



Organisation mondiale
de la santé animale
Fondée en tant qu'OIE

THEME TECHNIQUE II

Influenza aviaire hautement pathogène et
vaccination : mise en œuvre dans la région
Europe

Prof. Ian Brown

22/09/2022

THEME TECHNIQUE II

Influenza aviaire hautement pathogène et vaccination : mise en œuvre dans la région Europe

Prof. Ian Brown

Directeur du Laboratoire international de référence OMSA/FAO pour l'influenza aviaire
Animal and Plant Health Agency-Weybridge, R-U

Original : anglais

Résumé : *Les changements exceptionnels observés dans le profil de risque de l'IAHP pour la région imposent de revoir les options de prévention et de lutte contre la maladie. Les expériences de vaccination à grande échelle pour contrôler et prévenir l'IAHP au niveau des populations sont peu nombreuses. La stratégie et les plans des programmes de vaccination doivent s'inscrire dans le cadre d'une stratégie de lutte globale comprenant le renforcement de la biosécurité. Ces plans permettent de prendre en compte les évolutions en matière de conception de vaccins. Ils doivent être élaborés de manière détaillée afin de pouvoir proposer des actions fortes qui soient acceptées au niveau international. En outre, ces plans doivent être en mesure de garantir les niveaux d'assurance nécessaires à l'autorisation des mouvements d'oiseaux ou de produits issus d'oiseaux, que ce soit au niveau local ou international. Plusieurs vaccins de nouvelle génération offrent de meilleurs résultats tout en permettant de mettre en œuvre un programme DIVA. Les pays membres doivent sélectionner avec soin les candidats vaccins en tenant compte des facteurs et des besoins locaux. Les vaccins utilisés doivent présenter des garanties d'efficacité contre une famille variée d'IAHP H5, et doivent faire l'objet de mécanismes formels de réexamen régulier, de contrôles réglementaires et d'autorisations adéquats, tout en offrant la possibilité pour des mises à jour selon les besoins. Les programmes de vaccination doivent être adaptés aux facteurs de risque locaux et ciblés si besoin en fonction des secteurs connus pour être à haut risque d'incursion de la maladie. Tout programme de vaccination doit répondre aux normes internationales définies dans le Code terrestre et le Manuel terrestre de l'OMSA. Pour tout programme, un des éléments clés consistera à surveiller les populations vaccinées pour détecter une infection par des virus de type sauvage et mettre en place de nouvelles mesures pour éradiquer et contrôler les troupeaux vaccinés infectés. Il faudra procéder à un réexamen formel de l'efficacité du vaccin. La mise en œuvre de ces programmes nécessitera la collaboration et l'engagement d'un grand nombre de parties prenantes sous la supervision et le contrôle de l'Autorité vétérinaire, notamment dans l'industrie (organes de gouvernance, vétérinaires privés, distributeurs et fabricants), les services vétérinaires, les laboratoires nationaux et/ou privés, les laboratoires de référence et les organismes de réglementation des vaccins. L'utilisation potentielle de banques de vaccins peut être envisagée, comme cela s'est déjà avéré efficace dans la lutte contre d'autres maladies animales transfrontalières.*

INTRODUCTION

Compte tenu de la récente recrudescence en nombre et de l'impact des foyers d'IAHP et de leur propagation incontrôlée en raison de la migration des oiseaux sauvages, un certain nombre de Membres de l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA, fondée sous le nom d'OIE) de différentes régions réfléchissent à la manière dont la vaccination pourrait atténuer ces impacts et contribuer à prévenir et contrôler l'IAHP de manière efficace. Certains de ces Membres n'ont jamais envisagé la vaccination comme un outil permettant de réduire cette menace, mais en raison de son augmentation constante et continue, ils sont en train de réexaminer leurs options de prévention et de contrôle. Toutefois, de nombreux aspects sont à envisager collectivement pour informer les décideurs et préparer les parties prenantes avant de pouvoir s'engager dans une telle direction.

L'un des principaux mandats de l'OMSA est d'élaborer des normes internationales pour la prévention et le contrôle des maladies animales, y compris les zoonoses, pour simplifier la sécurité des échanges commerciaux internationaux et la promotion de la santé et du bien-être des animaux. L'OMSA se doit également de favoriser la coopération entre ses Membres sur ces sujets.

Suite aux recommandations du comité de pilotage mondial du GF-TADs, le comité de gestion du GF-TADs a récemment mis en place un groupe de travail chargé de réviser la stratégie mondiale FAO-OMSA pour la prévention et le contrôle de l'IAHP H5N1, mise à jour pour la dernière fois en octobre 2008, afin de l'évaluer et d'élaborer une stratégie actualisée. Une discussion régionale sur la vaccination contre l'IAHP contribuera à informer les organisations internationales au sujet des principaux domaines sur lesquels concentrer les activités et à quel niveau.

OBJECTIFS

Les principaux objectifs de la présentation du Thème technique II à l'occasion de la Conférence régionale sont les suivants : (i) établir le cadre approprié des questions permettant de prendre des décisions fondées sur des données scientifiques à propos de la politique de vaccination contre *l'infection par des virus de l'influenza aviaire hautement pathogènes* (IAHP) en Europe, et (ii) mettre en place le dispositif qui aiderait l'OMSA et ses Membres à traiter ces problématiques. Il ne s'agit pas de déterminer des choix de vaccins spécifiques ou de formuler des recommandations sur les types de vaccins à mettre en œuvre.

Le présent document présente les dernières avancées en la matière et rassemble les facteurs clés à prendre en compte au niveau de la Région lors de la définition de la politique de vaccination.

Exposé du problème

Avec ses conséquences dévastatrices pour l'industrie avicole, les moyens de subsistance des agriculteurs, les échanges commerciaux internationaux, la santé des oiseaux sauvages et la menace potentielle pour la santé humaine, l'influenza aviaire a capté l'attention de la communauté internationale au fil des ans. La principale stratégie de lutte contre l'influenza aviaire utilisée dans de nombreux pays a été l'éradication immédiate par l'éducation et la sensibilisation, la biosécurité, l'identification précoce de la maladie et la surveillance, ainsi que l'abattage des volailles infectées et suspectes, parfois associé à des mesures préventives. Lors de l'apparition de foyers, la plupart des Membres concernés ont souvent appliqué la politique d'abattage sanitaire pour éradiquer l'IAHP. L'abattage massif de volailles, qu'elles soient infectées ou saines, pour contenir la propagation de l'influenza aviaire génère de lourdes pertes économiques pour les éleveurs et un impact durable sur leurs ressources, des pertes alimentaires et des préoccupations en matière de société et d'environnement.

