

Les souches très virulentes du virus de la bursite infectieuse aviaire: Revue bibliographique et situation épidémiologique

C. DRISSI TOUZANI¹, S. FELLAHI¹, O. FASSI FIGHRI¹, N. TLIGUI¹, M. EL HOUADFI¹

(Reçu le 24/04/2020; Accepté le 06/05/2020)

Résumé

Cette revue se focalise sur le virus très virulent de la bursite infectieuse aviaire (vvIBDV). Ce virus est présent dans le monde entier, causant des pertes économiques considérables représentant une menace pour l'industrie de la volaille. L'émergence des formes aiguës de la maladie a radicalement changé l'épidémiologie de l'IBD. Bien que leur origine soit encore à l'étude, les vvIBDV se sont répandus dans le monde entier de manière explosive mais conservée. Cela pose la question de l'origine des vvIBDV, de la possibilité d'existence de réservoirs et de l'émergence possible de nouvelles lignées distinctes dans l'avenir. Il est devenu évident que les acides aminés dans la région hyper-variable de la protéine virale VP2 constitue une base moléculaire de la variation antigénique, mais aucune mutation qui détermine la pathogénicité n'a été identifiée. Ces marqueurs moléculaires des souches vvIBDV doivent être considérés davantage comme une évolution commune plutôt que marqueurs de virulence. Le seul critère valable pour la classification des souches d'IBDV en tant que «pathotype» doit faire référence à leur virulence clinique. Cet article présente une synthèse des caractéristiques moléculaires, phylogénétiques, épidémiologiques, antigéniques et pathotypiques des souches très virulentes du virus de la bursite infectieuse aviaire.

Mots clés: Revue bibliographique, vvIBDV, moléculaire, épidémiologie, phylogénie, pathotype

Highly virulent strains of the avian infectious bursal disease virus: Literature review and epidemiological situation

Abstract

This review focuses on the very virulent viral avian infectious bursal disease virus (vvIBDV). This virus was first described in the United States about 30 years ago, it quickly spread around the world, causing considerable economic losses; after three decades, it still poses a threat to the poultry industry. The emergence of acute forms of the disease has radically changed the epidemiology of IBD. Although their origin is still under study, vvIBDV has spread throughout the world in an explosive but conservative manner. This raises the question of the origin of vvIBDV, the possibility of existence of reservoirs and the possible emergence of new distinct lineages in the future. It has become clear that the amino acids in the hyper-variable region of the VP2 viral protein constitute a molecular basis for antigenic variation, but no mutation that determines pathogenicity has been identified. These molecular markers of the vvIBDV strains should be considered more as a common evolution than as markers of virulence. This article presents a synthesis of the molecular, phylogenetic, epidemiological, antigenic and pathotypic characteristics of the very virulent strains of IBDV.

Keywords: Review, vvIBDV, molecular, phylogeny, epidemiology, pathotypes

INTRODUCTION

Le premier diagnostic du virus aigu de la bursite infectieuse aviaire (vvIBDV) était en 1989 (Stuart, 1989). Jusqu'à 1986, les souches du virus de la bursite infectieuse aviaire (IBDV) étaient peu virulentes, entraînant une mortalité inférieure à 2% et de manière satisfaisante contrôlée par la vaccination. Mais en 1987, des échecs de vaccination ont été décrits dans différentes parties du monde. Aux États-Unis, il a été démontré que les nouveaux isolats avaient été affectés par une dérive antigénique contre laquelle les vaccins classiques ne protégeaient pas de manière satisfaisante (Jackwood et Saif, 1987; Snyder *et al.*, 1992). Par ailleurs, en Europe, les premiers cas d'infection aiguë par l'IBDV ont été décrits en 1989 (Chettle *et al.*, 1989; Van den Berg *et al.*, 1991). Certaines de ces premières épidémies aiguës se sont produites chez des poulets de chair, à la fin de la période d'élevage, dans des fermes où toutes les règles d'hygiène et les mesures de prophylaxie ont été prises. Bien qu'aucune dérive antigénique n'ait été détectée, des souches de virulence accrue ont été identifiées (Berg, 2000). Cette situation a nécessité autres études comparatives plus approfondies. En effet, l'absence de marqueurs connus pour caractériser facilement des souches virales très pathogènes était un sérieux obstacle, qui a empêché la détection précoce des

vvIBDV et l'application des mesures prophylactiques dès leur apparition.

