorps anti-passereaux réagissent aussi avec des échantillons issus

d'espèces appartenant à d'autres ordres, mais pas davantage que les autres types d'anticorps. La *figure 28* montre l'intensité de l'interaction des trois types d'anticorps avec les IgY des individus testés au sein des familles et des ordres étudiés. L'étude montre ainsi que ces nouveaux anticorps anti-passereaux sont à préférer dans les analyses immunologiques menées chez une grande partie des espèces aviaires de la famille des passereaux, en utilisant plutôt le sérum pour mesurer le taux d'anticorps sanguins. Elle met également l'accent sur les **précautions** à avoir dans l'utilisation des anticorps secondaires à des fins de **comparaison quantitative** des taux d'anticorps entre familles ou ordres différents, à cause des différences de détectabilité permises par les anticorps secondaires au sein des différents groupes.

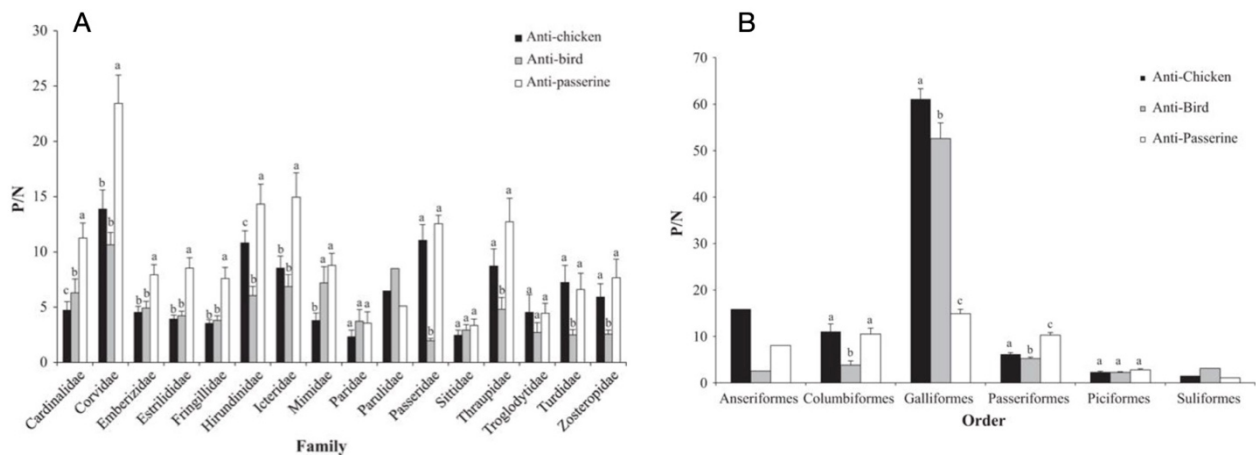


Figure 28 : Variabilité d'interaction entre un anticorps secondaire spécifique de l'ordre des Passeriformes avec les immunoglobulines de type Y d'oiseaux appartenant aux familles membres de ce même ordre, et avec celles d'individus issus d'autres ordres aviaires (Fassbinder-Orth *et al.*, 2016)

A- L'anticorps secondaire anti-IgY de passereau possède une sensibilité de détection supérieure à celle des autres anticorps secondaires testés (anti-IgY de poulet ou non spécifiques) pour une majorité de familles au sein de l'ordre des Passeriformes. Toutefois, on observe que la performance de l'interaction est variable d'une famille à l'autre.

B- De plus, l'anticorps secondaire spécifique de l'ordre des Passeriformes interagit aussi avec des oiseaux appartenant à d'autres ordres, parfois sans différence significative de performance avec les autres anticorps secondaires.

Au bilan, le **diagnostic sérologique** des maladies chez les oiseaux exploite des anticorps aviaires comme outils pour reconnaître les anticorps produits par la réaction immunitaire chez les différentes espèces étudiées. Il est possible de choisir, comme anticorps secondaire, un anticorps spécifique d'une **autre espèce**, mais dont on a démontré une **réactivité croisée** importante chez l'espèce d'intérêt. Si le cas n'est pas envisageable, il est préférable de se tourner vers un réactif spécifique de l'**ordre** dont est issue l'espèce étudiée. De nouveaux réactifs sont mis au point pour améliorer la détection au sein des différents ordres, et ainsi la fiabilité des comparaisons entre espèces.

B. Modalités de réponse aux vaccins

Schijns *et al.* (2014) exposent les types de réponses obtenues selon le vaccin employé (inactivé ou vivant), les facteurs influençant la mémoire immunitaire associée au vaccin, ainsi que le principe et l'intérêt de la vaccination dans l'œuf.

- *Vaccins vivants*

Les vaccins vivants sont atténués par passage en culture tissulaire, afin de maintenir la possibilité d'induire une réponse immunitaire, tout en évitant que le microorganisme provoque une maladie ou une immunosuppression. La réponse à ce type de vaccin est influencée par le type de microorganisme, le degré d'atténuation, la voie d'administration, le site de réplication, l'âge et le statut immunitaire de l'oiseau.

- **Réponse innée** : une réponse rapide est souhaitée lorsqu'on souhaite être en mesure d'exposer les individus à l'agent pathogène d'intérêt peu de temps après leur vaccination. Certains vaccins utilisés en élevage avicole (maladies respiratoires virales, salmonellose, coccidiose) induisent ce type de réponse.
- **Médiation humorale** : le type et le temps nécessaires à la réponse humorale dépendent des micro-organismes impliqués et de la voie d'administration du vaccin. La réponse anticorps systémique peut ensuite être utilisée comme moyen de mesure du statut immunitaire de la collectivité après la vaccination. Pour les maladies respiratoires virales (maladie de Newcastle par exemple) une vaccination par voie muqueuse induit une production locale d'immunoglobulines (IgA, IgM ou IgY) en plus de la production systémique. Pour la salmonellose et la coccidiose, la réponse locale est même plus importante que la réponse sérique.
- **Médiation cellulaire** : ce type de réponse présente un intérêt pour protéger contre les pathogènes intracellulaires. Une réponse de type Th1 est observée en cas de vaccination contre la maladie de Newcastle, la coccidiose ou la salmonellose. Il a été montré (Russell *et al.*, 1997) que des oiseaux dépourvus de lymphocytes B vaccinés contre la maladie de Newcastle peuvent résister à la maladie, suggérant un rôle des lymphocytes T cytotoxiques dans l'immunité vaccinale.

- *Vaccins inactivés*

En comparaison des vaccins vivants, les vaccins à antigène non-répliatif (surtout purifiés ou recombinés) sont moins immunogènes et sont donc formulés essentiellement avec des adjuvants de **potentialisation**. L'antigène non-répliatif reconnu par les lymphocytes T et/ou B détermine la spécificité de la réponse immunitaire. Il existe plusieurs types de formulations potentialisatrices qui déterminent d'autres caractéristiques de la réponse immunitaire, comme le début, l'amplitude, la durée, la qualité (Th1, Th2, associée à un lymphocyte T régulateur), la dominante humorale et/ou cellulaire, ainsi que le niveau des réactions systémiques et locales. L'adjuvant permet également de réduire la quantité d'antigène, de produire une voie particulière d'administration ou de garantir une réponse chez les hôtes âgés ou immunologiquement immatures. Les vaccins inactivés induisent eux aussi une réponse innée et à lymphocytes T, en revanche ils sont moins efficaces que les vaccins vivants pour induire une protection locale. Ils sont particulièrement intéressants **avant une période de ponte** pour stimuler l'immunité induite par une primo-vaccination avec un vaccin vivant, ou pour conférer une immunité à la descendance via les anticorps maternels.

La stimulation et la durée de la **mémoire immunitaire** dépendent du type de vaccin employé (vivant ou inactivé adjuvé), de la voie d'administration, de l'âge et du statut immunitaire de l'oiseau au moment de la vaccination.

Il est possible d'administrer des vaccins par injection dans l'œuf, en insérant une aiguille à son extrémité, durant les dernières étapes du développement embryonnaire. Le site d'inoculation varie selon le stade de développement au moment de la vaccination ; le plus souvent il s'agit du liquide amniotique ou d'une région de l'embryon. Ce moyen ne comporte pas d'effet indésirable sur l'éclosion. Le mécanisme de protection après éclosion est imparfaitement compris mais semble impliquer à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. La **vaccination *in ovo*** semble être efficace lorsqu'elle est effectuée passés quatorze jours d'incubation ; en pratique elle est réalisée à dix-huit jours, lorsque tous les composants du système immunitaire sont en place pour élaborer une réponse importante. Ce moyen de vaccination est efficace pour protéger simultanément plusieurs individus, par rapport aux injections sous-cutanées. Il permet également d'uniformiser les doses administrées. Mais il est économiquement viable seulement pour de grandes couvées, ce qui est le cas des élevages mais pas celui des populations sauvages libres ou captives. Néanmoins, des machines semi-automatiques peuvent faciliter l'utilisation pour des effectifs réduits. Des exemples de vaccins pouvant être administrés *in ovo* sont ceux protégeant contre la maladie de Newcastle (recombinés à partir d'Herpèsvirus de dinde ou de virus de variole aviaire) et ceux conférant une protection contre la coccidiose (recombinés ou vivants). Le *tableau III* recense les formulations vaccinales protégeant contre d'autres exemples de maladies.

Tableau III : Formulations vaccinales disponibles pour administration *in ovo*
(Schijns *et al.*, 2014)

| Formulations utilisées <i>in ovo</i> | |
|--------------------------------------|--|
| Maladie de Marek | Sérotypes 1, 2 et 3 |
| Maladie de Gumboro | Recombinant (Herpèsvirus de dinde) |
| Laryngotrachéite infectieuse | Virus de virulence légère à modérée et complexe anticorps ; recombinant (Herpèsvirus de dinde) |
| Poxvirus | Vaccins de variole aviaire issus de culture tissulaire |
| Maladie de Newcastle | Vaccin vectorisé (virus de variole aviaire) |
| Grippe aviaire | Recombinant (Herpèsvirus de dinde) |
| Coccidiose | Recombinant (Herpèsvirus de dinde) ; oocystes vivants d' <i>Eimeria</i> spp. |

Le tableau présente des exemples de vaccins pouvant être administrés *in ovo*.

La compréhension du système immunitaire chez les oiseaux sauvages est fondamentale pour développer des vaccins adaptés aux populations que l'on souhaite protéger. Des essais de vaccination contre certaines maladies infectieuses sont pratiqués et nuancent les propriétés des réponses immunitaires des oiseaux.

C. Essais de vaccination

Des vaccins ont été développés dans l'objectif de protéger les populations aviaires sauvages contre des maladies d'intérêt, en particulier la maladie de West Nile, la grippe aviaire et l'aspergillose. Les essais expérimentaux mettent en évidence les difficultés associées à la mise en œuvre d'un plan de vaccination d'espèces sauvages.

a. West Nile

Jiménez de Oya *et al.* (2019) exposent l'intérêt et les progrès réalisés en matière de vaccination contre la maladie de West Nile. Pour l'instant, des vaccins contre le virus West Nile ont été autorisés uniquement pour les équidés. L'utilisation de vaccins aviaires pourrait être bénéfique à la fois pour les oiseaux domestiques et sauvages. En particulier, ces vaccins pourraient être employés chez des **espèces menacées** au sein de centres de réhabilitation et de réserves de faune sauvage, ou de zoos. Le contrôle de l'infection par le virus West Nile permettrait par ailleurs de **prévenir son expansion** pour limiter les épizooties.