La grippe aviaire constitue également un problème de santé publique en raison de la capacité de certaines souches virales hautement et faiblement pathogènes à acquérir un potentiel zoonotique.

En 2021-2022, dans la Région Europe, les foyers d'IAHP ont eu un impact socio-économique considérable sur le secteur de la volaille. Les Membres de l'OMSA souhaitent définir une politique fondée sur la science en réponse aux épisodes récurrents des foyers qui sont souvent introduits et transmis par des oiseaux sauvages.

Le Chapitre 10.4 du *Code sanitaire pour les animaux terrestres* (ci-après dénommé *Code terrestre*) prévoit un ensemble de dispositions visant à atténuer les risques que représentent les virus de l'influenza aviaire pour la santé animale et la santé publique. Il propose des moyens de prévention et de contrôle des foyers par des mesures de biosécurité, des procédures d'abattage et d'abattage sanitaire. Le *Code terrestre* reconnaît également que la vaccination peut être utilisée

comme un outil de contrôle complémentaire efficace lorsqu'une politique d'abattage sanitaire n'est pas suffisante et qu'elle pourrait être intégrée à un programme de lutte contre la maladie (21). Les normes relatives aux exigences en matière de vaccins sont publiées dans le *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* (ci-après dénommé *Manuel terrestre*), de même que les méthodes de surveillance permettant de détecter les infections dans les troupeaux et les oiseaux vaccinés (22).

Les régions et les pays ont des approches différentes en matière de vaccination :

- les vaccins peuvent être utilisés de façon systématique pour protéger les troupeaux de volailles, avec un choix sur le type de production à cibler

- ils sont susceptibles d'être utilisés comme mesure de contrôle complémentaire lors d'une épidémie,

- ils sont susceptibles d'être utilisés pour protéger des espèces de valeur, comme les oiseaux des zoos, contre des virus très virulents tels que le H5N1.

Selon le pays et la situation, la vaccination sera parfois limitée et nécessitera différents niveaux d'approbation avant d'être mise en œuvre. Le *Code terrestre* prévoit la possibilité de démontrer l'absence d'IAHP lors de la vaccination, à condition que la surveillance soit correctement menée et démontre l'absence de circulation du virus, entre autres exigences.

POURQUOI LE RECOURS À LA VACCINATION EST-IL ENVISAGÉ COMME UNE OPTION DE CONTRÔLE SUPPLÉMENTAIRE ?

Suite à l'émergence des virus H5 HPAI dans une large partie de l'Asie du Sud-Est depuis le début des années 2000, on a assisté à une propagation mondiale sans précédent. Ces virus ont atteint la Région Europe pour la première fois en 2005 et ont d'abord provoqué des vagues épidémiques principalement pendant les mois d'hiver, avec des impacts variables. Les infections se sont succédé au fil des années, les vagues épidémiques étant liées à l'introduction primaire par des oiseaux migrateurs. Initialement, ces vagues épidémiques étaient séparées de quelques années et résultaient d'un changement de la souche virale, mais depuis 2016, ces événements sont devenus presque annuels dans toute la région, allant jusqu'à l'apparition d'infection endémique sur le territoire de certains Membres de l'OMSA. Au moment où nous écrivons ces lignes, de nombreux Membres de la Région connaissent la pire épidémie d'IAHP jamais enregistrée, ayant entraîné la mort et l'abattage de millions d'oiseaux, avec des coûts immenses pour les gouvernements et l'industrie et des impacts considérables sur la société. Le risque accru d'infection zoonotique a été reconnu, bien qu'à ce jour, la Région ait enregistré un nombre de cas humains très faibles.

Ces changements fondamentaux dans l'épidémiologie de la maladie sont liés à des modifications antigéniques du virus lui-même, qui ont entraîné une évolution dynamique et constante. Les virus peuvent se maintenir facilement dans les populations d'oiseaux sauvages, avec un degré élevé d'adaptation contribuant à un maintien et une dissémination efficaces dans l'environnement, ce qui crée de multiples voies pour l'introduction chez les oiseaux domestiques, qui peuvent à leur tour constituer une source d'infection pour les oiseaux sauvages. La menace est devenue un cycle annuel et, en effet, dans de nombreuses régions, l'infection est actuellement présente pendant les mois d'été, ce qui représente une nouvelle caractéristique créant un risque supplémentaire et continu pour la production de volailles. Les schémas épidémiologiques, tels que le schéma de transmission nord/sud en Afrique, contribuent à cette menace accrue. L'ampleur de la morbidité représente une pression, des défis et des coûts importants pour les communautés concernées, malgré les efforts de biosécurité de certains producteurs. Les méthodes de contrôle conventionnelles, bien qu'elles aient permis d'éliminer l'infection et de revenir à un statut de pays indemne, ne sont peut-être plus viables et des outils et options supplémentaires sont nécessaires pour prévenir et atténuer l'infection. Un autre défi réside dans le large spectre des oiseaux domestiques touchés par ces vagues épidémiques, allant de la grande production commerciale aux petites populations de basse-cour, en passant par les oiseaux captifs conservés dans des zoos ou des collections. Cet effet a été renforcé par une propagation avérée parmi un plus grand nombre d'espèces d'oiseaux sauvages, créant ainsi une contamination environnementale supplémentaire et un risque pour les populations de volailles.

La vaccination contre l'IAHP n'est pas un concept nouveau et est en fait appliquée par plusieurs Membres depuis plus de 20 ans. La plupart des Membres qui pratiquent la vaccination se trouvent en Asie et ont entrepris de tels programmes parce que les services et les infrastructures vétérinaires ont été dépassés par la propagation rapide des foyers de maladie. Les taux de réussite ont été variables, allant de l'élimination de l'infection dans la population d'un pays à la persistance du virus dans certains systèmes de production avicole. Ces résultats ont été influencés par de multiples facteurs qui seront étudiés plus loin dans ce document. Reconnaisant le rôle important que la vaccination pourrait jouer à l'avenir pour réduire la

charge infectieuse et lutter contre l'IAHP, l'OMSA a révisé le *Code terrestre* en 2021. Le *Code* prévoyait clairement que lorsqu'un programme de vaccination était appliqué de manière appropriée avec les garanties et les contrôles nécessaires, il ne devait pas constituer un obstacle aux échanges commerciaux sûrs. En outre, grâce aux innovations et aux améliorations apportées à la conception des vaccins, les perspectives de stratégies de vaccination efficaces sont plus nombreuses.