Toutefois, cette apparition soudaine d'une forme hyper-virulente vvIBDV a créé le besoin pour une meilleure caractérisation moléculaire et virologique des souches circulantes à l'époque et qu'à l'avenir, la vaccination pourrait être adaptée plus rapidement à la nouvelle situation épidémiologique. Depuis ce temps, plusieurs souches vvIBDV ont été signalées dans de nombreuses régions du monde (Berg, 2000; Dey *et al.*, 2019). L'épidémiologie moléculaire a indiqué que les souches vvIBDV ont provenu d'un ancêtre commun (Berg, 2000; Etteradossi *et al.*, 1997; Hon *et al.*, 2006; Michel *et al.*, 2019; Rudd *et al.*, 2002). Ainsi, chaque modification de la constitution génétique des protéines structurales et régulatrices et/ou les séquences des souches vvIBDV pourraient influencer le cycle viral, la spécificité à l'hôte et la virulence de la souche (Michel *et al.*, 2019). Par ailleurs, l'amélioration continue de contrôler la maladie ne sera réalisée que par une bonne compréhension de la structure virale, des marqueurs moléculaires et des mécanismes de la pathogenèse. Ainsi, le présent article résume l'organisation structurelle et génomique, la distribution épidémiologique et l'évolution des souches très virulentes du virus de la bursite infectieuse aviaire.

¹ Département de Pathologie et Santé Publique Vétérinaire, Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II, Rabat, Maroc

Structure du virus

L'IBDV est un petit virus non enveloppé, appartenant à la famille des Birnaviridae, qui se caractérise par un génome d'ARN double brin (dsRNA) bisegmenté (Kibenge *et al.*, 1988). Le virion a une seule capsidie d'un diamètre de 60 à 70 nm, avec une symétrie icosaédrique composée de 32 capsomères (Figure 1a). Plusieurs structures et séquences sont essentielles pour la viabilité de l'IBDV, tandis que d'autres sont spécifiques à certaines souches, y compris les sérotypes et les pathotypes. Chaque modification de la constitution génétique de ces protéines structurales et régulatrices et/ou les séquences pourraient influencer le cycle viral, la spécificité à l'hôte et la virulence de la souche.

Morphogénèse

La surface externe du virion est composée de sous-unités trimériques formées par la protéine VP2, ainsi que l'intérieur de la capsidie est constituée de sous-unités trimériques formées par la protéine VP3 (Lombardo *et al.*, 1999). Le C-terminal de la VP3 est chargé positivement et pourrait interagir avec le génome dsRNA (Böttcher *et al.*, 1997). L'expression de la VP2a seul (sans la VP2b), conduit à la formation des structures tubulaires (Figure 1b). Par ailleurs, seule l'expression de la polyprotéine donne la formation des particules virales (VLP) avec une taille et une forme très similaires à ceux des particules d'IBDV authentiques (Figure 1c, d). De plus, le traitement final de VP2a en VP2b ne se produit pas dans les VLP qui restent dans la cellule du cytoplasme, mais seulement dans les particules d'IBDV. Cela renforce l'hypothèse que le traitement final de la VP2 pourrait être associé aux dernières étapes du cycle viral (processus de maturation ou de libération) (Kibenge *et al.*, 1999; Berg, 2000).

Protéines virales

La glycoprotéine VP1 qui correspond à l'ARN polymérase dépendante de l'ARN du virus, est présente en petites quantités dans le virion, à la fois sous forme de polypeptide libre et lié à la protéine du génome (Müller et Nitschke, 1987; Kibenge *et al.*, 1999). Cette protéine joue un rôle clé dans l'encapsidation des particules virales (Lombardo *et al.*, 1999).

La protéine VP2 a longtemps été identifiée comme l'hôte protégeant l'antigène car il contient la région antigénique responsable de l'induction d'anticorps neutralisants et la spécificité de sérotype (Fahey *et al.*, 1989). En outre, la VP3 est un antigène spécifique à un groupe qui est reconnu par des anticorps non neutralisants, dont certains représentent des réactions croisées avec les sérotypes 1 et 2 (Oppling *et al.*, 1991; Berg, 2000). En revanche, l'inoculation de la VP3 dérivée de baculovirus seule n'a pas réussi à induire des anticorps neutralisants (Pitcovski *et al.*, 1999). Par ailleurs, Böttcher et ses collaborateurs (Böttcher *et al.*, 1997) ont suggéré que la VP3 agit en tant qu'intermédiaire, interagissant avec la VP2 et la VP1, ainsi que la formation des complexes VP1-VP3 est susceptible d'être une étape importante dans la morphogénèse des particules virales d'IBDV (Gielkens *et al.*, 2000; Lombardo *et al.*, 1999).

La protéine VP4 est un quatrième polypeptide mineur et non structural. Elle est impliquée dans le traitement de la polyprotéine en tant que protéase codant pour VP2a, VP3 et VP4 elle-même (Azad *et al.*, 1987). Bien que VP4 ait peu d'homologie avec aucune autre protéase connue, une activité protéolytique spécifique a été démontré (Kibenge *et al.*, 1999; Berg, 2000). Les acides aminés responsables pour cette activité protéolytique ont été caractérisés comme une dyade catalytique à la sérine-lysine (Birghan, 2000).