Les objectifs d'un vaccin sont d'induire une protection de préférence stérilisante et de longue durée, ainsi qu'une immunité collective, et une absence d'effets indésirables. Des vaccinations expérimentales ont été pratiquées à partir de formulations diverses (atténuées, inactivées, à virus recombinants...) chez des oiseaux domestiques et sauvages, d'espèces et âges différents, selon plusieurs voies et schémas d'administration. Le nombre d'oiseaux inclus dans les études était souvent bas en raison de considérations logistiques et éthiques. La vaccination semble toutefois induire des **réponses immunitaires** humorales et plus probablement cellulaires. Elle réduit les signes cliniques, les lésions, la virémie, l'excrétion virale et surtout la mortalité associée à la maladie. En revanche, l'immunité obtenue n'est **pas stérilisante**, puisqu'une réplication virale est détectée chez certains oiseaux vaccinés. Cependant, dans beaucoup de cas, la virémie atteint un niveau inférieur à ce qui est considéré nécessaire pour que l'individu soit un réservoir compétent, même si pour certains vaccins testés il a été nécessaire d'employer deux ou trois doses pour obtenir cet effet. Les effets des formulations vaccinales sur la production d'anticorps et la virémie chez les espèces sauvages sont regroupés dans le *tableau IV*. En outre, une transmission virale horizontale n'a pas été observée chez les oiseaux vaccinés, pour lesquels l'excrétion virale et la présence de virus dans les plumes sont réduits. Ceci est en faveur de l'induction d'une **immunité collective** qui préviendrait la maintenance du virus dans l'environnement et ainsi son expansion. Dans la majorité des cas, on n'a pas rapporté d'effets secondaires, en dehors d'une inflammation locale au niveau du site d'administration pour certains adjuvants vaccinaux. (Jiménez de Oya *et al.*, 2019)

L'article soulève les **problématiques** associées à la vaccination d'espèces sauvages. D'une part, toutes les espèces ne constituent pas des **cibles** intéressantes pour une campagne de vaccination, car certaines ne sont pas impactées cliniquement par l'infection et/ou jouent un rôle minime dans l'écologie du virus. Les essais vaccinaux ciblent essentiellement la famille des Corvidés, mais aussi des rapaces (Falconidés, Accipitridés), des oiseaux de proie nocturnes (Strigidés, Tytonidés) et des membres d'autres familles (Phœnicoptéridés, Sphéniscidés, Gruidés, Turdidés, Cathartidés, Phasianidés, Anatidés). Pour la majorité, la mortalité associée à la maladie de West Nile a été décrite et certaines sont en relation avec l'expansion virale et la réintroduction au sein de différentes zones géographiques associées à leur comportement migratoire. Les essais vaccinaux tiennent compte de préoccupations économiques, mais également environnementales,

en particulier lorsqu'il s'agit de vaccins formés à partir de virus vivant atténué ou génétiquement modifié. D'autre part, le plus gros obstacle à la mise en œuvre d'un plan de vaccination en avifaune sauvage est l'**accessibilité** des espèces ciblées. Ce problème pourrait être contourné si on parvient à établir une immunité collective, de préférence au moyen d'une vaccination orale avec des appâts. Mais au travers des expériences, ce moyen d'administration s'est montré inefficace pour conférer une protection.

Tableau IV : Évaluation de l'efficacité de vaccins contre la maladie de West Nile chez des oiseaux sauvages d'espèces diverses (Jiménez de Oya et al., 2019)

| Type | Vaccins administrés | | Oiseaux concernés | | Résultat | |
|------------------------------------|--------------------------------|------|-------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------|
| | Adjuvé | Voie | Famille | Espèce | Anticorps | Virémie < SDC |
| Virus chimérique | non | SC | Corvidés | <i>Corvus ossifragus</i> | oui° | non |
| Recombinant à vecteur viral | non | IM | Corvidés | <i>Aphelocoma californica</i> | oui | non |
| Sous-unitaire recombinant | oui | SC* | Falconidés | <i>Falco</i> sp. | oui° | oui |
| | | | Corvidés | <i>Pica pica</i> | oui° | oui |
| Protéine recombinante | oui | IM | Anatidés | <i>Branta sandvicensis</i> | oui | NA |
| Virus complet inactivé | oui | IM | Phœnicoptéridés | <i>Phœnicopterus chilensis</i> | oui | NA |
| | | | | <i>Phœnicopterus ruber</i> | | |
| | | | | Accipitridés | <i>Buteo jamaicensis</i> | oui |
| | | | | <i>Parabuteo unicinctus</i> | | |
| | | | | <i>Accipiter cooperii</i> | | |
| | | | | <i>Buteo swainsoni</i> | | |
| | | | | <i>Haliaeetus leucocephalus</i> | | |
| | | | | <i>Aquila chrysaetos</i> | | |
| | | | Falconidés | <i>Falco mexicanus</i> | oui | NA |
| | | | | <i>Falco peregrinus</i> | | |
| | | | Corvidés | <i>Corvus corax</i> | oui | NA |
| | | | Cathartidés | <i>Cathartes aura</i> | oui | NA |
| | | | Strigidés | <i>Otus kennicottii</i> | oui | NA |
| | <i>Bubo virginianus</i> | | | | | |
| Sphéniscidés | <i>Spheniscus humboldti</i> | oui° | NA | | | |
| | <i>Spheniscus magellanicus</i> | | | | | |
| | <i>Spheniscus demersus</i> | | | | | |

| | | | | | | |
|-----|-----|----|--------------|----------------------------------|------|-----|
| | | | | <i>Eudiptula minor</i> | | |
| | | | | <i>Eudiptes chrysocome</i> | | |
| | | | | <i>Pygoscelis papua</i> | | |
| | | | Tytonidés | <i>Athene cuninularia</i> | oui | NA |
| | | | | <i>Tyto alba</i> | | |
| ADN | oui | IM | Corvidés | <i>Aphelocoma californica</i> | oui° | non |
| | | | | <i>Aphelocoma brachyrhynchos</i> | | |
| | | | Accipitridés | <i>Buteo jamaicensis</i> | oui° | NA |
| | | | Cathartidés | <i>Vultur gryphus</i> | oui | NA |
| | | | | <i>Gymnogyps californianus</i> | | |
| | | | Sphéniscidés | <i>Spheniscus humboldti</i> | oui° | NA |
| | | | | <i>Spheniscus magellanicus</i> | | |
| | | | | <i>Pygoscelis papua</i> | | |
| | | | | <i>Eudiptes chrysocome</i> | | |
| | oui | OR | Corvidés | <i>Corvus ossifragus</i> | oui° | NA |
| | non | IM | Corvidés | <i>Corvus brachyrhynchos</i> | oui° | non |
| | | | Turdidés | <i>Turdus migratorius</i> | oui | non |
| | | | Falconidés | <i>Falco sp.</i> | oui° | oui |
| | non | OR | Corvidés | <i>Corvus brachyrhynchos</i> | non | non |

Le tableau présente les effets de différentes formulations vaccinales sur la production d'anticorps et la virémie chez des espèces sauvages.

SC = sous-cutanée ; IM = intramusculaire ; OR = orale ; NA = non applicable ;

< SDC = inférieure au seuil de compétence

*une seule injection ; °pas chez tous les individus

Ainsi cet article précise que certains inconvénients doivent être résolus avant de pouvoir mettre en place la vaccination aviaire, notamment le **coût** par rapport à certaines espèces pour lesquelles le pouvoir pathogène est faible, ou la difficulté d'obtenir une **immunité collective** chez les oiseaux sauvages en liberté. Néanmoins, la mise à disposition de vaccins aviaires efficaces contre le virus West Nile apporterait une grande aide, en particulier lors d'épizooties, puisque les oiseaux sont hôtes naturels du virus.

b. Influenza aviaire

L'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) est une maladie réglementée contre laquelle on ne vaccine pas en Europe, où l'on préfère des mesures drastiques de confinement de longue durée et d'abattage en masse en cas d'épizootie. Cependant, ces mesures vont à l'encontre des programmes de sauvegarde, en particulier concernant les espèces protégées des zoos. C'est pourquoi la directive européenne de 2005 autorise une vaccination **contrôlée** pour certaines espèces captives des zoos. Il s'agit d'une mesure préventive supplémentaire contre l'expansion de virus H5N1 à partir des oiseaux libres, en association avec une réduction des mesures de confinement, à la condition d'un respect strict des exigences de biosécurité et de surveillance (Philippa *et al.*, 2007; Vergara-Alert *et al.*, 2011).

Des essais vaccinaux ont été pratiqués à partir d'un vaccin commercial inactivé dirigé contre le virus de grippe aviaire **H5N2** (souche A/duck/Potsdam/1402/86), dont la séquence nucléotidique est homologue à 90% de celle du gène de l'hémagglutinine de la souche hautement pathogène de H5N1 (A/turkey/Turkey/1/05) alors circulante. On évalue la réponse humorale en titrant les anticorps spécifiques dirigés contre H5 par un test d'inhibition de l'hémagglutination, puis on établit une moyenne géométrique des titres pour chaque espèce.

L'étude de Philippa *et al.* (2007) évalue la sécurité et l'efficacité d'un tel vaccin au sein d'une sélection large d'espèces aviaires de plusieurs ordres, issues d'une dizaine de zoos hollandais. Plus de trois mille oiseaux sont vaccinés, par voie sous-cutanée, en adaptant la dose au poids moyen de chaque espèce, via deux injections espacées de six semaines. Il en résulte que le vaccin est immunogène chez les espèces testées, et qu'un rappel vaccinal est nécessaire pour produire des titres en anticorps élevés, ou suffisants pour être protecteurs (supérieurs à quarante, soit une hémagglutination négative pour une dilution d'au moins 1/40). Les titres en anticorps induits par le vaccin contre la souche de grippe H5N1 sont trois fois plus bas que les titres en anticorps dirigés contre H5N2, mais le vaccin montre une efficacité chez plus de soixante pour cent des oiseaux testés. Les auteurs ont toutefois noté une **différence de réponse** entre et au sein des **ordres taxonomiques**, que l'on peut observer sur la *figure 29*. En particulier, trois ordres semblent montrer une réponse anticorps plus faible (Pelecaniformes, Passeriformes, Colombiformes). De plus, la longévité des titres sériques en anticorps vaccinaux est inconnue chez les espèces étudiées. Enfin, les auteurs soulignent que, malgré une réduction du risque d'infection, de la morbidité, la mortalité et l'excrétion virale, la vaccination peut retarder la détection de l'infection, et sa mise en œuvre s'accompagne de pertes en raison du stress de la capture des oiseaux.