Les vaccins contre l'IAHP peuvent réduire la maladie, augmenter la résistance à l'infection, limiter l'excrétion du virus et en réduire la transmission (4). L'efficacité des vaccins est toutefois variable et dépend d'un certain nombre de facteurs. En général, ces vaccins sont rarement capables d'induire une immunité stérilisante prolongée et il est donc possible que les oiseaux vaccinés soient toujours infectés par des virus de type sauvage, mais les résultats de l'infection dans ces circonstances seront atténués, l'infection étant souvent subclinique. Par conséquent, tout programme de vaccination doit s'accompagner d'un programme de surveillance ou de suivi complémentaire afin de détecter l'incursion précoce de virus de type sauvage et une éventuelle propagation cryptique au sein d'une population vaccinée. La vaccination doit être considérée comme l'une des composantes d'un programme complet de prévention et de contrôle et non comme un remède à un niveau de biosécurité faible face à des risques élevés. Cependant, lorsqu'elle est utilisée dans le cadre d'un programme de contrôle et de prévention global, il est possible d'obtenir des résultats positifs. Utilisée seule, la vaccination ne donnera pas les résultats escomptés. Dans le pire des cas, lorsque la vaccination n'est pas déployée de manière rigoureuse, elle peut entraîner une propagation importante de l'infection et de l'endémicité au sein d'une population. La vaccination ne doit pas générer de conséquences involontaires telles que des effets négatifs sur la production, le bien-être, des dépenses sans rentabilité et ne pas entraîner d'interdictions commerciales, d'où les exigences mentionnées dans le *Code terrestre* de l'OMSA.

La plupart des " échecs " des stratégies de vaccination résultent de problèmes liés au processus de vaccination lui-même, c'est-à-dire à l'administration inadéquate du vaccin aux volailles à risque, ce qui a entraîné une absence d'immunité de la population, tandis que de plus rares échecs ont été causés par une dérive antigénique des virus de terrain par rapport aux virus du vaccin. Il n'est actuellement pas possible de vacciner les oiseaux sauvages contre l'IAHP H5N1. En définitive, la meilleure méthode pour protéger les oiseaux sauvages est de contrôler et de réduire la charge infectieuse dans les populations domestiquées. À l'échelle mondiale, la vaccination constituera un outil précieux pour atteindre cet objectif, qui conduira à une réduction de la contamination de l'environnement et, à terme, à l'éradication du virus chez les volailles domestiques, en particulier dans les pays où les systèmes de plein air extensifs facilitent les contacts étroits avec les oiseaux sauvages.

VACCINS CONTRE L'INFLUENZA AVIAIRE

Swayne et Sims (19) ont proposé huit critères d'adéquation des vaccins : peu coûteux, utilisables chez plusieurs espèces aviaires, offrant une protection après une seule dose, pouvant être appliqués par des méthodes de masse peu coûteuses, permettant une identification facile des oiseaux infectés au sein de la population vaccinée, produisant une réponse humorale protectrice en présence d'anticorps maternels, pouvant être appliqués à l'âge d'un jour dans un couvoir ou *in ovo*, et étant antigéniquement proches du virus de terrain. Cependant, aucun vaccin ou technologie vaccinale actuelle ne répond à ces huit critères. L'utilisateur doit donc choisir le vaccin homologué qui répond le mieux à ses besoins.

Plus de 420 milliards de doses de vaccin contre l'influenza aviaire H5 ont été utilisées chez les volailles depuis 2002 sous forme de vaccins entiers inactivés émulsifiés dans l'huile (>90%) et de vaccins vivants vectorisés (<10%). Plus de 99 % des vaccins ont été utilisés dans les quatre Membres enzootiques de l'IAHP H5N1 : Chine (Rép. Populaire de) y compris Hong Kong (>90%), Égypte, Indonésie et Vietnam où les programmes de vaccination ont été menés à l'échelle nationale et de manière systématique pour toutes les volailles (19). Le Bangladesh et l'Iran figurent parmi les autres Membres ayant eu plus récemment recours à la vaccination contre le H5. Certains Membres ont utilisé le vaccin chez les volailles de manière ciblée, en fonction du risque, mais cela représentait moins de 1 % du vaccin utilisé.

Plusieurs Membres de la Région mènent actuellement des études sur la découverte de nouveaux vaccins et leur efficacité en vue de satisfaire aux exigences réglementaires et de mise en œuvre pour une utilisation urgente dans le cadre de programmes approuvés, ainsi que pour explorer la question de l'efficacité chez différentes espèces sensibles comme les canards et les oies. Les études portent sur divers types de vaccins, notamment les vaccins vectorisés (avec/sans antigène mosaïque) et les protéines recombinantes sous-unitaires, tout en envisageant la possibilité de recourir à l'avenir à la technologie de l'ARNm.

Vaccins inactivés

Les vaccins contre la grippe aviaire destinés aux volailles sont basés sur le gène de l'hémagglutinine (HA) et la protection est spécifique aux différents sérotypes. Il n'existe actuellement aucun vaccin universel, bien que de nombreux efforts de recherche soient consacrés à son développement, notamment en vue de son application à l'homme. La majorité des vaccins utilisés à ce jour sont basés sur l'inactivation du virus entier. Ils sont souvent administrés avec un système d'adjuvant huileux et injectés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Les vaccins viraux inactivés ont souvent une faible immunogénicité et nécessitent des doses de rappel et une formulation avec des adjuvants pour une immunité plus durable. Les réponses immunitaires induites par les vaccins inactivés consistent généralement en une immunité humorale dont la période d'apparition est lente et ne conviennent pas à une stratégie DIVA (*Differentiating Infected from Vaccinated Animals*) basée sur des réponses immunitaires différentielles (20). En outre, la protection est compromise par la présence d'anticorps préexistants d'origine maternelle chez les jeunes oiseaux. Il convient de souligner que l'administration d'un vaccin inactivé par injection intramusculaire est un processus laborieux et peu adapté aux élevages intensifs, et qu'il est souvent source d'inefficacité dans l'administration du vaccin. Néanmoins, ces vaccins sont relativement bon marché à produire, peuvent être appliqués à de multiples espèces hôtes et il est possible de les adapter aux virus de terrain, tandis que l'on dispose d'une vaste expérience en matière d'homologation. Ces vaccins étant fabriqués à partir de virus entiers, il n'y a pas de possibilité DIVA basée sur la réponse immunitaire.