La protéine VP5 a été identifiée dans des cellules infectées par l'IBDV (Mundt *et al.*, 1995). Sa participation à la structure virale n'a pas encore été démontrée. Cette protéine virale pourrait jouer un rôle clé dans la libération et la dissémination du virus et participe plus probablement à une fonction de régulation (Mundt *et al.*, 1995; Berg, 2000).

Organisation génomique

Le génome est constitué de deux segments d'ARN double brin, désignés par A et B (Ozel et Gelderblom, 1985; Böttcher *et al.*, 1997). Le segment A mesure environ 3,2 kb et contient deux cadres de lecture (ORF) ouverts se chevauchant partiellement (Hudson *et al.*, 1986). Le premier petit ORF codant pour la protéine VP5 de 17 kD, celle-ci n'est pas essentiel pour la réplication virale en culture cellulaire, mais elle agit dans la libération et la diffusion du virus (Lombardo *et al.*, 2000). Le deuxième grand ORF

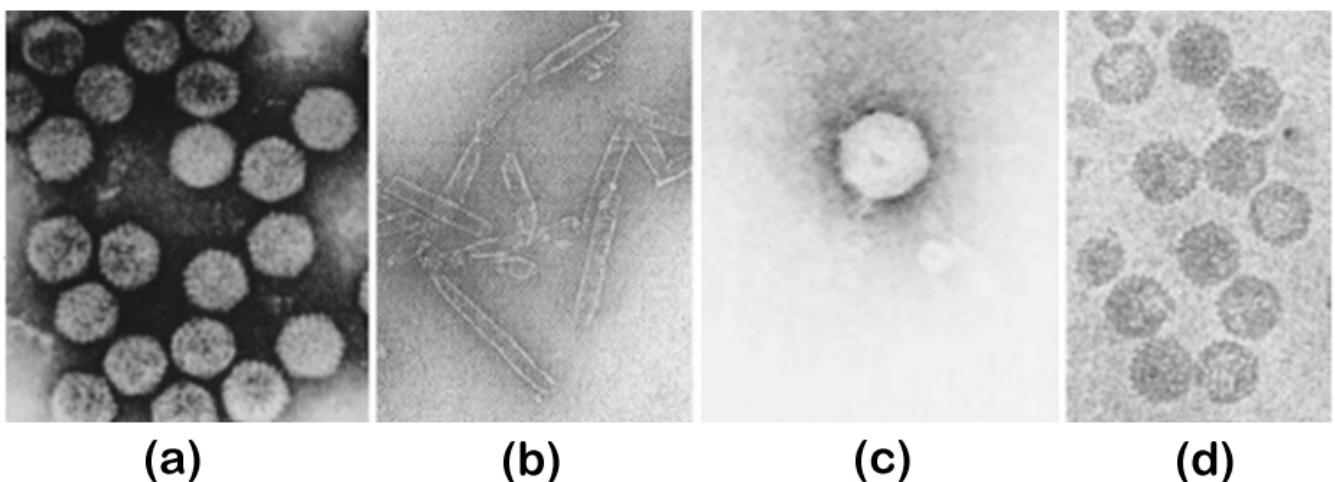


Figure 1: Structure de l'IBDV. Vue sur Microscopie électronique de (a) particules d'IBDV; (b) structures tubulaires obtenues lorsque VP2a est exprimée via le système baculovirus; (c) une particule pseudovirale (VLP) obtenue lors de l'expression de la polyprotéine VP2 via le système baculovirus; (d) VLP obtenues lors de l'expression de la polyprotéine VP2 via le système du virus pour vaccination. (Berg, 2000)

code pour une polyprotéine de 110 kD qui est ensuite transformée en VP2 (42 kD), VP4 (28 kD) et VP3 (32 kD). La protéine VP4 est impliquée dans l'auto-clivage de la polyprotéine VP2 (Müller et Becht, 1982). L'organisation du génome viral est présentée dans la figure 2.