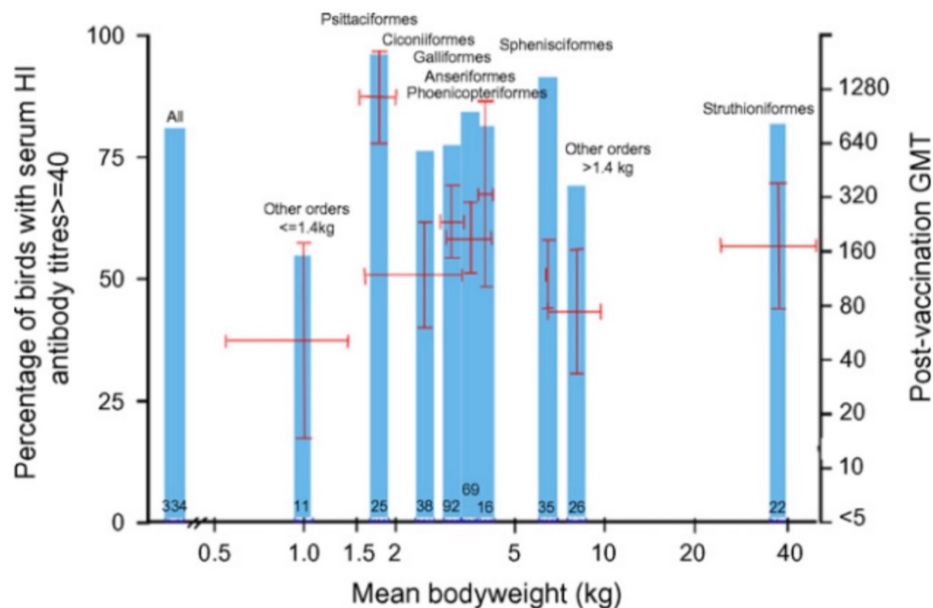


Figure 29: Réponse immunitaire humorale observée pour chaque ordre aviaire après vaccination contre H5N2 (Philippa *et al.*, 2007)

Les barres bleues indiquent le pourcentage d'oiseaux ayant des titres en anticorps post-vaccinaux supérieurs à quarante (hémagglutination négative pour une dilution d'au moins 1/40), pour chaque ordre. Les lignes rouges verticales correspondent aux intervalles de confiance à 95% des moyennes géométriques de titres de chaque ordre, tandis que les lignes horizontales correspondent à ceux des moyennes de poids. Le nombre d'oiseaux testés pour chaque ordre est écrit en noir. On constate que les réponses humorales diffèrent entre les ordres et que les intervalles des titres moyens sont plus ou moins larges d'un ordre à l'autre, indiquant une variabilité de réponse entre et au sein des ordres taxonomiques.

L'étude de Dolka *et al.* (2016) évalue la réponse immunitaire induite par le même vaccin chez le cygne tuberculé (*Cygnus olor*), qui est particulièrement sensible au virus de grippe aviaire H5N1. Dans les programmes de surveillance pour l'influenza aviaire, cette espèce est considérée comme sentinelle, c'est-à-dire un indicateur épidémiologique. La réponse anticorps est comparée à celle de pigeons bisets (*Columba livia*), dont la sensibilité à l'infection au H5N1 est différente, et dont le rôle dans l'écologie du virus est remis en question. Là encore, le vaccin est immunogène mais les titres obtenus diffèrent de façon significative entre les deux espèces, comme on peut le voir sur la *figure 30*. Par ailleurs, le vaccin ne provoque pas d'effet sur la prolifération lymphocytaire, analysée dans cette étude pour évaluer la réponse à médiation cellulaire.

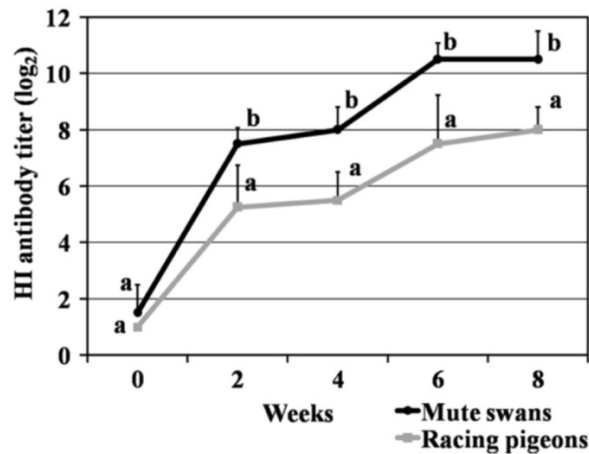


Figure 30 : Réponse immunitaire humorale observée chez le cygne tuberculé et le pigeon biset (Dolka *et al.*, 2016)

Les lettres a et b indiquent une différence significative des titres en anticorps post-vaccinaux entre le groupe des cygnes (*Cygnus olor*) et celui des pigeons (*Columba livia*) au cours des huit semaines, sur la base du test de Kruskal-Wallis.

D'autres essais sont réalisés cette fois à partir d'un vaccin inactivé dirigé contre **H5N9**. L'étude de Bertelsen *et al.* (2007) montre des différences significatives de réponse sérologique au sein des ordres et des espèces, à prendre en compte dans les stratégies de prévention pour les collections zoologiques. Selon les auteurs, la réponse immunitaire pauvre de certaines espèces peut suggérer d'employer des **mesures additionnelles ou alternatives**. L'étude de Vergara-Alert *et al.* (2011) fait suivre une primovaccination contre H5N9 par un rappel avec un autre vaccin de valence H5N3. Pour certains ordres taxonomiques, les deux vaccins employés (H5N9 et H5N3) ont provoqué la production de titres élevés en anticorps dirigés contre H5. Pour d'autres, notamment les Psittaciformes, il n'y a pas de réponse anticorps à la vaccination contre H5N9 ou H5N3 utilisée seule. En revanche on détecte la production d'anticorps, à faibles titres, quand on effectue une vaccination utilisant successivement les vaccins hétérologues. D'autres ordres présentent une augmentation intéressante des titres en suivant une vaccination hétérologue plutôt qu'une vaccination simple, comme les Galliformes et les Struthioniformes. La *figure 31* montre l'effet de la vaccination contre H5N3, seule ou précédée par une primovaccination contre H5N9, sur la production d'anticorps anti-H5 chez les ordres aviaires étudiés. Une stratégie vaccinale fondée sur **l'administration successive de vaccins hétérologues** pourrait représenter la meilleure alternative pour protéger plus largement des espèces de valeur et/ou menacées contre des virus d'influenza aviaire hautement pathogène.

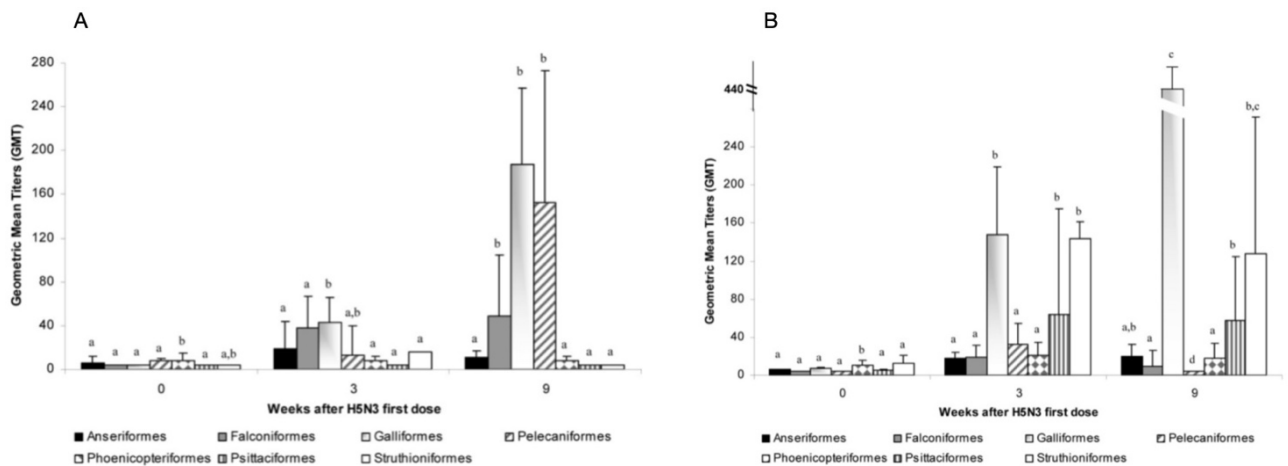


Figure 31 : Effet de l'administration successive de vaccins hétérologues sur la production d'anticorps dirigés contre H5N3 (Vergara-Alert *et al.*, 2011)

Protocole A : vaccination contre H5N3 seulement

Les titres moyens en anticorps anti-H5 sont importants chez les Galliformes, les Pelecaniformes et les Falconiformes à neuf semaines de l'administration du vaccin contre H5N3. Les oiseaux des autres ordres taxonomiques présentent des titres inférieurs à 32 (hémagglutination positive pour une dilution inférieure à 1/32), c'est-à-dire que la vaccination n'est pas efficace chez ces individus.

Protocole B : vaccination contre H5N3 à la suite d'une primovaccination contre H5N9

À neuf semaines de la vaccination contre H5N3, les titres moyens en anticorps anti-H5 obtenus pour les Galliformes sont nettement supérieurs à ceux obtenus en suivant le protocole A. Les Struthioniformes et les Psittaciformes, qui possédaient des titres faibles avec le protocole A, présentent ici des titres importants. En revanche, les titres des Pelecaniformes et des Falconiformes ont chuté par rapport à ceux obtenus en A. Le protocole B s'avère intéressant pour stimuler la production d'anticorps chez les Galliformes, les Struthioniformes et les Psittaciformes.

c. Aspergillose

L'aspergillose est une infection respiratoire courante causée par *Aspergillus fumigatus*, un champignon saprophyte et ubiquitaire, qui provoque des lésions dans les poumons et les sacs aériens. La sensibilité clinique est variable selon les espèces, le taux de mortalité étant particulièrement élevé chez la dinde et le manchot. Le rôle du **microbiote intestinal** dans le contrôle de la maladie a été exploré chez ces deux espèces, dans l'objectif de mettre au point un vaccin qui exploite l'axe microbien entre intestins et poumons (Mateos-Hernández *et al.*, 2020; Thorel *et al.*, 2022).

Dans le cas d'une infection par *Aspergillus fumigatus*, les oiseaux synthétisent des anticorps dirigés contre le **galactose-alpha-1,3 (α-Gal)**, un glycan exprimé à la surface du champignon, que l'on retrouve chez d'autres agents pathogènes (*Plasmodium sp.*, *Leishmania sp.*, *Trypanosoma cruzi*...). Les oiseaux n'étant pas capables de synthétiser l'alpha-Gal en raison d'une inactivation fonctionnelle du gène alpha1,3-galactosyltransférase (α1,3-GT), ils peuvent produire de hauts titres en anticorps anti-α-Gal en réponse à la stimulation antigénique par des bactéries du microbiote intestinal (Thorel *et al.*, 2022).