Vaccins à vecteur

Les vaccins à vecteur sont de plus en plus utilisés et offrent plusieurs avantages par rapport aux vaccins inactivés classiques. Ils utilisent des virus vivants comme vecteurs (généralement l'herpesvirus des dindes ou le poxvirus des volailles) contenant un gène HA inséré (c'est-à-dire H5). Ils sont relativement bon marché à produire, faciles à normaliser et peuvent être rapidement adaptés à un virus de terrain changeant (en changeant l'insert), comme cela a été le cas pour l'IAHP H5 (14). Ces vaccins sont phénotypiquement stables, ne redeviennent pas virulents et sont rarement transmis horizontalement (9). De plus, ils peuvent être appliqués in-ovo au couvoir ou par injection sous-cutanée à un jour d'âge (1) et offrent une option DIVA par sérologie puisqu'un seul composant du virus est présent dans le vaccin. De nouvelles approches ont permis d'optimiser (par calcul) un antigène à large réactivité pour concevoir un insert HA H5 contre des virus H5 IAHP génétiquement diversifiés, avec des résultats prometteurs (3). L'antigène dit "mosaïque" ainsi obtenu a déjà été utilisé dans des produits homologués. Ces vaccins présentent toutefois des inconvénients : la population hôte doit être définie, car les vecteurs ont par définition une spécificité d'hôte et ne se répliquent pas dans toutes les espèces. Si le vecteur est naturellement présent dans une population à vacciner, l'immunité naturelle de la population au virus vecteur peut compromettre l'absorption du vaccin, tout comme les anticorps d'origine maternelle peuvent interférer. Les systèmes ou les régions contenant de multiples types de populations peuvent poser des problèmes en cas d'utilisation d'un vaccin à vecteur unique, étant donné la spécificité de l'hôte, à moins de recourir au ciblage des populations par des vaccins différenciées. Enfin, en raison d'une utilisation plus limitée, on dispose de moins d'expérience sur le terrain, et dans les pays où ces vaccins ont été utilisés, ils l'ont rarement été en conjonction avec un programme DIVA officiel.

Vaccins à sous-unités ou à base d'acides nucléiques

L'agent pathogène entier n'est pas essentiel pour conférer une protection complète contre la maladie et l'utilisation de protéines virales sélectionnées peut induire une immunité protectrice. Des vaccins Influenza recombinants basés sur des baculovirus exprimant une protéine recombinante ou des particules d'ARN d'alpha virus à réplication défectueuse exprimant la protéine HA (16) ou des vaccins ADN avec un gène HA inséré ont été utilisés, mais les connaissances en matière d'application sur le terrain sont très limitées. Bien que les vaccins à base de sous-unités protéiques recombinantes soient compatibles avec la méthode DIVA (20), ils présentent des inconvénients majeurs, notamment un rendement relativement faible et un processus de purification complexe qui peut entraîner des coûts de fabrication élevés. En tant que protéine recombinante, un vaccin à sous-unités possède une faible immunogénicité et nécessite un dosage élevé, des rappels fréquents, et des adjuvants pour renforcer la réponse protectrice (18). Les particules de type viral (VLP) sont des protéines structurales dont les caractéristiques morphologiques ressemblent aux structures des virus. En raison de la similarité de leur structure, les VLP ont été utilisées avec succès comme nouveaux vaccins contre plusieurs agents pathogènes viraux. Des études expérimentales ont montré que les VLP conféraient des niveaux élevés de protection contre la grippe aviaire chez les poulets (17). Néanmoins, le coût élevé de l'expression et de la purification, la nécessité d'une chaîne du froid et la stabilité dans les conditions de terrain limitent actuellement leur utilisation dans le cadre d'une application commerciale. La production de VLP dans des systèmes d'expression à base de plantes offre de possibles avantages en termes de sécurité accrue et d'évolutivité à faible coût.

En outre, les vaccins à ARNm, tels qu'ils sont appliqués pour le COVID-19, suscitent un vif intérêt et présentent un fort potentiel de production rapide à faible coût, avec une adaptabilité à un virus changeant et applicables à une stratégie DIVA. Ces vaccins introduisent dans l'oiseau vacciné un fragment synthétique à courte durée de vie de la séquence d'ARN d'un

virus IA. Ces fragments d'ARNm sont absorbés par les cellules dendritiques par phagocytose. Les cellules dendritiques utilisent leurs mécanismes internes pour lire l'ARNm et produire les antigènes viraux codés par l'ARNm. Les limites actuelles de certaines de ces innovations en matière d'administration de vaccins sont qu'elles n'ont pas fait leurs preuves dans un environnement complexe avec de multiples types de volailles, de sorte que l'administration et l'induction de réponses immunitaires protectrices peuvent être difficiles dans certains systèmes.

Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués contre l'IA développés à partir de souches de type sauvage ne sont pas recommandés pour les volailles par l'OMSA/FAO/EU en raison du risque potentiel de transformation de la souche atténuée en IAHP par réassortiment ou mutation.

MEILLEURES PRATIQUES EN MATIERE DE VACCINATION CONTRE L'IAHP

Toute stratégie à long terme de vaccination préventive bénéficierait d'un processus formel de suivi des résultats dans les populations vaccinées, des résultats des systèmes de surveillance et de l'évaluation des changements potentiels du virus nécessitant une mise à jour du vaccin. L'expérience la plus complète à ce jour est le système utilisé en Chine depuis une vingtaine d'années, qui prévoit un examen fréquent de l'immunité des troupeaux et des populations dans le contexte de la circulation simultanée de plusieurs virus (7). En outre, l'émergence de nouvelles souches ou la réémergence de souches antérieures est étroitement surveillée par des systèmes de surveillance passive (populations vaccinées et non vaccinées). Ce programme a conduit à 14 mises à jour du vaccin utilisé obligatoirement chez les volailles commerciales en Chine (8). En outre, en raison de la diversité des virus circulant en parallèle, plusieurs souches ont été incorporées dans les vaccins récents afin d'obtenir un effet protecteur plus large.

Le système en Chine et dans presque tous les autres Membres qui vaccinent actuellement ne consiste pas à appliquer les principes DIVA, même si la configuration du vaccin se prête à un tel système. Ces exigences doivent être étroitement liées à la stratégie de vaccination et à la possibilité de liberté de mouvement pour les oiseaux ou les produits, notamment au-delà des frontières internationales. Jusqu'à présent, la plupart des vaccins étaient de type inactivé, mais en raison des inconvénients de l'utilisation des stratégies DIVA et de l'impossibilité de mettre à jour facilement ces vaccins sans engendrer de coûts importants, on se dirige de plus en plus vers l'utilisation de vaccins vivants vectorisés (ou ARNm) ; en effet, les recherches menées actuellement en Europe évaluent de près l'utilité de ces vaccins dans la région.