Marqueurs moléculaires du vvIBDV

Les acides aminés A222, I256 et I294 ont été rapportés à être unique pour toutes les souches connues et caractérisées des vvIBDV (Banda *et al.*, 2001a). De plus, les acides aminés I242, I256, I294 et S299 ont été hautement conservés chez toutes les souches vvIBDV (Rudd *et al.*, 2002). En revanche, une étude sur des souches vvIBDV indonésiennes a indiqué toutefois que l'acide aminé A222 n'est pas une caractéristique unique de ces virus puisque certaines souches vvIBDV de cette étude ont présenté une mutation de substitution A222S (Parade *et al.*, 2003). D'autre part, un virus en provenance de Malaisie avait les caractéristiques génétiques des souches vvIBDV, à savoir A222, I242, I256, I294 et S299, mais il n'a produit que 10% de mortalité chez des poulets sensibles (Hoque *et al.*, 2001). Ce virus avait une mutation de substitution de G à S en position 254 et de A à E en 270. Par ailleurs, cette étude a suggéré que les acides aminés conservés aux positions A222, I242, I256, I294 et S299 ne contrôlent pas la virulence des souches vvIBDV. Cette hypothèse est soutenue par des études de génétique qui ont conclu que la VP2 n'est pas la seule protéine responsable du phénotype très virulent des souches IBDV (Boot *et al.*, 2000). D'autres études ont suggéré que l'augmentation de la virulence des souches vvIBDV peut être due au segment B du génome qu'il a gagné grâce au réassortiment d'un réservoir non identifié (Hon *et al.*, 2006). L'ensemble de ces études ont indiqué que la virulence des souches vvIBDV est probablement due à plusieurs événements génétiques. En occurrence, l'identification des éléments génétiques contrôlant le phénotype très virulent n'est pas une condition requise pour suivre l'évolution des souches vvIBDV. Ainsi les régions du génome qui ne contrôlent pas la virulence et l'antigénicité mais sont unique à vvIBDV peut être préférable pour le suivi moléculaire des virus car les pressions de sélection sur ces séquences seraient minimales. D'autres chercheurs ont suggéré que, puisque la base génétique du phénotype très virulent n'a pas été identifiée de manière concluante, les changements génétiques de VP2 doivent être considérés plutôt comme évolutifs que les marqueurs de virulence (Van den Berg *et al.*, 2004). D'autre part, la région hyper-

variable de la séquence VP2 a été utilisée pour la plupart des études épidémiologiques et phylogénétiques. Bien que les taux de mutation sont plus élevés, cette partie du génome contient également les régions de séquence relativement conservées uniques aux souches vvIBDV (Jackwood et Saif, 1987; Hoque *et al.*, 2001; Rudd *et al.*, 2002; Parade *et al.*, 2003; Dey *et al.*, 2019).

Origine et phylogénie

La question de l'origine des souches vvIBDV est toujours ouverte. Les analyses phylogénétiques réalisées sur le segment A des vvIBDVs (Jackwood et Saif, 1987; Pitcovski *et al.*, 1999; Banda *et al.*, 2001b) ont confirmé qu'ils constituent un groupe spécifique et qu'ils sont plus étroitement apparentés aux souches virulentes classiques (Figure 3). D'autre part, la topologie de l'arbre phylogénétique effectuée sur le segment B est tout à fait différente, indiquant qu'un réassortiment génétique dans un réservoir non identifié (oiseaux sauvages, poissons ou insectes) aurait pu jouer un rôle important dans l'émergence des souches hypervirulentes (Lasher et Shane, 1994; Yamaguchi *et al.*, 1997). De plus, bien qu'aucune donnée sur l'excrétion virale n'a été rapportée, des enquêtes sérologiques chez des oiseaux sauvages (Wilcox *et al.*, 1983; Ogawa *et al.*, 1998) ont suggéré leur possible rôle de réservoir. Enfin, l'existence possible de porteurs asymptomatiques ou oiseaux infectés de manière latente doit également être considéré.

Epidémiologie moléculaire

En raison du taux de mutation élevé dans la séquence de la région hypervariable VP2 (hvVP2), la comparaison de cette région entre les souches offre le meilleur indice d'évolution des souches IBDV (Figure 4). Plusieurs études moléculaires associées à des observations épidémiologiques et les taux de mortalité ont suggéré clairement que les souches vvIBDV appartiennent à la même lignée génétique (Van den Berg *et al.*, 1991; Eterradossi *et al.*,