Une première étude (Mateos-Hernández *et al.*, 2020) explore l'effet d'une administration orale de bactéries *Escherichia coli* O86:B7, qui expriment fortement l' α -Gal à leur surface, et celui d'une immunisation avec l' α -Gal utilisé comme antigène. Pour ce faire, on infecte expérimentalement des dindes (*Meleagris gallopavo*) avec le champignon et on note les signes respiratoires indicateurs d'aspergillose. On détermine les titres en anticorps IgY et IgA anti- α -Gal par ELISA indirect, ainsi que la production de différentes cytokines par PCR quantitative d'ARN messenger. Enfin, des autopsies permettent d'analyser les lésions pulmonaires et de quantifier la croissance du champignon dans les poumons. Il est ainsi mis en évidence que l'administration orale d'*E. coli* O86:B7 a un **effet protecteur** sur les dindes contre le développement de l'aspergillose, qui se manifeste par une moindre inflammation pulmonaire et une limitation de la croissance fongique. Les résultats sont visibles sur la figure 32.

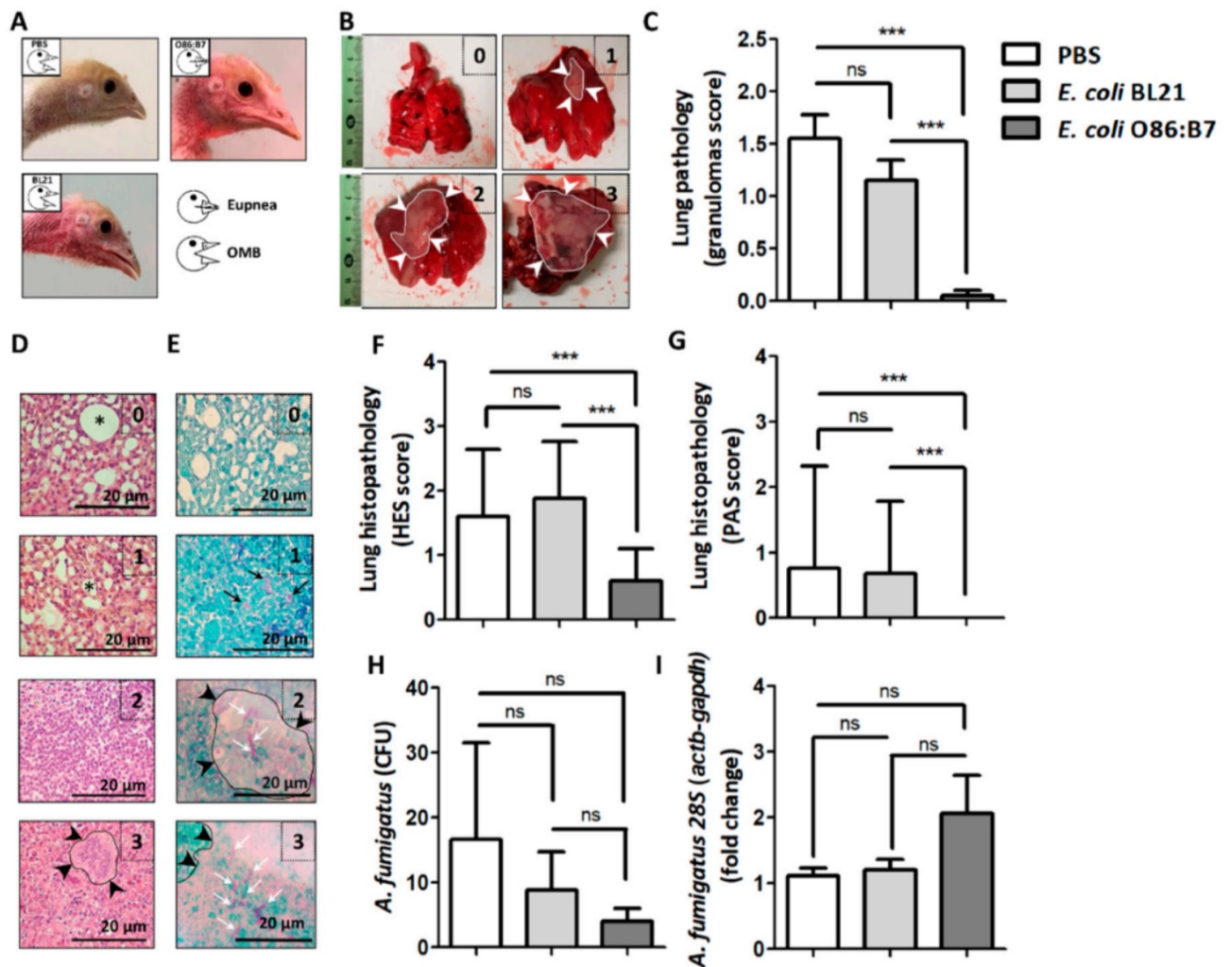


Figure 32 : L'administration orale de *E. coli* O86:B7 protège les dindes contre l'aspergillose (Mateos-Hernández *et al.*, 2020)

A : L'administration de *E. coli* O86:B7 prévient contre la respiration bec ouvert observée lors d'aspergillose.
B : Granulomes pulmonaires, gradés de 0 à 3 en fonction de leur volume = score lésionnel.
C : Les dindes traitées avec *E. coli* O86:B7 présentent un score lésionnel inférieur à celui des dindes non traitées.
D : Inflammation pérbronchique et présence de granulomes à l'échelle microscopique, gradés de 0 à 3 = score microlésionnel (coloration hémalun-éosine-safran).
E : Présence d'hyphes dans les poumons, gradés de 0 à 3 = score de colonisation (coloration acide périodique-schiff).
F et G : Les dindes traitées avec *E. coli* O86:B7 présentent des scores microlésionnels et de colonisation inférieurs à ceux des dindes non traitées.
H et I : Les dindes traitées avec *E. coli* O86:B7 ne présentent pas de modification significative de comptage de colonies ni de quantité d'ADN aspergillaires.

L'administration orale de *E. coli* O86:B7 ne s'accompagne pas d'une augmentation des titres en anticorps IgY anti- α -Gal, mais d'une **diminution des titres en IgA** anti- α -Gal dans les poumons, montrée sur la *figure 33*. L'hypothèse concernant le mécanisme impliqué est la multiplication de **lymphocytes T régulateurs** spécifiques de l' α -Gal dans les intestins, induite par le microbiote exprimant ce même glycan, capables de migrer jusqu'aux poumons et d'induire une tolérance au glycan de surface du champignon. Au contraire, l'immunisation par un vaccin antigénique utilisant l' α -Gal conduit à une augmentation de la quantité de champignons dans les poumons. Il se pourrait que la liaison des anticorps IgY à la surface d'*A. fumigatus* permette de bloquer l'activité de lyse par le complément, et constitue ainsi une stratégie d'échappement de l'agent pathogène au système immunitaire de l'oiseau.

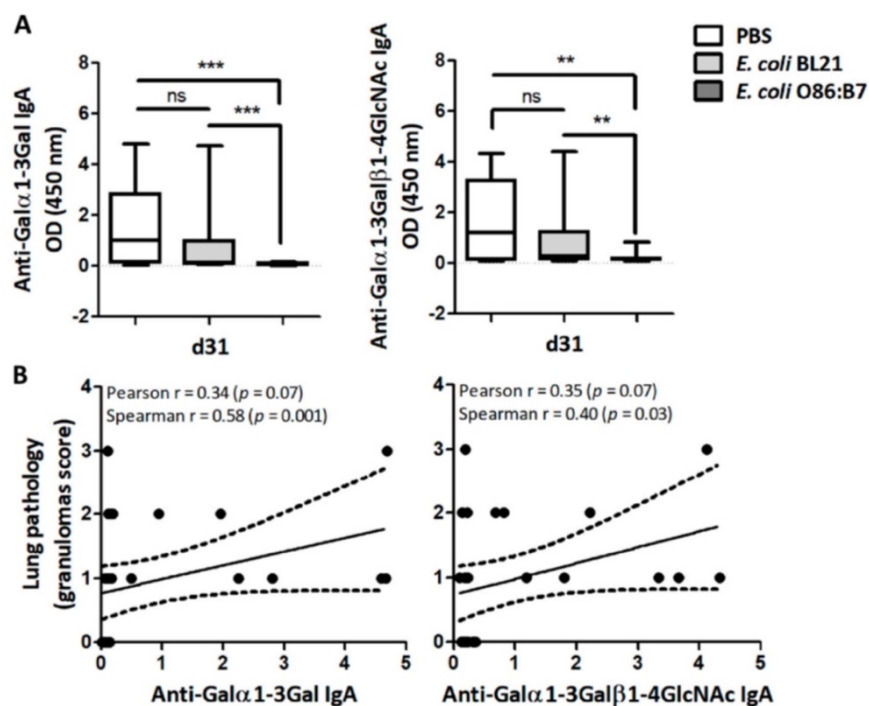


Figure 33 : L'administration orale de *E. coli* O86:B7 induit une diminution des titres en IgA anti- α -Gal dans les poumons, corrélée aux lésions observées lors d'aspergillose (Mateos-Hernández *et al.*, 2020)

A : Les dindes traitées avec *E. coli* O86:B7 présentent une réduction de leurs titres en IgA anti- α -Gal pulmonaires.
B : Une concentration importante en IgA anti- α -Gal dans les poumons des dindes infectées est corrélée avec un score lésionnel élevé.

De plus, l'immunisation contre l' α -Gal favorise le développement de **granulomes pulmonaires**, suggérant un rôle pro-inflammatoire des IgA anti- α -Gal. En formant une barrière autour de l'agent pathogène, les granulomes préviennent contre sa dissémination au sein de l'hôte, mais empêchent également son élimination totale par le système immunitaire. Par ailleurs, la présence de granulomes provoque des dysfonctions pulmonaires à l'origine des signes cliniques de défaillance respiratoire. L'administration orale de *E. coli* O86:B7 réduit leur fréquence et leur sévérité, ce qui suggère l'induction d'une **tolérance immunitaire** par le microbiote intestinal au sein des poumons, en empêchant l'activation de gènes codant pour des cytokines pro-

inflammatoires (IL2, IL6, IFN- γ) et en diminuant la quantité d'anticorps anti- α -Gal produits en réponse à l'infection par *A. fumigatus*.

Cette étude propose donc l'emploi d'une vaccination fondée sur l'utilisation de **probiotiques exprimant l'alpha-Gal** pour moduler l'immunité associée au glycane, tout en évitant les effets négatifs des vaccins conventionnels qui utilisent l' α -Gal comme antigène.

Dans une seconde étude (Thorel *et al.*, 2022) des bactéries *Escherichia coli* Nissle (exprimant de hauts niveaux d' α -Gal) sont administrées oralement à des **manchots de Humboldt** (*S. Humboldti*) pour tester si cela permet de moduler l'immunité anti- α -Gal dans cette espèce également.