BUTS ET OBJECTIFS STRATÉGIQUES POUR L'UTILISATION DE LA VACCINATION

Le *Code terrestre* (21) définit expressément une approche stratégique pour une utilisation sûre et efficace de la vaccination dans le cadre d'un programme de contrôle et d'atténuation de la menace de l'IAHP. La vaccination doit être utilisée dans le cadre d'une stratégie intégrée avec d'autres outils de confinement, de gestion des foyers et d'atténuation des maladies recommandés dans le *Code terrestre* et le *Manuel terrestre* (Codes).

Il convient de noter que le *Code terrestre* stipule que "le recours à la vaccination contre l'influenza aviaire peut être recommandé dans des conditions spécifiques. Tous les vaccins employés doivent être conformes aux normes décrites dans le *Manuel terrestre*. La vaccination n'affectera pas le statut au regard de l'influenza aviaire de haute pathogénicité d'un pays ou d'une zone indemne si une surveillance étaye l'absence de l'infection [...]. La vaccination peut être utilisée comme un outil de contrôle efficace en complément des mesures d'abattage sanitaire lorsqu'elles ne sont pas suffisantes à elles seules. L'Autorité vétérinaire doit décider s'il convient ou non de vacciner, en se basant sur la situation sanitaire en matière d'influenza aviaire, ainsi que sur la capacité des Services vétérinaires à mettre en œuvre la stratégie de vaccination". Le *Code terrestre* poursuit en énonçant quelles sont les exigences à respecter en matière de surveillance des populations vaccinées et les preuves à fournir de l'efficacité du programme de vaccination.

Possibilités de mise en œuvre dans la Région

Tout programme de vaccination doit prendre en compte les avantages, les coûts, les risques et les défis potentiels. Dans le contexte de la Région, il est possible d'élaborer un cadre permettant une vaccination sûre sans risque de transmission de maladies et comprenant des approches de surveillance pertinentes afin de rassurer les parties prenantes, notamment les partenaires commerciaux ou les pays voisins.

A l'échelle de la Région, il est possible de développer des approches harmonisées, de partager les meilleures pratiques et d'utiliser des données scientifiques de grande qualité. Ces principes peuvent être appliqués à des problématiques telles que : la définition des caractéristiques de performance pour des vaccins de haute qualité ; les outils et systèmes pour une DIVA efficace ; le développement d'approches solides pour l'évaluation du rapport coût-bénéfice ; un cadre formel pour l'évaluation des mises à jour des vaccins afin de répondre à l'évolution des virus ; les avantages potentiels de l'établissement d'une banque de vaccins, et les options pour un approvisionnement rapide en vaccins adaptés aux souches en circulation. Les questions plus larges porteraient sur l'élaboration des garanties nécessaires à la sécurité des échanges commerciaux, conformément aux principes énoncés dans les Codes. Dans l'idéal, un système devrait permettre de détecter, d'identifier et de caractériser rapidement les virus détectés dans les populations vaccinées, et de fournir des données utiles à la santé publique et vétérinaire. Certains Membres de la Région disposent déjà de cadres établis, tandis que d'autres travaillent à l'élaboration d'une base juridique permettant de recourir à la vaccination. Ces approches pourraient englober la vaccination préventive et d'urgence, appliquée sur la base d'une évaluation locale des risques. Elles peuvent être étayées par un cadre réglementaire permettant l'utilisation de solutions vaccinales à des fins de prévention ou de contrôle et pourraient inclure l'octroi de licences utilisant par exemple de nouvelles approches scientifiques, évaluant l'aptitude des vaccins à protéger contre un groupe changeant de virus.

Vaccination ciblée ou tous secteurs (cadre d'application) et approche

Les épidémies survenues dans la Région au cours des dix dernières années ont touché de multiples secteurs et populations ; en outre, les pratiques d'élevage utilisées pour certaines populations contribuent à accroître le risque de transmission du virus lorsque ces systèmes de production sont étroitement liés et que la biosécurité n'est pas optimale. Le risque d'incursion dans des systèmes de production à haut risque est encore plus élevé sous les latitudes plus septentrionales, où l'on trouve en automne et en hiver d'importantes populations d'oiseaux aquatiques migrateurs, qui introduisent le virus dans un pays ou une population de pays membre. La propagation secondaire constitue un risque élevé dans les zones avicoles densément peuplées (DPPA), notamment avec des espèces très sensibles comme les canards et les dindes. Par conséquent, le profil de risque et les caractéristiques démographiques de la population avicole d'un pays membre doivent déterminer et conditionner l'ampleur et l'application de tout programme de vaccination si celui-ci doit être ciblé. En effet, le *Code terrestre* stipule en matière de vaccination que "la population cible peut être la totalité de la population sensible ou bien une sous-population pertinente au plan épidémiologique, suivant les probabilités d'exposition, les conséquences de la maladie, le rôle des différentes sous-populations dans l'épidémiologie de l'infection et les ressources disponibles" (21).

L'idéal serait d'élaborer un cadre général susceptible d'être adapté et appliqué aux besoins de chaque pays. Il peut s'avérer plus difficile de contrôler une infection telle que l'IAHP par une vaccination d'urgence, à moins qu'elle ne soit utilisée pour atténuer un événement à propagation rapide en vaccinant les oiseaux dans les zones tampons (probablement la DPPA) ou pour préserver des espèces ou des populations rares. Cette stratégie n'a pas été appliquée, de sorte que l'expérience de son utilité dans la lutte contre l'IAHP est limitée, la vaccination préventive constituant la méthode privilégiée, tandis que la maladie peut demeurer endémique dans les pays où la vaccination a été utilisée. La création d'un tel cadre général pourrait être facilitée par la modélisation et le calcul des ressources nécessaires à la mise en œuvre de la vaccination par rapport aux ressources nécessaires à la lutte contre les épidémies par des mesures de contrôle classiques, obtenues par une bonne compréhension des différents éléments de la chaîne de valeur des secteurs avicoles.

Il est possible d'obtenir de meilleurs résultats lorsque les programmes de vaccination sont appliqués conjointement avec d'autres outils de gestion des foyers de maladie et d'atténuation des menaces. Il s'agit notamment d'appliquer des niveaux élevés de biosécurité, de prendre des mesures efficaces et rapides pour éradiquer les troupeaux infectés par la vaccination, d'imposer des zones de quarantaine, de procéder à une enquête rapide de traçabilité pour établir la source et le risque de propagation, de contrôler rigoureusement les mouvements d'oiseaux par le biais d'autorisations, de tests préalables aux mouvements et de continuer à évaluer l'utilité du programme de vaccination.