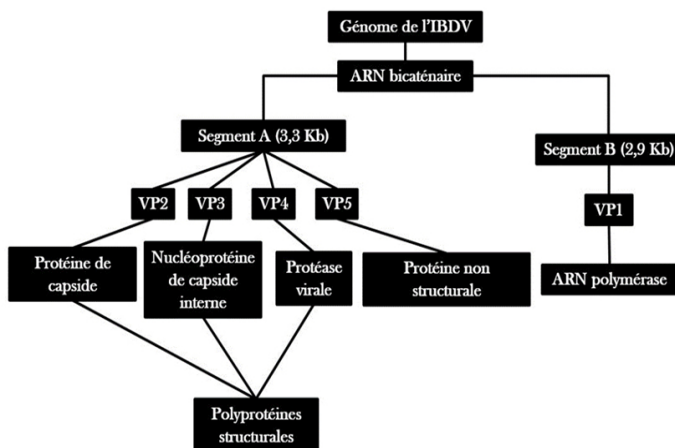


Figure 2: Organisation génomique du virus de la bursite infectieuse aviaire

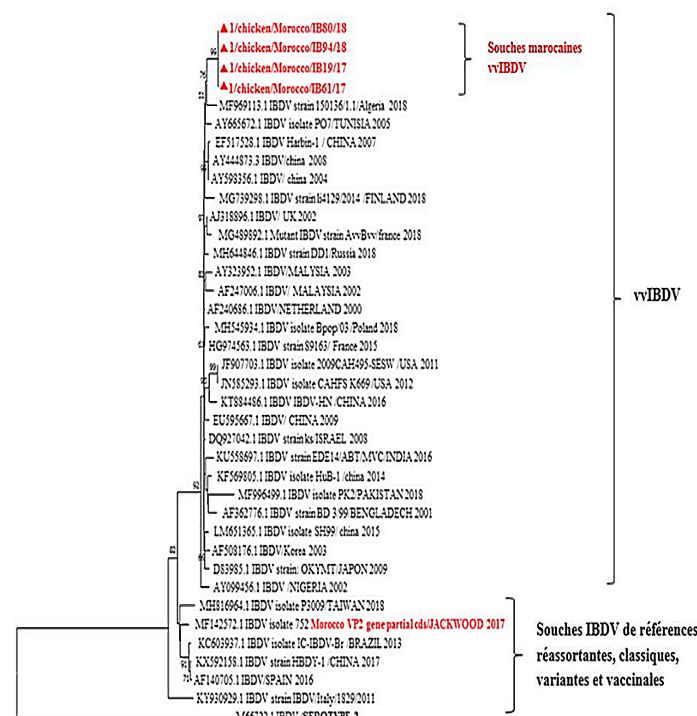


Figure 3: Arbre phylogénétique des souches très virulentes du virus de la bursite infectieuse aviaire vvIBDV en se basant sur le segment A (Drissi Touzani *et al.*, 2020)

1997; Yamaguchi *et al.*, 1997). La première séquence publiée, souche UK661, est maintenant considérée comme une souche de référence pour les vvIBDV européennes (Brown et Skinner, 1996). Les souches asiatiques très virulentes provenaient probablement d'Europe puis elles se propageaient dans toute l'Asie de manière explosive et conservée (Lin *et al.*, 1993; Yamaguchi *et al.*, 1997; Chen *et al.*, 1998; Liu *et al.*, 2013). De plus, certaines analyses phylogénétiques récentes réalisées sur les séquences hvVP2 de souches de vvIBDV isolées en Afrique, plusieurs auteurs (Zierenberg *et al.*, 2000; Islam *et al.*, 2001a; Abed *et al.*, 2018; Drissi Touzani *et al.*, 2019) ont démontré qu'ils appartenaient à la lignée très virulente commune. Il y a cependant des distances importantes entre ces souches et les souches européennes et asiatiques, indiquant une évolution indépendante. Prenant ensemble, toutes ces données pourraient indiquer l'émergence possible de toutes les vvIBDV d'un événement unique et, partant, d'un ancêtre commun. Cependant, la comparaison de la totalité des séquences du génome viral doit être effectuée pour une analyse plus détaillée des relations spatio-temporelles parmi les souches identifiées dans le monde. En outre, les modifications de hvVP2 doivent être considérées comme une évolution commune, pas comme un marqueur de virulence, et l'apparition des lignées nouvelles divergentes de vvIBDV ne doit pas être exclue dans l'avenir.

Variation antigénique et pathotypique

Le taux de mutation élevé de l'ARN polymérase des virus à ARN génère une diversification génétique qui pourrait conduire à une émergence de nouveaux virus, acquérant des nouvelles propriétés permettant d'échapper au système immunitaire. Dans le cas d'IBDV, ces mutations conduisent à la variation antigénique et la modification de virulence *in vivo* et atténuation *in vitro*.

Variation antigénique

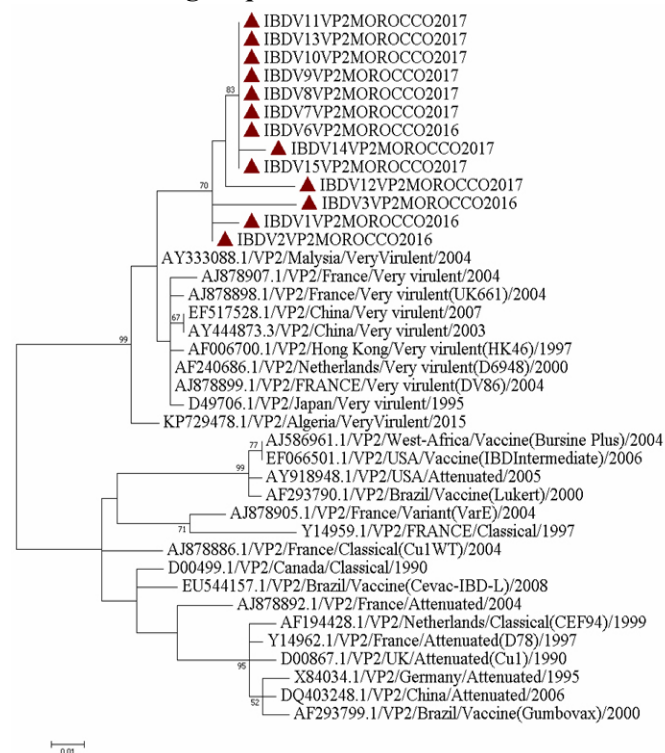


Figure 4. Arbre phylogénétique des souches très virulentes du virus de la bursite infectieuse aviaire vvIBDV en se basant sur la protéine VP2 (Drissi Touzani *et al.*, 2019)