Les auteurs conduisent d'abord une analyse du microbiote intestinal des manchots qui révèle la présence de gènes α 1,3-GT. Ils détectent ensuite la présence d'anticorps naturels anti- α -Gal et d'IgY anti-*Aspergillus* dans les œufs, montrant que ces anticorps sont transmis de la mère aux jeunes, sans pour autant assurer qu'ils exercent une fonction protectrice. Puis ils vaccinent oralement une dizaine de manchots, contre un placebo de même effectif, et quantifient les réponses anticorps contre *E. coli* Nissle et contre l' α -Gal par ELISA indirect ou compétitif à un mois et à trois mois post-vaccination. Ils établissent en parallèle le statut des manchots vis-à-vis de l'aspergillose à partir d'éléments cliniques et paracliniques. Au cours des trois mois de l'étude, les fractions protéiques et les résultats de tomodynamométrie assurent que les manchots n'ont pas développé d'aspergillose, permettant d'attribuer les différences observées concernant les titres en anticorps post-vaccination à un effet du vaccin oral par rapport au placebo.

Chez le groupe vacciné, les auteurs ont trouvé une corrélation positive entre les quantités d'IgY anti- α -Gal et celles d'IgY anti-*E. coli* qui suggère que la réponse immunitaire à l' α -Gal est associée à celle induite par *E. coli*.

L'administration orale de *E. coli* Nissle n'est pas associée à une modification significative des titres en IgY anti- α -Gal, en revanche elle est associée à une **diminution significative en anticorps anti- α -Gal totaux**. Cette différence de résultat avec celui de l'étude précédente peut être expliquée par : les espèces aviaires choisies, la dose de bactéries (deux administrations par semaine pendant trois semaines dans cette étude, contre trois administrations dans l'étude précédente), ou encore la localisation cellulaire de l'épitope de l' α -Gal (lipopolysaccharide, capsule, glycoprotéine). Les résultats suggèrent, chez *E. coli* Nissle, une expression de l'épitope dans une fraction cellulaire **non accessible au système immunitaire** pour pouvoir induire une augmentation significative de la production d'anticorps anti- α -Gal.

Néanmoins, en mesurant les fractions pré- et post-vaccinales en pré-albumine, les auteurs mettent en évidence une diminution de cette fraction chez le groupe placebo, et pas chez le groupe vacciné. Ils retiennent donc l'hypothèse d'une **stimulation de l'immunité cellulaire** par le vaccin.

Une immunisation par probiotique exprimant l' α -Gal semble donc présenter un intérêt également chez le manchot de Humboldt, bien que les mécanismes d'action soient imparfaitement compris. Cette possibilité ouvre des pistes pour protéger les espèces sauvages contre **d'autres agents pathogènes** exprimant l' α -Gal.

Synthèse III.3 : les pistes de prévention des maladies en avifaune sauvage

- Les récents **essais vaccinaux** proposent des protocoles intéressants pour protéger les populations sauvages, libres ou captives dans un objectif de sauvegarde, ainsi que pour limiter les épizooties.
- Certains mécanismes sont imparfaitement compris et l'accès aux **espèces ciblées** peut être problématique dans la mise en œuvre des plans de vaccination. Par ailleurs, la réponse anticorps est **variable** d'une espèce à l'autre, voire s'avère délétère dans le cas de certains agents pathogènes.
- L'utilisation de vaccins hétérologues est prometteuse pour obtenir une protection chez les espèces qui réagissent peu à la vaccination. L'**adaptation** de la nature du vaccin à la **pathogénie** associée à l'agent est une solution qui nécessite de comprendre les voies immunitaires impliquées et les effets de leur stimulation.

Bilan de la troisième partie

La recherche en immunologie aviaire vise à développer des **moyens préventifs** contre les maladies touchant les oiseaux sauvages, à la fois pour protéger les populations libres ou menacées et pour limiter leur impact sur la santé publique. Les investigations concernant le système immunitaire aviaire aident à comprendre les mécanismes mis en jeu en cas de stimulation, de manière à développer des **stratégies d'immunisation** adaptées et efficaces. La validation de l'efficacité de ces plans passe par une quantification des acteurs du système immunitaire, qui nécessite elle-même de développer des **réactifs adaptés** aux espèces. Les enjeux et les aboutissements des explorations du système immunitaire aviaire sont représentés sur la *figure 34*.

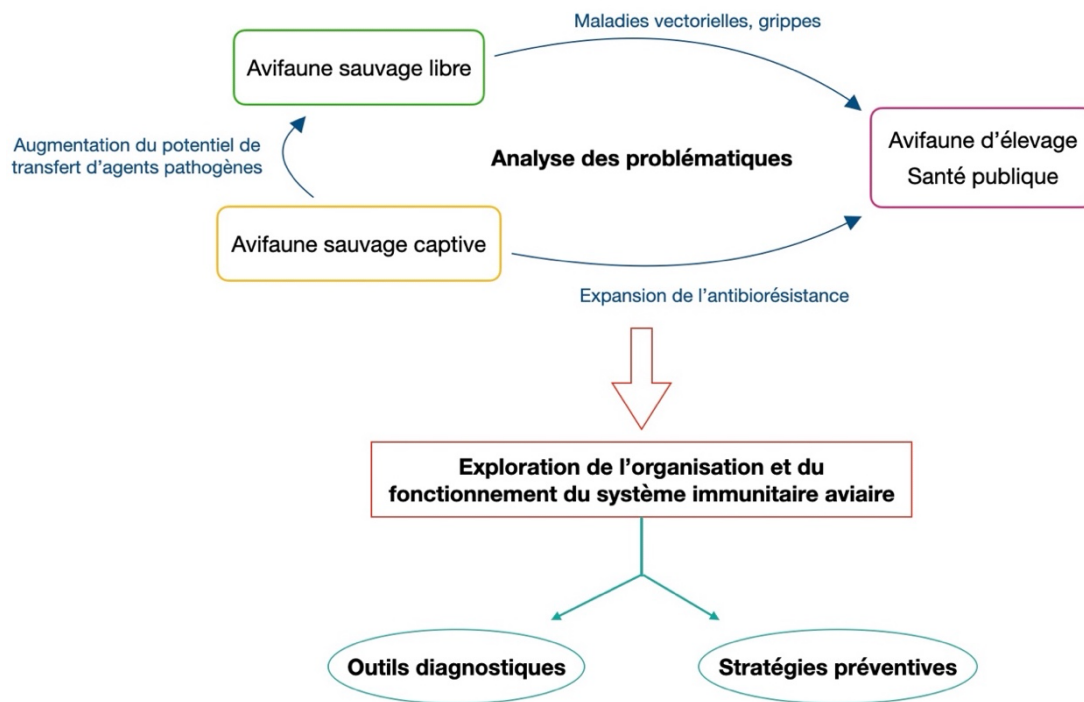


Figure 34 : Enjeux et aboutissements de l'investigation du système immunitaire chez les oiseaux sauvages (Schéma personnel)

L'organigramme présente les problématiques qui mènent à poursuivre les investigations en immunologie aviaire, de façon à développer des outils diagnostiques adaptés aux différentes espèces et des stratégies préventives efficaces.

Conclusion

Ce travail a été utile pour élaborer un bilan constitutionnel et fonctionnel du système immunitaire aviaire, mettant en évidence les éléments propres aux oiseaux. De plus, la présentation des outils d'investigation permet de résumer les moyens employés actuellement par la recherche et de mettre en avant des points de vigilance pour les pratiques futures. En outre, les exemples d'application abordés montrent l'importance des travaux de recherche pratiqués dans le domaine de l'immunologie en avifaune sauvage, pour préserver autant les espèces sensibles de l'environnement que les êtres humains en relation. Ainsi l'investigation du système immunitaire chez les oiseaux sauvages s'inscrit dans le concept « *one health* ».

Le **système immunitaire aviaire** s'organise de façon semblable à celui des mammifères, en dehors de quelques éléments structuraux, en accord avec l'évolution phylogénétique. À l'échelle **organique**, les lymphocytes de type B sont produits dans un organe propre aux oiseaux, la bourse de Fabricius, tandis qu'ils sont générés dans la moëlle osseuse chez les mammifères. De plus, la majorité des oiseaux possède un type particulier de nœuds lymphatiques, qui diffèrent de ceux des mammifères dans leur organisation. À l'échelle **cellulaire**, les granulocytes neutrophiles sont remplacés chez les oiseaux par le type hétérophile, fonctionnellement semblable mais morphologiquement différent. À l'échelle **moléculaire**, le récepteur membranaire aux antigènes des lymphocytes de type T et le complexe majeur d'histocompatibilité présentent des modifications en comparaison de ceux des mammifères. En outre, les oiseaux possèdent trois classes d'immunoglobulines, contre cinq chez les mammifères.

Actuellement, l'**exploration de la structure** du système immunitaire aviaire s'effectue via des analyses macroscopiques au moyen d'autopsies, microscopiques grâce à l'histologie, et à plus petite échelle avec des techniques de biologie moléculaire. Cependant, certains examens nécessitent des réactifs indisponibles chez les oiseaux. La **fonction immunitaire** est étudiée à l'aide de tests fonctionnels, réalisés en parallèle d'infections volontaires, pour mettre en évidence des réponses innées et adaptatives. Les investigations doivent être menées en tenant compte de facteurs individuels et environnementaux qui influencent la réponse immunitaire. La recherche pratiquée dans le domaine de l'immunologie aviaire met ainsi en évidence sa **complexité**.

La poursuite des investigations trouve application dans la **santé publique**, car les oiseaux sauvages constituent des réservoirs potentiels d'infections transmissibles à l'Homme, en particulier des maladies virales (West Nile, Usutu, grippe). De plus, la recherche permettra d'identifier des facteurs responsables d'une **immunodépression chez les oiseaux captifs** des structures de sauvegarde, comme les parcs animaliers ou les centres de réhabilitation. Il a été mis en évidence que le stress et la concentration sont à l'origine de perturbations du microbiote intestinal, qui possède un rôle dans l'immunité des oiseaux, à l'origine de difficultés de réadaptation à l'environnement naturel. En outre, les individus stressés sont davantage susceptibles de transférer des agents pathogènes aux populations libres et de contribuer à étendre l'antibiorésistance dans l'environnement. Enfin, comprendre le système immunitaire aviaire est un **préliminaire** indispensable pour développer des outils diagnostiques adaptés aux différentes espèces et élaborer des stratégies préventives. La mise en œuvre de plans vaccinaux se heurte à des difficultés incluant l'accessibilité des espèces ciblées et leur variabilité de réponse. Les choix de la

nature du vaccin et de la voie d'administration sont fonction des **voies du système immunitaire** que l'on souhaite stimuler pour atteindre les objectifs de protection, ce qui nécessite de s'adapter à la pathogénie associée à l'agent concerné.

La confirmation de quatre-cents foyers de grippe aviaire par le laboratoire national de référence de l'Anses entre le 1^{er} août 2022 et le 15 juin 2023 (Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire, 2023), qui a conduit à abattre des millions de volailles, prouve que les oiseaux représentent un rôle clé dans les chaînes de transmission, et que l'investigation du système immunitaire aviaire apporte des informations fondamentales pour envisager de maîtriser ces épizooties.