SURVEILLANCE ET SUIVI POST-VACCINATION

Le *Code terrestre* donne des indications sur les attentes en matière de surveillance des oiseaux vaccinés, afin de démontrer l'absence d'IAHP et de recueillir des preuves de l'efficacité du programme de vaccination. Si les vaccins correspondent bien, sur le plan antigénique, à la souche de terrain, ils préviendront la maladie, réduiront considérablement l'excrétion virale (niveau et durée) et limiteront la transmission aux oiseaux naïfs. Si les vaccins sont mal appariés aux souches de terrain, ils réduiront les signes de la maladie et pourront partiellement réduire l'excrétion, mais ils n'arrêteront pas la transmission entre les oiseaux d'un troupeau. Il est donc impératif, dans ces circonstances, d'avoir un bon appariement des vaccins, et donc d'appliquer des programmes de surveillance active dans les troupeaux vaccinés en utilisant les principes DIVA (15).

Si l'on ne détecte pas la persistance de virus de type sauvage dans une population vaccinée avec des vaccins mal appariés, cela peut induire la sélection de variants d'échappement au vaccin qui, s'ils ont une capacité de réplication élevée, pourraient se propager et émerger dans les populations vaccinées, influençant ainsi l'évolution et la diversité du virus. Il est donc souhaitable de s'assurer que tout vaccin enregistré répond aux normes prescrites en matière d'induction immunitaire et de réponses de protection croisée contre les virus cibles. En outre, les virus détectés dans les populations vaccinées doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse et rapide afin de déterminer a) toute corrélation virale compatible avec un échappement (plutôt qu'avec une immunité vaccinale inadéquate) et b) dans le contexte de risque zoonotique, afin de s'assurer qu'il n'y a pas de changement du profil de risque dû à des mutations génétiques dans les variants d'échappement.

Il convient de mettre en œuvre une surveillance passive renforcée dans les troupeaux vaccinés, notamment en procédant à des examens cliniques, en vérifiant les données pour déterminer les antécédents cliniques et en surveillant la mortalité de base. Des études récentes plaident en faveur d'une alerte précoce en cas d'infection par l'IAHP H5 grâce à un système d'examen systématique des taux de mortalité "normaux" (13).

HPAI : Approches de la différenciation des animaux infectés et des animaux vaccinés (DIVA) - IAHP

Une stratégie permettant l'utilisation de DIVA a été présentée comme une solution possible à l'éradication éventuelle de l'IAHP et de l'IAFP H5/H7 évitant d'entraîner l'abattage massif d'oiseaux et les dommages économiques qui en découlent, notamment dans les pays en développement (11). Cette stratégie présente les avantages de la vaccination (moins de virus dans l'environnement), mais la capacité d'identifier les troupeaux infectés permettrait de mettre en œuvre des mesures de contrôle supplémentaires, notamment l'abattage des troupeaux infectés. Les stratégies DIVA utilisent l'un des deux grands schémas de détection au sein de la population vaccinée : 1) la détection du virus de l'influenza A ("DIVA virale"), ou 2) la détection d'anticorps contre l'infection par le virus de l'influenza A sauvage ("DIVA sérologique"). Au niveau du troupeau, une méthode simple consiste à surveiller régulièrement les oiseaux sentinelles laissés non vaccinés dans chaque troupeau vacciné, mais cette approche présente certains problèmes de gestion, notamment en ce qui concerne l'identification des sentinelles dans les grands troupeaux, et a été en grande partie abandonnée. A titre de méthode alternative, le test d'exposition au virus sauvage peut être effectué sur les oiseaux vaccinés, soit par la détection du virus sauvage, soit par la détection d'anticorps contre le virus. Pour détecter le virus sauvage dans les troupeaux vaccinés, des écouvillons oropharyngés ou cloacaux provenant a) de la mortalité quotidienne de référence ou d'oiseaux malades b) d'un échantillon statistique aléatoire d'un troupeau dans des limites prescrites (c'est-à-dire une certitude à 95 % de détecter une prévalence de 5 %) peuvent être testés, individuellement ou en groupe, par des méthodes moléculaires, telles que la RT-PCR en temps réel ou l'ELISA de capture d'antigène (22). Ces tests doivent être effectués à une fréquence définie.

Pour utiliser les schémas sérologiques DIVA, il convient d'utiliser des systèmes de vaccination permettant de détecter une exposition au virus sauvage au sein des populations vaccinées. Plusieurs systèmes ont été utilisés. Premièrement, l'utilisation d'un vaccin contenant un virus du même sous-type d'hémagglutinine mais d'une neuraminidase (N) différente de celle du virus sauvage. Les anticorps dirigés contre la N du virus sauvage agissent comme des marqueurs naturels de l'infection (5). Ce système pose des problèmes pour l'IAHP H5 car, ces dernières années, les virus sauvages étaient porteurs de plusieurs types de N différents. Une deuxième option sérologique DIVA améliorée est l'utilisation de vaccins qui ne contiennent que l'antigène HA, par exemple des vaccins recombinants répliatifs (basés sur un vecteur) ou non répliatifs, ce qui permet des tests de laboratoire validés (c'est-à-dire des ELISA) qui détectent des anticorps contre des protéines centrales conservées parmi les virus IA, indiquant une infection chez les oiseaux vaccinés. Enfin, pour les vaccins inactivés, un test qui détecte les anticorps dirigés contre les composants viraux produits uniquement pendant l'infection active (2), mais ces systèmes doivent encore être validés sur le terrain.

Si les systèmes DIVA sont utilisés (au moment de la rédaction du présent document, ce sont les plus simples à déployer, et leur qualité est démontrée), ils ont pour limite de ne fournir que des informations sur le statut le jour de l'échantillonnage, tandis que le DIVA sérologique fournit des informations sur l'exposition ancienne, mais conduirait probablement, en cas de résultats positifs, à des investigations supplémentaires pour exclure la présence d'une infection active via une recherche d'antigène viral ou de matériel génétique. Les programmes de l'UE proposent des tests (avec certaines réserves) au moins tous les 30 jours pour la vaccination préventive et 14 jours pour la vaccination d'urgence, quel que soit le système utilisé (10).