Deux sérotypes d'IBDV sont décrits et distingués par neutralisation croisée. La variation antigénique entre le sérotype 1 des isolats d'IBDV ont été montrés aux États-Unis depuis 1985 (Snyder *et al.*, 1992). Ces variants antigéniques étaient de différents sous-types comparés aux souches classiques, tels que déterminés par des tests de neutralisation sérique, et pourrait être antigéniquement différenciés par l'utilisation d'une sélection d'un panel d'anticorps monoclonaux neutralisants (Snyder *et al.*, 1992). Des pertes économiques importantes ont été subies en raison de l'émergence de ces antigènes appelés les mutants. Il a été démontré que les anticorps neutralisants se lient à la VP2, dans une région minimale appelée «la région hypervariable» entre les acides aminés 206 et 350 (Bayliss *et al.*, 1990). Le séquençage du gène VP2 de nombreuses souches de virus IBDV et la sélection des mutants ont prouvé que ce domaine variable représente la base moléculaire de la variation antigénique (Jackwood et Saif, 1987; Oppling *et al.*, 1991; Eterradossi *et al.*, 1997; Abed *et al.*, 2018; Drissi Touzani *et al.*, 2019).

Les échecs de vaccination dus aux vvIBDV aux États-Unis ont provoqué une grande préoccupation pour la variation antigénique possible parmi les souches isolées. En revanche, il n'y a aucune preuve de variation antigénique dans les souches très virulentes décrites aux États-Unis: ils appartiennent au sérotype 1 classique (Jackwood et Saif, 1987; Van den Berg *et al.*, 1991; Eterradossi *et al.*, 1997; Islam *et al.*, 2001b). Néanmoins, un épitope modifié pourrait être identifié sur tous les vvIBDV testés par Eterradossi et ses co-auteurs (Eterradossi *et al.*, 1997) en utilisant un panel d'anticorps neutralisants. Cela correspondait à une mutation de l'acide aminé en position 222 (Bayliss *et al.*, 1990). De toute façon, aucune dérive n'a pu être démontrée par les tests de neutralisation croisée (Eterradossi *et al.*, 1998). En l'occurrence, des changements d'acides aminés ont été montrés dans les pics hydrophiles de la région hypervariable mais leur pertinence antigénique et épidémiologique reste discutable. Par exemple, en Chine, où la volaille est l'une des industries fondamentales de la production animale, ils ont identifié des indications moléculaires récentes impliquées dans l'émergence de souches très virulentes variantes (Li *et al.*, 2015), mais la pertinence de leurs conséquences biologiques et épidémiologiques doit encore être établie. En France, lors de la surveillance du terrain, Eterradossi et ses collaborateurs (1998) ont également montré une antigénicité atypique chez certains souches vvIBDV dus à des modifications critiques des acides aminés dans le deuxième pic hydrophile, mais ces souches n'ont pas été dominantes pour remplacer le virus le plus typique vvIBDV prévalent.

Variation pathotypique

En plus des différences antigéniques dans les sérotypes et sous-types, les souches virales peuvent également être classées selon leur virulence. Mais sur ce point, une grande confusion dans ces définitions est constatée. En particulier, le terme «très virulent» a été utilisé pour décrire à la fois les souches hypervirulentes européennes et les souches américaines variantes qui cause moins de 5% de mortalité mais qui sont capables de se multiplier à un plus haut degré dans la bourse de Fabricius d'animaux vaccinés. En l'absence de l'identification de déterminants spécifiques de la virulence, le seul critère valable pour la classification des souches d'IBDV en tant que «pathotypes» doit faire

référence à leur virulence (mortalité ou lésions) chez les oiseaux exempts d'agents pathogènes spécifiques âgés de 3 à 6 semaines.

CONCLUSION

La situation épidémiologique des souches vvlBDV dans chaque pays du monde est très complexe, en raison de la diversité antigénique associée à l'émergence de nouvelles mutations et réassortiments. Les études relatives à cette topique ont été étudiées et résumées dans le présent travail.