Liste des références bibliographiques

- ALLEN, H.K., DONATO, J., WANG, H.H., *et al.* (2010) Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews. Microbiology* vol. 8, n° 4, p. 251-259. [<https://doi.org/10.1038/nrmicro2312>]
- ANDRÉ, J.-P. (2005a) Maladies bactériennes. In *Guide pratique des maladies des oiseaux de cages et de volières*. Paris, Med'com, p. 175-183.
- ANDRÉ, J.-P. (2005b) Maladies virales. In *Guide pratique des maladies des oiseaux de cages et de volières*. Paris, Med'com, p. 155-169.
- ANDRÉ, J.-P. (2005c) Mycoses. In *Guide pratique des maladies des oiseaux de cages et de volières*. Paris, Med'com, p. 198-206.
- ANDRÉ, J.-P. (2005d) Maladies parasitaires. In *Guide pratique des maladies des oiseaux de cages et de volières*. Paris, Med'com, p. 184-197.
- ANNONCIACI, M., COURTILLON, C., AMELOT, M., *et al.* (2022) Maladie de Gumboro : impact du pathotype viral sur le profil leucocytaire sanguin. In *ITAVI*. [<https://www.itavi.asso.fr/publications/maladie-de-gumboro-impact-du-pathotype-viral-sur-le-profil-leucocytaire-sanguin?search=Fabricius&themes=16&species=7&order=score>] (consulté le 09/06/2023).
- BAHUON, C., MARCILLAUD-PITEL, C., BOURNEZ, L., *et al.* (2016) West Nile virus epizootics in the Camargue (France) in 2015 and reinforcement of surveillance and control networks. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)* vol. 35, n° 3, p. 811-824. [<https://doi.org/10.20506/rst.35.3.2571>]
- BALASUBRAMANIAM, S., BRAY, R.D., MULDER, R.A., *et al.* (2016) New data from basal Australian songbird lineages show that complex structure of MHC class II β genes has early evolutionary origins within passerines. *BMC Evolutionary Biology* vol. 16, n° 1, p. 112. [<https://doi.org/10.1186/s12862-016-0681-5>]
- BAROS JORQUERA, C., MORENO-SWITT, A.I., SALLABERRY-PINCHEIRA, N., *et al.* (2021) Antimicrobial resistance in wildlife and in the built environment in a wildlife rehabilitation center. *One Health* vol. 13, p. 100298. [<https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100298>]
- BENČINA, M., CIZELJ, I., BERČIČ, R.L., *et al.* (2014) Shared epitopes of avian immunoglobulin light chains. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 158, n° 3-4, p. 175-181. [<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.01.003>]
- BERTELSEN, M.F., KLAUSEN, J., HOLM, E., *et al.* (2007) Serological response to vaccination against avian influenza in zoo-birds using an inactivated H5N9 vaccine. *Vaccine* vol. 25, n° 22, p. 4345-4349. [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.03.043>]
- BROWN, H.E., CHILDS, J.E., DIUK-WASSER, M.A., *et al.* (2008) Ecologic Factors Associated with West Nile Virus Transmission, Northeastern United States. *Emerging Infectious Diseases* vol. 14, n° 10, p. 1539-1545. [<https://doi.org/10.3201/eid1410.071396>]
- CAMPBELL, T.W. (2015) *Exotic Animal Hematology and Cytology*, 4^e. Ames, Iowa, Wiley–Blackwell.

- CATEAU, E., LECLERC, A., CARTIER, N., *et al.* (2022) Aspergillosis in a colony of Humboldt penguins (*Spheniscus humboldti*) under managed care: a clinical and environmental investigation in a French zoological park. *Medical Mycology* vol. 60, n° 7, p. myac046. [<https://doi.org/10.1093/mmy/myac046>]
- CHMIELEWSKI, R., SWAYNE, D.E. (2011) Avian influenza: public health and food safety concerns. *Annual Review of Food Science and Technology* vol. 2, p. 37-57. [<https://doi.org/10.1146/annurev-food-022510-133710>]
- CLÉ, M., SALINAS, S., LECOLLINET, S., *et al.* (2018) Le virus Usutu: la menace fantôme. *Médecine/Sciences* vol. 34, n° 8-9, p. 709-716. [<https://doi.org/10.1051/medsci/20183408018>]
- CORDONNIER, N. (2019) Histologie - Le système lymphoïde. Présentation. Maisons-Alfort, École nationale vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique d'Histologie et d'Anatomie Pathologique.
- CRAY, C., VILLAR, D. (2008) Cross-reactivity of anti-chicken IgY antibody with immunoglobulins of exotic avian species. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 37, n° 3, p. 328-331. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2008.00055.x>]
- CRUZ-LÓPEZ, M., FERNÁNDEZ, G., HIPPERSON, H., *et al.* (2020) Allelic diversity and patterns of selection at the major histocompatibility complex class I and II loci in a threatened shorebird, the Snowy Plover (*Charadrius nivosus*). *BMC Evolutionary Biology* vol. 20, n° 1, p. 114. [<https://doi.org/10.1186/s12862-020-01676-7>]
- CUBAS, Z.S. (1996) Special challenges of maintaining wild animals in captivity in South America. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)* vol. 15, n° 1, p. 267-287. [<https://doi.org/10.20506/rst.15.1.918>]
- DAVISON, F. (2014) The Importance of the Avian Immune System and its Unique Features. In Schat K.A., Kaspers B., Kaiser P., *Avian Immunology*, 2nd Edition. London, Elsevier Academic Press, p. 1-8.
- DEGEN, W.G.J., DAAL, N. van, ROTHWELL, L., *et al.* (2005) Th1/Th2 polarization by viral and helminth infection in birds. *Veterinary Microbiology* vol. 105, n° 3, p. 163-167. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2004.12.001>]
- DOLKA, B., ŻBIKOWSKI, A., DOLKA, I., *et al.* (2016) The response of mute swans (*Cygnus olor*, Gm. 1789) to vaccination against avian influenza with an inactivated H5N2 vaccine. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 58, n° 1, p. 1-7. [<https://doi.org/10.1186/s13028-016-0255-y>]
- DUCREST, A.-L., KELLER, L., ROULIN, A. (2008) Pleiotropy in the melanocortin system, coloration and behavioural syndromes. *Trends in Ecology & Evolution* vol. 23, n° 9, p. 502-510. [<https://doi.org/10.1016/j.tree.2008.06.001>]
- EDWARDS, S.V., GRAHN, M., POTTS, W.K. (1995) Dynamics of Mhc evolution in birds and crocodylians: amplification of class II genes with degenerate primers. *Molecular Ecology* vol. 4, n° 6, p. 719-729. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-294x.1995.tb00272.x>]
- EDWARDS, S.V., HESS, C.M., GASPER, J., *et al.* (1999) Toward an evolutionary genomics of the avian Mhc. *Immunological Reviews* vol. 167, p. 119-132. [<https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1999.tb01386.x>]
- EKINO, S., SUGINOHARA, K., URANO, T., *et al.* (1985) The bursa of Fabricius: a trapping site for environmental antigens. *Immunology* vol. 55, n° 3, p. 405-410.

- EWBANK, A.C., DUARTE-BENVENUTO, A., ZAMANA-RAMBLAS, R., *et al.* (2021) Case report of respiratory aspergillosis and candidiasis in wild Magellanic penguins (*Spheniscus magellanicus*), Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology* vol. 52, n° 2, p. 967-975. [<https://doi.org/10.1007/s42770-021-00438-x>]
- FAIRBROTHER, A., SMITS, J., GRASMAN, K. (2004) Avian immunotoxicology. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews* vol. 7, n° 2, p. 105-137. [<https://doi.org/10.1080/10937400490258873>]
- FASSBINDER-ORTH, C.A., WILCOXEN, T.E., TRAN, T., *et al.* (2016) Immunoglobulin detection in wild birds: effectiveness of three secondary anti-avian IgY antibodies in direct ELISAs in 41 avian species. *Methods in Ecology and Evolution* vol. 7, n° 10, p. 1174-1181. [<https://doi.org/10.1111/2041-210X.12583>]
- FELLAH, J.S., JAFFREDO, T., NAGY, N., *et al.* (2014) Development of the Avian Immune System. In Schat K.A., Kaspers B., Kaiser P., *Avian Immunology*, 2nd Edition. London, Elsevier Academic Press, p. 121-140.
- FERREIRA JÚNIOR, Á., SANTOS, J.P. dos, SOUSA, I. de O., *et al.* (2018) *Gallus gallus domesticus*: immune system and its potential for generation of immunobiologics. *Ciência Rural* vol. 48. [<https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20180250>]
- FRENCH, S.S., NEUMAN-LEE, L.A. (2012) Improved ex vivo method for microbiocidal activity across vertebrate species. *Biology Open* vol. 1, n° 5, p. 482-487. [<https://doi.org/10.1242/bio.2012919>]
- GASPARINI, J., BONIFACE, A., BLANCHET, S., *et al.* (2018) Melanin-based coloration and host-parasite interactions under global change. *Proceedings. Biological Sciences* vol. 285, n° 1879, p. 20180285. [<https://doi.org/10.1098/rspb.2018.0285>]
- GASPARINI, J., CHATELAIN, M., FRANTZ, A. (2016a) Trace metals, melanin-based pigmentation and their interaction influence immune parameters in feral pigeons (*Columba livia*). *Ecotoxicology* vol. 25, n° 3, p. 521-529. [<https://doi.org/10.1007/s10646-016-1610-5>]
- GASPARINI, J., CHATELAIN, M., HAUSSY, C., *et al.* (2016b) Trace Metals Affect Early Maternal Transfer of Immune Components in the Feral Pigeon. *Physiological and Biochemical Zoology* vol. 89, n° 3, p. 206-212. [<https://doi.org/10.1086/685511>]
- GASPARINI, J., RÉCAPET, C., PRÉVOT-JULLIARD, A.-C., *et al.* (2013) A potential role for parasites in the maintenance of color polymorphism in urban birds. *Oecologia* vol. 173, n° 3, p. 1089-1099. [<https://doi.org/10.1007/s00442-013-2663-2>]
- GÓMEZ-GONZÁLEZ, B., DOMÍNGUEZ-SALAZAR, E., HURTADO-ALVARADO, G., *et al.* (2012) Role of sleep in the regulation of the immune system and the pituitary hormones. *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1261, p. 97-106. [<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06616.x>]
- GONZALEZ, G., SORCI, G., MØLLER, A.P., *et al.* (1999) Immunocompetence and condition-dependent sexual advertisement in male house sparrows (*Passer domesticus*). *Journal of Animal Ecology* vol. 68, n° 6, p. 1225-1234. [<https://doi.org/10.1046/j.1365-2656.1999.00364.x>]
- GORHAM, S.L., OTTINGER, M.A. (1986) Sertoli cell tumors in Japanese quail. *Avian Diseases* vol. 30, n° 2, p. 337-339.
- HADDAD, N. (2021) Principales maladies réglementées transmissibles par des arthropodes. Présentation. Maisons-Alfort, École nationale vétérinaire d'Alfort, Département des Productions Animales et de Santé

Publique.