ÉTABLIR DES EXIGENCES ET UN CADRE POUR L'UTILISATION HARMONISÉE DE LA VACCINATION CONTRE L'IAHP DANS LA REGION EUROPE

Les éléments clés pour les décideurs qui envisagent de mettre en place un programme de vaccination doivent comporter des objectifs clairement définis et préciser le but dans lequel la vaccination sera utilisée dans le cadre d'un programme de contrôle plus large. Ces éléments seront les suivants :

- Périmètre du programme (ciblé/non ciblé ; option préventive ou d'urgence avec stratégie de sortie associée pour cette dernière ; espèces à vacciner ; localisées ou toutes) et intégration dans la stratégie globale de contrôle des maladies et d'atténuation des menaces
- La durée du programme devrait idéalement être définie, même si elle n'est pas limitée dans le temps, ou liée à une évaluation continue du risque pour la "région"
- Type de vaccin
- Exigences en matière de surveillance, y compris l'approche DIVA
- Mesures de protection des mouvements des oiseaux et de leurs produits
- Impacts sur les échanges commerciaux (le cas échéant)
- Système d'examen continu de la mise en œuvre et de l'efficacité du programme, y compris l'analyse du rapport coût-bénéfice
- Système d'évaluation continue de l'efficacité des vaccins et nécessité de procéder à des mises à jour
- Financement du programme et cadre juridique (de l'autorisation de mise sur le marché des vaccins à la formation adéquate à la vaccination)
- Gestion des possibles impacts sur la santé publique et la perception sociale
- La vaccination doit être intégrée dans les plans d'urgence, même si elle n'est pas adoptée

INFORMATIONS MONDIALES ET APPARIEMENT DES SOUCHES VACCINALES

Les virus H5 HPAI circulent dans le monde depuis plus de 25 ans et se sont donc diversifiés dans des niches et des populations distinctes dans de nombreuses régions. Cela a entraîné une évolution génétique importante qui a donné naissance à de multiples sous-familles du virus. L'immunité protectrice croisée entre les sous-familles de virus H5 est moins bien définie et peut être difficile à obtenir avec certains vaccins. Il convient donc d'examiner attentivement les virus à risque d'incursion et de sélectionner des vaccins qui pourraient offrir des réponses protectrices plus larges. Il est difficile de savoir si l'émergence de variants antigéniques est liée à l'utilisation des vaccins mal conçus ou à une mauvaise utilisation des vaccins, mais l'émergence de ces résistances a nécessité la modification des souches vaccinales pour qu'elles soient antigéniquement appariées aux souches sauvages en circulation (6). Tous les foyers apparus depuis 2016 dans la Région ont été causés par un seul groupe ou sous-famille génétique, mais d'autres groupes circulent dans le monde et leur capacité à se propager aux oiseaux de la Région et au-delà est fortement possible. Il est donc impératif que les réseaux internationaux de laboratoires continuent de surveiller les menaces émergentes, de suivre l'évolution des virus et de développer formellement des systèmes permettant de recommander des mises à jour des souches vaccinales afin de garantir une bonne efficacité. Les virus obtenus à partir d'épidémies doivent être évalués en termes de variation génétique et antigénique dans le cadre d'un programme permanent d'évaluation de l'efficacité des vaccins sur le terrain. Ces systèmes sont déjà en place pour la santé humaine et les réseaux mondiaux sur la grippe animale tels que OFFLU (réseau de l'OMS et de la FAO sur les influenza animales) suivent les changements dans le virus et leur pertinence pour les vaccins actuellement déployés afin de prédire l'effet protecteur au niveau de la population. Les vaccins qui ne confèrent pas de protection doivent être abandonnés et remplacés par des vaccins contenant soit des souches vaccinales inactivées actualisées, soit des inserts HA dans d'autres plateformes vaccinales. En outre, de nombreux outils in vitro récemment validés sont disponibles pour prédire l'appariement des souches (12), ce qui réduit par conséquent le besoin de mener des

études coûteuses et longues pour évaluer l'efficacité in-vivo de chaque mise à jour ; cependant, il faudrait toujours tenir compte des facteurs spécifiques à l'espèce.

Dans certaines situations, il peut s'avérer nécessaire de disposer de plusieurs souches vaccinales ou d'un antigène « mosaïque » pour couvrir tous les virus représentant une menace pour un pays. Seuls les vaccins performants et de première qualité doivent être homologués pour être utilisés dans les programmes de contrôle (22). L'administration correcte de vaccins performants et de première qualité est essentielle pour induire une immunité protectrice chez les populations de volailles.

CONTEXTE DES PARTIES PRENANTES POUR LA VACCINATION

Le passage éventuel à la vaccination contre l'IAHP dans toute la région constitue un changement majeur dans l'atténuation de la menace et la lutte contre la maladie et nécessitera une collaboration et un engagement efficaces des parties prenantes. Les programmes relèveront de la compétence de l'*Autorité vétérinaire*, mais ils ne pourront réussir que dans le cadre d'un partenariat solide avec d'autres acteurs, notamment l'industrie (organes de gouvernance, vétérinaires privés et entreprises/producteurs), afin de garantir qu'ils s'engagent et respectent les règles, ainsi que la communication avec les distributeurs/détaillants de produits avicoles et le grand public, afin d'éviter le rejet par les consommateurs. Les autorités de réglementation des produits vaccinaux et les fabricants devront s'adapter à un nouveau paysage (avec des opportunités commerciales !) pour l'autorisation de mise sur le marché, avec un cadre pour la révision des produits tenant compte de la nécessité de vaccins différents ou actualisés. Les infrastructures vétérinaires (officielles ou privées) devront assurer l'administration et la mise en œuvre des programmes de surveillance. Les laboratoires vétérinaires (officiels et privés) devront assurer les services et le soutien de base, y compris la capacité analytique nécessaire. Les laboratoires de référence de l'OMSA devront superviser l'harmonisation des tests et mener des activités scientifiques de qualité afin de présenter des preuves aux décideurs.

PRINCIPALES CONCLUSIONS

- Augmentation substantielle du risque pour la région de vagues annuelles d'IAHP entraînant de grandes épidémies
- La propagation est initialement introduite et transmise par les oiseaux migrateurs. Les virus continuent d'évoluer au sein de ces populations et représentent un défi pour l'identification de vaccins protecteurs
- Plusieurs nouveaux vaccins utilisant des approches différentes sont actuellement en cours de développement, dont certains sont testés pour leur efficacité avec comme objectif une utilisation urgente dans le cadre de programmes de vaccination nouvellement élaborés
- Les souches vaccinales et les systèmes de livraison nécessitent d'être choisis de façon minutieuse, afin de garantir une efficacité contre le large éventail de virus menaçant la région
- DIVA constitue un élément clé dans tout programme de vaccination
- La surveillance de la détection des troupeaux vaccinés infectés est une composante majeure de tout programme et, en fonction du vaccin et des méthodes choisis, il existe différentes options
- Il est nécessaire de surveiller les virus provenant de troupeaux vaccinés et leurs caractéristiques quant à une éventuelle réduction de l'efficacité du vaccin et à une évolution ultérieure (y compris les risques pour la santé publique)
- Examen de l'efficacité de la vaccination, du rapport coût-bénéfice, des processus d'homologation des vaccins en tant que processus continu
- Le soutien de multiples parties prenantes sous le contrôle de l'Autorité vétérinaire est nécessaire. Tout programme de vaccination doit être conforme aux normes internationales définies dans le *Code terrestre* et le *Manuel terrestre*.