RÉFÉRENCES

- Abed M., S. Soubies, C. Courtyllon, F.-X. Briand, C. Allée, M. Amelot, *et al.* (2018). Infectious bursal disease virus in Algeria: Detection of highly pathogenic reassortant viruses. *Infection, Genetics and Evolution*, 60, 48-57.
- Azad, A. A., M. N. Jagadish, M. A. Brown, et P. J. Hudson (1987). Deletion mapping and expression in *Escherichia coli* of the large genomic segment of a birnavirus. *Virology*, 161: 145-152.
- Banda A., P. Villegas, J. El-Attrache, C. Estevez (2001a). Molecular Characterization of Seven Field Isolates of Infectious Bursal Disease Virus Obtained from Commercial Broiler Chickens. *Avian Diseases*, 45: 620.
- Banda A., P. Villegas, J. El-Attrache, C. Estevez (2001b). Molecular Characterization of Seven Field Isolates of Infectious Bursal Disease Virus Obtained from Commercial Broiler Chickens. *Avian Diseases*, 45: 620.
- Bayliss C. D., U. Spies, K. Shaw, R. W. Peters, A. Papageorgiou, H. Muller, M. E. G. Boursnell (1990). A comparison of the sequences of segment A of four infectious bursal disease virus strains and identification of a variable region in VP2. *Journal of General Virology*, 71: 1303-1312.
- Berg T. P. V. D. (2000). Acute infectious bursal disease in poultry: A review. *Avian Pathology*, 29:175-194.
- Birghan C. (2000). A non-canonical Lon proteinase lacking the ATPase domain employs the Ser-Lys catalytic dyad to exercise broad control over the life cycle of a double-stranded RNA virus. *The EMBO Journal*, 19: 114-123.
- Boot H. J., A. A. H. M. ter Huurne, A. J. W. Hoekman, B. P. H. Peeters, A. L. J. Gielkens (2000). Rescue of Very Virulent and Mosaic Infectious Bursal Disease Virus from Cloned cDNA: VP2 Is Not the Sole Determinant of the Very Virulent Phenotype. *Journal of Virology*, 74: 6701-6711.
- Böttcher B., N. A. Kiselev, V. Y. Stel'Mashchuk, N. A. Perevozchikova, A. V. Borisov, R. A. Crowther (1997). Three-dimensional structure of infectious bursal disease virus determined by electron cryomicroscopy. *Journal of Virology*, 71: 325-330.
- Brown M. D. et M. A. Skinner (1996). Coding sequences of both genome segments of a European 'very virulent' infectious bursal disease virus. *Virus Research*, 40: 1-15.
- Chen H. Y., Q. Zhou, M. F. Zhang, J. J. Giambrone (1998). Sequence analysis of the VP2 hypervariable region of nine infectious bursal disease virus isolates from mainland China. *Avian Diseases*, 42: 762-769.
- Chettle N., J. Stuart, et P. Wyeth (1989). Outbreak of virulent infectious bursal disease in East Anglia. *Veterinary Record*, 125: 271-272.
- Dey S., D. Pathak, N. Ramamurthy, H. K. Maity, et M. M. Chellappa (2019). Infectious bursal disease virus in chickens: prevalence, impact, and management strategies. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 10: 85-97.
- Drissi Touzani C., S. Fellahi, O. Fassi Fihri, F. Gaboun, S. Khayi, R. Mentag, *et al.* (2020). Complete genome analysis and time scale evolution of very virulent infectious bursal disease viruses isolated from recent outbreaks in Morocco. *Infection, Genetics and Evolution*, 77: 104097.
- Drissi Touzani C., S. Fellahi, F. Gaboun, O. Fassi Fihri, S. Baschieri, R. Mentag, M. El Houadfi (2019). Molecular characterization and phylogenetic analysis of very virulent infectious bursal disease virus circulating in Morocco during 2016-2017. *Archives of Virology*, 164: 381-390.
- Etteradossi N., C. Arnauld, D. Toquin, G. Rivallan (1998). Critical amino acid changes in VP2 variable domain are associated with typical and atypical antigenicity in very virulent infectious bursal disease viruses. *Archives of Virology*, 143: 1627-1636.
- Etteradossi N., G. Rivallan, D. Toquin, M. Guittet (1997). Limited antigenic variation among recent infectious bursal disease virus isolates from France. *Archives of Virology*, 142: 2079-2087.
- Etteradossi N., D. Toquin, G. Rivallan, M. Guittet (1997). Modified activity of a VP2-located neutralizing epitope on various vaccine, pathogenic and hypervirulent strains of infectious bursal disease virus. *Archives of Virology*, 142: 255-270.
- Fahey K. J., K. Erny, J. Crooks (1989). A Conformational Immunogen on VP-2 of Infectious Bursal Disease Virus that Induces Virus-neutralizing Antibodies that Passively Protect Chickens. *Journal of General Virology*, 70: 1473-1481.
- Gielkens A. L. J., B. P. H. Peeters, M. G. J. Tacken, P. J. M. Rottier (2000). Interactions in vivo between the proteins of infectious bursal disease virus: capsid protein VP3 interacts with the RNA-dependent RNA polymerase, VP1. *Journal of General Virology*, 81: 209-218.
- Hon C.-C., T.-Y. Lam, A. Drummond, A. Rambaut, Y.-F. Lee, C.-W. Yip, *et al.* (2006). Phylogenetic Analysis Reveals a Correlation between the Expansion of Very Virulent Infectious Bursal Disease Virus and Reassortment of Its Genome Segment B. *Journal of Virology*, 80: 8503-8509.
- Hoque M. M., A. R. Omar, L. K. Chong, M. Hair-Bejo, I. Aini. (2001). Pathogenicity of Ssp I-positive infectious bursal disease virus and molecular characterization of the VP2 hypervariable region. *Avian Pathology*, 30: 369-380.
- Hudson P. J., N. M. McKern, B. E. Power, A. A. Azad (1986). Genomic structure of the large RNA segment of infectious bursal disease virus. *Nucleic Acids Research*, 14: 5001-5012.
- Islam M. R., K. Zierenberg, N. Etteradossi, D. Toquin, G. Rivallan, H. Muller (2001a). Molecular and Antigenic Characterization of Bangladeshi Isolates of Infectious Bursal Disease Virus Demonstrate their Similarities with Recent European, Asian and African Very Virulent Strains. *Journal of Veterinary Medicine Series B*, 48:211-221.
- Islam M. R., K. Zierenberg, N. Etteradossi, D. Toquin, G. Rivallan, H. Muller (2001b). Molecular and Antigenic Characterization of Bangladeshi Isolates of Infectious Bursal Disease Virus Demonstrate their Similarities with Recent European, Asian and African Very Virulent Strains. *Journal of Veterinary Medicine Series B*, 48: 211-221.
- Jackwood D. H., Y. M. Saif (1987). Antigenic diversity of infectious bursal disease viruses. *Avian Diseases*, 31: 766-770.
- Kibenge F. S. B., A. S. Dhillon, R. G. Russell (1988). Biochemistry and Immunology of Infectious Bursal Disease Virus. *Journal of General Virology*, 69: 1757-1775.
- Kibenge F. S., B. Qian, E. Nagy, J. R. Cleghorn, D. Wadowska (1999). Formation of virus-like particles when the polyprotein gene (segment A) of infectious bursal disease virus is expressed in insect cells. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 63: 49-55.