HARRIS, J., BIRD, D.J. (2000) Supernatants from leucocytes treated with melanin-concentrating hormone (MCH) and alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH) have a stimulatory effect on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) phagocytes in vitro. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 76, n° 1-2, p. 117-124. [[https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(00\)00205-1](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(00)00205-1)]

HÄRTLE, S., MAGOR, K.E., GÖBEL, T.W., *et al.* (2014) Structure and Evolution of Avian Immunoglobulins. In Schat K.A., Kaspers B., Kaiser P., *Avian Immunology*, 2nd Edition. London, Elsevier Academic Press, p. 103-114.

HAUSSMANN, M.F., WINKLER, D.W., HUNTINGTON, C.E., *et al.* (2005) Cell-mediated immunosenescence in birds. *Oecologia* vol. 145, n° 2, p. 270-275. [<https://doi.org/10.1007/s00442-005-0123-3>]

HÉRIN, M. (2015) Atlas d'histologie spéciale animale. In *Histologie spéciale animale*. [<https://www.histology.be/atlas/HSA/>] (consulté le 09/06/2023).

HOLMES, D.J., OTTINGER, M.A. (2003) Birds as long-lived animal models for the study of aging. *Experimental Gerontology* vol. 38, n° 11-12, p. 1365-1375. [<https://doi.org/10.1016/j.exger.2003.10.018>]

JIMÉNEZ DE OYA, N., ESCRIBANO-ROMERO, E., BLÁZQUEZ, A.-B., *et al.* (2019) Current Progress of Avian Vaccines Against West Nile Virus. *Vaccines* vol. 7, n° 4, p. 1-17. [<https://doi.org/10.3390/vaccines7040126>]

JUUL-MADSEN, H.R., VIERTLBÖECK, B., HÄRTLE, S., *et al.* (2014) Innate Immune Responses. In Schat K.A., Kaspers B., Kaiser P., *Avian Immunology*, 2nd Edition. London, Elsevier Academic Press, p. 121-140.

KAISER, P., STÄHELI, P. (2014) Avian Cytokines and Chemokines. In Schat K.A., Kaspers B., Kaiser P., *Avian Immunology*, 2nd Edition. London, Elsevier Academic Press, p. 121-140.

KAUFMAN, J. (2014) The Avian MHC. In Schat K.A., Kaspers B., Kaiser P., *Avian Immunology*, 2nd Edition. London, Elsevier Academic Press, p. 121-140.

KHENENOU, T. (2008) Étude morphométrique et histologique des organes lymphoïdes (bourse de Fabricius, thymus, rate) chez le poulet de chair pendant la vie post-natale. Thèse de Médecine vétérinaire. Université El-Hadj Lakhdar-Batna.

KOHL, K.D. (2012) Diversity and function of the avian gut microbiota. *Journal of Comparative Physiology. B, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology* vol. 182, n° 5, p. 591-602. [<https://doi.org/10.1007/s00360-012-0645-z>]

KOUTSOS, E.A., KLASING, K.C. (2014) Factors Modulating the Avian Immune System. In Schat K.A., Kaspers B., Kaiser P., *Avian Immunology*, 2nd Edition. London, Elsevier Academic Press, p. 299-308.

LE ROUX, D. (2017) Les acteurs du système immunitaire dans l'intestin des monogastriques. In *AFTAA*. [https://relaiswebcasting.com/aftaa/2017/01_Delphine_Leroux_AFTAA.pdf] (consulté le 05/06/2023).

LEE, K.A., WIKELSKI, M., ROBINSON, W.D., *et al.* (2008) Constitutive immune defences correlate with life-history variables in tropical birds. *The Journal of Animal Ecology* vol. 77, n° 2, p. 356-363. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2656.2007.01347.x>]

- LI, Y.-T., LINSTER, M., MENDENHALL, I.H., *et al.* (2019) Avian influenza viruses in humans: lessons from past outbreaks. *British Medical Bulletin* vol. 132, n° 1, p. 81-95. [<https://doi.org/10.1093/bmb/ldz036>]
- LÓPEZ-RULL, I., HORNERO-MÉNDEZ, D., FRÍAS, Ó., *et al.* (2015) Age-Related Relationships between Innate Immunity and Plasma Carotenoids in an Obligate Avian Scavenger. *PloS One* vol. 10, n° 11, p. e0141759. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141759>]
- MATEOS-HERNÁNDEZ, L., RISCO-CASTILLO, V., TORRES-MARAVILLA, E., *et al.* (2020) Gut Microbiota Abrogates Anti- α -Gal IgA Response in Lungs and Protects against Experimental Aspergillus Infection in Poultry. *Vaccines* vol. 8, n° 2, p. 1-17. [<https://doi.org/10.3390/vaccines8020285>]
- MATSON, K.D. (2006) Are there differences in immune function between continental and insular birds? *Proceedings. Biological Sciences* vol. 273, n° 1599, p. 2267-2274. [<https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3590>]
- MATSON, K.D., HORROCKS, N.P.C., VERSTEEGH, M.A., *et al.* (2012) Baseline haptoglobin concentrations are repeatable and predictive of certain aspects of a subsequent experimentally-induced inflammatory response. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology* vol. 162, n° 1, p. 7-15. [<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.01.010>]
- MCGRAW, K.J., ARDIA, D.R. (2003) Carotenoids, immunocompetence, and the information content of sexual colors: an experimental test. *The American Naturalist* vol. 162, n° 6, p. 704-712. [<https://doi.org/10.1086/378904>]
- MCVEY, D.S., WILSON, W.C., GAY, C.G. (2015) West Nile virus. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)* vol. 34, n° 2, p. 431-439. [<https://doi.org/10.20506/rst.34.2.2369>]
- MELO, A.M., SILVA-FILHO, R.P. da, POESTER, V.R., *et al.* (2020) Aspergillosis in free-ranging aquatic birds. *Medical Mycology Case Reports* vol. 28, p. 36-38. [<https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2020.04.005>]
- MERRILL, L., STEWART MERRILL, T.E., BARGER, A.M., *et al.* (2019) Avian Health across the Landscape: Nestling Immunity Covaries with Changing Landcover. *Integrative and Comparative Biology* vol. 59, n° 5, p. 1150-1164. [<https://doi.org/10.1093/icb/icz037>]
- MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA SOUVERAINETÉ ALIMENTAIRE (2023) Influenza aviaire: la situation en France. In *Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire*. [<https://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-la-situation-en-france>] (consulté le 18/06/2023).
- MOLINA-LÓPEZ, R.A., CASAL, J., DARWICH, L. (2011) Causes of morbidity in wild raptor populations admitted at a wildlife rehabilitation centre in Spain from 1995-2007: a long term retrospective study. *PloS One* vol. 6, n° 9, p. e24603. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024603>]
- MURPHY, K., WEAVER, C. (2016a) The Generation of Lymphocyte Antigen Receptors. In Murphy K., Weaver C., *Janeway's Immunobiology*, 9th Edition. New York, Garland Science, p. 173-208.
- MURPHY, K., WEAVER, C. (2016b) *Janeway's Immunobiology*, 9th Edition. New York, Garland Science.
- NEUMANN ANDERSEN, G., NAGAEVA, O., MANDRIKA, I., *et al.* (2001) MC(1) receptors are constitutively expressed on leucocyte subpopulations with antigen presenting and cytotoxic functions. *Clinical and Experimental Immunology* vol. 126, n° 3, p. 441-446. [<https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01604.x>]
- OBENDORF, D.L., MCCOLL, K. (1980) Mortality in little penguins (*Eudyptula minor*) along the coast of

Victoria, Australia. *Journal of Wildlife Diseases* vol. 16, n° 2, p. 251-259. [<https://doi.org/10.7589/0090-3558-16.2.251>]

OFFICE FRANÇAIS DE LA BIODIVERSITÉ (2023) Ce qu'il faut savoir sur l'influenza aviaire. In *Office français de la biodiversité*. [<https://www.ofb.gouv.fr/ce-quil-faut-savoir-sur-linfluenza-aviaire>] (consulté le 25/07/2023).

OGBURN, C.E., CARLBERG, K., OTTINGER, M.A., *et al.* (2001) Exceptional cellular resistance to oxidative damage in long-lived birds requires active gene expression. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* vol. 56, n° 11, p. B468-474. [<https://doi.org/10.1093/gerona/56.11.b468>]

OLAH, I., NAGY, N., VERVELDE, L. (2014) Structure of the Avian Lymphoid System. In Schat K.A., Kaspers B., Kaiser P., *Avian Immunology*, 2nd Edition. London, Elsevier Academic Press, p. 11-40.

OTTINGER, M.A., LAVOIE, E. (2007) Neuroendocrine and immune characteristics of aging in avian species. *Cytogenetic and Genome Research* vol. 117, n° 1-4, p. 352-357. [<https://doi.org/10.1159/000103198>]

PALACIOS, M.G., MARTIN, T.E. (2006) Incubation period and immune function: a comparative field study among coexisting birds. *Oecologia* vol. 146, n° 4, p. 505-512. [<https://doi.org/10.1007/s00442-005-0220-3>]

PAMPLONA, R., PORTERO-OTÍN, M., SANZ, A., *et al.* (2005) Protein and lipid oxidative damage and complex I content are lower in the brain of budgerigar and canaries than in mice. Relation to aging rate. *Age* vol. 27, n° 4, p. 267-280. [<https://doi.org/10.1007/s11357-005-4562-x>]

PÉREZ-RODRÍGUEZ, L., MOUGEOT, F., ALONSO-ALVAREZ, C. (2010) Carotenoid-based coloration predicts resistance to oxidative damage during immune challenge. *The Journal of Experimental Biology* vol. 213, n° Pt 10, p. 1685-1690. [<https://doi.org/10.1242/jeb.039982>]

PHILIPPA, J., BAAS, C., BEYER, W., *et al.* (2007) Vaccination against highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in zoos using an adjuvanted inactivated H5N2 vaccine. *Vaccine* vol. 25, n° 19, p. 3800-3808. [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.121>]

PRADIER, S., LECOLLINET, S., LEBLOND, A. (2012) West Nile virus epidemiology and factors triggering change in its distribution in Europe. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)* vol. 31, n° 3, p. 829-844. [<https://doi.org/10.20506/rst.31.3.2167>]

RATCLIFFE, M.J.H., HÄRTLE, S. (2014) B Cells, the Bursa of Fabricius and the Generation of Antibody Repertoires. In Schat K.A., Kaspers B., Kaiser P., *Avian Immunology*, 2nd Edition. London, Elsevier Academic Press, p. 65-84.