RÉFÉRENCES

1. Abd El-Hamid H., Ellakany H., Elbestawy A., Setta A. (2018) The Combined Use of rHVT-H5 and rHVT-F Vector Vaccines in the Hatchery Enhances Immunity against Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 and Velogenic Newcastle Disease Viral Infections in Commercial Chickens. *Poult. Sci. J.*; **6:165**–171.
2. Avellaneda G., Mundt E., Lee C.W., Jadhao S. & Suarez D.L. (2010). Differentiation of infected and Vaccinated animals (DIVA) using the NS1 protein of avian influenza virus. *Avian Dis.*,54 (Suppl. 1), 278–286. doi: 10.1637/8644- 020409-Reg.1.
3. Bertran, K., Kassa, A., Criado, M. F., Nuñez, I. A., Lee, D. H., Killmaster, L., Sá e Silva, M., Ross, T. M., Mebatsion, T., Pritchard, N. and Swayne, D. E. (2021). Efficacy of recombinant Marek's disease virus vectored vaccines with computationally optimized broadly reactive antigen (COBRA) hemagglutinin insert against genetically diverse H5 high pathogenicity avian influenza viruses. *Vaccine* 39 (14), 1933-1942 DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.02.075
4. Bouma A, Claassen I, Natih K, Klinkenberg D, Donnelly CA, Koch G, et al. (2009) Estimation of Transmission Parameters of H5N1 Avian Influenza Virus in Chicken. *PLoS Pathog* 5(1): e1000281.
5. Capua I., Terrigino C., Cattoli G., Mutinelli F. & Rodriguez J.F. (2003). Development of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy using a vaccine containing a heterologous neuraminidase for the control of avian influenza. *Avian Pathol.*, 32, 47–55. doi:10.1080/0307945021000070714
6. Cattoli G., Fusaro A., Monne I., Coven F., Joannis T., El-Hamid H.S., Hussein A.A., Cornelius C., Amarin N.M., Mancin M., Holmes E.C. & Capua I. (2011). Evidence for differing evolutionary dynamics of A/H5N1 viruses among countries applying or not applying avian influenza vaccination in poultry. *Vaccine*, 29, 9368–9375. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.127
7. Chen H. & Bu Z. (2009). Development and application of avian influenza vaccines in China. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 333, 153–162. doi: 10.1007/978-3-540-92165-3_7
8. Cui P, Shi J, Wang C, Zhang Y, Xing X, Kong H, Yan C, Zeng X, Liu L, Tian G, Li C, Deng G, Chen H. (2022) Global dissemination of H5N1 influenza viruses bearing the clade 2.3.4.4b HA gene and biologic analysis of the ones detected in China. *Emerg Microbes Infect.* Dec;11(1):1693-1704. doi: 10.1080/22221751.2022.2088407. PMID: 35699072; PMCID: PMC9246030.
9. Esaki M., Noland L., Eddins T., Godoy A., Saeki S., Saitoh S., Yasuda A., Dorsey K.M. Safety and efficacy of a turkey herpesvirus vector laryngotracheitis vaccine for chickens. *Avian Dis.* 2013; **57:192**–198. doi: 10.1637/10383-092412-Reg.1.
10. [EU \(2022\)](#)
11. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2004). FAO, OIE & WHO Technical consultation on the Control of Avian Influenza. Animal health special report. FAO, Rome, Italy
12. Fouchier R.A.M. & Smith D.J. (2010). Use of antigenic cartography in vaccine seed strain selection. *Avian Dis.*, 54, 220–223.
13. Gobbo, F.; Zanardello, C. Bottinelli, M.; Budai, J.; Bruno, F.; De Nardi, R.; Patregnani, T.; Catania, S.; Terregino, C. (2022) Silent Infection of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1) Clade 2.3.4.4b in a Commercial Chicken Broiler Flock in Italy. *Viruses*, 14, 1600. <https://doi.org/10.3390/v14081600>
14. Hein R., Koopman R., Garcia M., Armour N., Dunn J.R., Barbosa T., Martinez A. (2021) Review of Poultry Recombinant Vector Vaccines. *Avian Dis.*; **65:438**–452. doi: 10.1637/0005-2086-65.3.438.
15. Lewis NS, Banyard AC, Essen S, Whittard E, Coggon A, Hansen R, Reid S, Brown IH. (2021) Antigenic evolution of contemporary clade 2.3.4.4 HPAI H5 influenza A viruses and impact on vaccine use for mitigation and control. *Vaccine* 39(29):3794-3798. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.060

16. Mogler M.A., Kamrud K.I. (2015) RNA-based viral vectors. *Expert Rev. Vaccines*; 14:283–312. doi: 10.1586/14760584.2015.979798.
17. Ninyio, N. N., Ho, K. L., Omar, A. R., Tan, W. S., Iqbal, M. and Mariatulqabtiah, A. R. (2020). Virus-like particle vaccines: A prospective panacea against an avian influenza panzootic. *Vaccines* 8 (4), 1-24 DOI: 10.3390/vaccines8040694
18. Ravikumar R, Chan J, Prabakaran M. Vaccines against Major Poultry Viral Diseases: Strategies to Improve the Breadth and Protective Efficacy. *Viruses*. 2022 May 31;14(6):1195. doi: 10.3390/v14061195. PMID: 35746665; PMCID: PMC9230070.
19. Swayne D.E. & Sims L. (2020). Avian influenza. In: *Veterinary Vaccines: Principles and Applications*, Metwally S, El Idrissi M., Viljoen G., eds. Wiley, Chichester, United Kingdom, 229–251.
20. Tumpey T.M., Alvarez R., Swayne D.E., Suarez D.L. Diagnostic approach for differentiating infected from vaccinated poultry on the basis of antibodies to NS1, the non-structural protein of influenza A virus. *J. Clin. Microbiol.* 2005; **43:676–683**. doi: 10.1128/JCM.43.2.676-683.2005.
21. Organisation mondiale de la santé animale (OMSA). *Code sanitaire pour les animaux terrestres* (2022) [Accès en ligne au code terrestre - OMSA - Organisation mondiale de la santé animale \(woah.org\)](https://www.woah.org/fr/publications/Code-sanitaire-pour-les-animaux-terrestres-2022)
22. Organisation mondiale de la santé animale (OMSA) *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* (2021) [Avian influenza \(woah.org\) \(disponible uniquement en anglais\)](https://www.woah.org/fr/publications/Manuel-des-tests-de-diagnostic-et-des-vaccins-pour-les-animaux-terrestres-2021)