ROCHE, B., MORAND, S., ELGUERO, E., *et al.* (2015) Does host receptivity or host exposure drives dynamics of infectious diseases? The case of West Nile Virus in wild birds. *Infection, Genetics and Evolution* vol. 33, p. 11-19. [<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.04.011>]

ROSSI, S.L., ROSS, T.M., EVANS, J.D. (2010) West Nile virus. *Clinics in Laboratory Medicine* vol. 30, n° 1, p. 47-65. [<https://doi.org/10.1016/j.cll.2009.10.006>]

RUSSELL, P.H., DWIVEDI, P.N., DAVISON, T.F. (1997) The effects of cyclosporin A and cyclophosphamide on the populations of B and T cells and virus in the Harderian gland of chickens

- vaccinated with the Hitchner B1 strain of Newcastle disease virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 60, n° 1-2, p. 171-185. [[https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(97\)00094-9](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(97)00094-9)]
- SAINI, C., HUTTON, P., GAO, S., *et al.* (2019) Exposure to artificial light at night increases innate immune activity during development in a precocial bird. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology* vol. 233, p. 84-88. [<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.04.002>]
- SAYEGH, C.E., DEMARIES, S.L., PIKE, K.A., *et al.* (2000) The chicken B-cell receptor complex and its role in avian B-cell development. *Immunological Reviews* vol. 175, p. 187-200.
- SCHIJNS, V.E.J.C., VAN DE ZANDE, S., LUPIANI, B., *et al.* (2014) Practical Aspects of Poultry Vaccination. In Schat K.A., Kaspers B., Kaiser P., *Avian Immunology*, 2nd Edition. London, Elsevier Academic Press, p. 345-356.
- SCHULTZ, D.J., HOUGH, I.J., BOARDMAN, W. (1996) Special challenges of maintaining wild animals in captivity in Australia and New Zealand: prevention of infectious and parasitic diseases. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)* vol. 15, n° 1, p. 289-308. [<https://doi.org/10.20506/rst.15.1.917>]
- SCRIBA, M.F., DUCREST, A.-L., HENRY, I., *et al.* (2013) Linking melanism to brain development: expression of a melanism-related gene in barn owl feather follicles covaries with sleep ontogeny. *Frontiers in Zoology* vol. 10, n° 1, p. 42. [<https://doi.org/10.1186/1742-9994-10-42>]
- SHARMA, J.M. (1991) Overview of the avian immune system. *Veterinary Immunology and Immunopathology* vol. 30, n° 1, p. 13-17. [[https://doi.org/10.1016/0165-2427\(91\)90004-v](https://doi.org/10.1016/0165-2427(91)90004-v)]
- SHINI, S., HUFF, G.R., SHINI, A., *et al.* (2010) Understanding stress-induced immunosuppression: Exploration of cytokine and chemokine gene profiles in chicken peripheral leukocytes. *Poultry Science* vol. 89, n° 4, p. 841-851. [<https://doi.org/10.3382/ps.2009-00483>]
- SMITH, A.L., GÖBEL, T.W. (2014) Avian T Cells : Antigen Recognition and Lineages. In Schat K.A., Kaspers B., Kaiser P., *Avian Immunology*, 2nd Edition. London, Elsevier Academic Press, p. 91-99.
- SMITH, W.A., MAZET, J.A.K., HIRSH, D.C. (2002) Salmonella in California wildlife species: prevalence in rehabilitation centers and characterization of isolates. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 33, n° 3, p. 228-235. [[https://doi.org/10.1638/1042-7260\(2002\)033\[0228:SICWSP\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1638/1042-7260(2002)033[0228:SICWSP]2.0.CO;2)]
- SOLER, D., BRIEVA, C., RIBÓN, W. (2009) Mycobacteriosis in wild birds: the potential risk of disseminating a little-known infectious disease. *Revista De Salud Publica* vol. 11, n° 1, p. 134-144. [<https://doi.org/10.1590/s0124-00642009000100014>]
- SONG, H., YI, S., KIM, W.-H., *et al.* (2022) Environmental Perturbations during the Rehabilitation of Wild Migratory Birds Induce Gut Microbiome Alteration and Antibiotic Resistance Acquisition. *Microbiology Spectrum* vol. 10, n° 4, p. e0116322. [<https://doi.org/10.1128/spectrum.01163-22>]
- STEELE, C.M., BROWN, R.N., BOTZLER, R.G. (2005) Prevalences of zoonotic bacteria among seabirds in rehabilitation centers along the Pacific Coast of California and Washington, USA. *Journal of Wildlife Diseases* vol. 41, n° 4, p. 735-744. [<https://doi.org/10.7589/0090-3558-41.4.735>]
- STEWART, C.R., KEYBURN, A.L., DEFFRASNES, C., *et al.* (2013) Potential directions for chicken immunology research. *Developmental and Comparative Immunology* vol. 41, n° 3, p. 463-468. [<https://doi.org/10.1016/j.dci.2013.05.011>]

- THOREL, M., MATEOS-HERNANDEZ, L., MULOT, B., *et al.* (2022) Assessment of the Safety and Efficacy of an Oral Probiotic-Based Vaccine Against *Aspergillus* Infection in Captive-Bred Humboldt Penguins (*Spheniscus humboldti*). *Frontiers in Immunology* vol. 13, p. 1-15. [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.897223>]
- THORNTON, S.M., NOLAN, S., GULLAND, F.M. (1998) Bacterial isolates from California sea lions (*Zalophus californianus*), harbor seals (*Phoca vitulina*), and northern elephant seals (*Mirounga angustirostris*) admitted to a rehabilitation center along the central California coast, 1994-1995. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 29, n° 2, p. 171-176.
- TIELEMAN, B.I., WILLIAMS, J.B., RICKLEFS, R.E., *et al.* (2005) Constitutive innate immunity is a component of the pace-of-life syndrome in tropical birds. *Proceedings. Biological Sciences* vol. 272, n° 1573, p. 1715-1720. [<https://doi.org/10.1098/rspb.2005.3155>]
- UHART, M., THIJL VANSTREELS, R.E., GALLO, L., *et al.* (2020) Serological survey for select infectious agents in wild Magellanic penguins (*Spheniscus magellanicus*) in Argentina, 1994-2008. *Journal of Wildlife Diseases* vol. 56, n° 1, p. 66-81.
- UL-RAHMAN, A., ISHAQ, H.M., RAZA, M.A., *et al.* (2022) Zoonotic potential of Newcastle disease virus: Old and novel perspectives related to public health. *Reviews in Medical Virology* vol. 32, n° 1, p. e2246. [<https://doi.org/10.1002/rmv.2246>]
- VERGARA-ALERT, J., FERNÁNDEZ-BELLON, H., BUSQUETS, N., *et al.* (2011) Comprehensive serological analysis of two successive heterologous vaccines against H5N1 avian influenza virus in exotic birds in zoos. *Clinical and Vaccine Immunology* vol. 18, n° 5, p. 697-706. [<https://doi.org/10.1128/CVI.00013-11>]
- VILIBIC-CAVLEK, T., PETROVIC, T., SAVIC, V., *et al.* (2020) Epidemiology of Usutu Virus: The European Scenario. *Pathogens* vol. 9, n° 9, p. E699. [<https://doi.org/10.3390/pathogens9090699>]
- WANG, Z., ZHOU, X., LIN, Q., *et al.* (2013) Characterization, polymorphism and selection of major histocompatibility complex (MHC) DAB genes in vulnerable Chinese egret (*Egretta eulophotes*). *PloS One* vol. 8, n° 9, p. e74185. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074185>]
- ZANNOLI, S., SAMBRI, V. (2019) West Nile Virus and Usutu Virus Co-Circulation in Europe: Epidemiology and Implications. *Microorganisms* vol. 7, n° 7, p. E184. [<https://doi.org/10.3390/microorganisms7070184>]

INVESTIGATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE CHEZ LES OISEAUX SAUVAGES

AUTEUR : Albane TSOCANAKIS

RÉSUMÉ :

Le système immunitaire aviaire est impliqué au cœur des chaînes de transmission des agents pathogènes entre les oiseaux sauvages, les oiseaux d'élevage et les populations humaines. Sa compréhension est un atout pour mettre en œuvre des plans de prévention visant à protéger tant les espèces sauvages que la santé publique. À ce titre, cette thèse compile des informations bibliographiques de manière à présenter les particularités du système immunitaire des oiseaux, faire état des moyens employés actuellement pour approfondir les connaissances de sa structure et de son fonctionnement, ainsi que détailler des champs d'application de ces investigations.

L'organisation du système immunitaire aviaire est semblable en de nombreux aspects à celui des mammifères, en dehors de certains éléments structuraux aux échelles organique, cellulaire et moléculaire. Les autopsies, les analyses histologiques et les techniques de biologie moléculaire permettent d'étudier ce système au niveau structurel, tandis que des tests fonctionnels menés en parallèle d'infections volontaires évaluent les types de réponse immunitaire. La recherche consacrée à l'immunologie des oiseaux trouve son intérêt en avifaune sauvage pour l'élaboration de stratégies préventives, comme la mise en œuvre de plans vaccinaux. L'objectif est de préserver les espèces sauvages sensibles aux agents visés, et de limiter les transmissions de maladies entre les oiseaux sauvages en captivité, l'avifaune sauvage libre et les oiseaux d'élevage.

MOTS CLÉS :

IMMUNITÉ / OISEAU / FAUNE SAUVAGE / TRANSMISSION DES MALADIES / ZONOSES / SANTÉ PUBLIQUE / CAPTIVITÉ / PRÉVENTION / VACCIN

JURY :

Présidente : Pr Sophie Le Poder

Directeur de thèse : Pr Grégory Jouvion

Examinatrice : Dr Delphine Le Roux

Invité : Dr Pascal Arné

INVESTIGATION OF THE IMMUNE SYSTEM IN AVIAN WILDLIFE

AUTHOR: Albane TSOCANAKIS

SUMMARY:

The avian immune system is a key element considering the spreading chains of pathogens between avian wildlife, poultry and human populations. Its understanding enables to implement prevention plans aiming to protect both wild species and public health. This thesis gathers bibliographical information focused on the particularities of the avian immune system, describing the means currently used to refine our knowledge about its structure and functioning, as well as detailing the fields of application of these investigations.

The structure of the avian immune system is similar to that of mammals in many aspects, apart from some structural components at the organic, cellular and molecular levels. Necropsies, histological analyses and molecular biology approaches allow us to study this system at a structural level, while functional tests carried out in parallel of experimental infections assess the type of immune response. The research dedicated to avian immunology is of particular interest for avian wildlife, to develop preventive strategies such as the implementation of vaccination plans. The goal is to protect wild species sensitive to specific pathogens, and to prevent the spread of diseases between captive wild birds, avian wildlife and poultry.

KEYWORDS:

IMMUNITY, BIRD, WILDLIFE, DISEASE SPREADING, PUBLIC HEALTH, ZONOSIS, CAPTIVITY, PREVENTION, VACCINE

JURY:

Chairperson: Pr Sophie Le Poder

Thesis Director: Pr Grégory Jouvion

Reviewer: Dr Delphine Le Roux

Guest: Dr Pascal Arné