- Lasher H. N., S. M. Shane (1994). Infectious bursal disease. *World's Poultry Science Journal*, 50: 133-166.
- Li Z., X. Qi, X. Ren, L. Cui, X. Wang, P. Zhu (2015). Molecular characteristics and evolutionary analysis of a very virulent infectious bursal disease virus. *Science China Life Sciences*, 58: 731-738.
- Lin Z., A. Kato, Y. Otaki, T. Nakamura, E. Sasmaz, S. Ueda (1993). Sequence Comparisons of a Highly Virulent Infectious Bursal Disease Virus Prevalent in Japan. *Avian Diseases*, 37: 315.
- Liu D., X.-B. Zhang, Z.-Q. Yan, F. Chen, J. Ji, J.-P. Qin, et al. (2013). Molecular characterization and phylogenetic analysis of infectious bursal disease viruses isolated from chicken in South China in 2011. *Tropical Animal Health and Production*, 45: 1107-1112.
- Lombardo E., A. Maraver, J. R. Castón, J. Rivera, A. Fernández-Arias, A. Serrano, et al. (1999). VP1, the putative RNA-dependent RNA polymerase of infectious bursal disease virus, forms complexes with the capsid protein VP3, leading to efficient encapsidation into virus-like particles. *Journal of Virology*, 73: 6973-6983.
- Lombardo Eleuterio, A. Maraver, I. Espinosa, A. Fernández-Arias, J. F. Rodriguez (2000). VP5, the Nonstructural Polypeptide of Infectious Bursal Disease Virus, Accumulates within the Host Plasma Membrane and Induces Cell Lysis. *Virology*, 277: 345-357.
- Michel L. O., M. L. Kimber, D. J. Jackwood (2019). New introduction of a very virulent infectious bursal disease virus in New York, USA. *Avian Pathology*, 48: 486-491.
- Müller H. H. Becht (1982). Biosynthesis of virus-specific proteins in cells infected with infectious bursal disease virus and their significance as structural elements for infectious virus and incomplete particles. *Journal of Virology*, 44: 384-392.
- Müller Hermann, R. Nitschke (1987). The two segments of the infectious bursal disease virus genome are circularized by a 90,000-Da protein. *Virology*, 159: 174-177.
- Mundt E., J. Beyer, H. Muller (1995). Identification of a novel viral protein in infectious bursal disease virus-infected cells. *Journal of General Virology* 76: 437-443.
- Ogawa M., T. Wakuda, T. Yamaguchi, K. Murata, A. Setiyono, H. Fukushi, K. Hirai (1998). Seroprevalence of infectious bursal disease virus in free-living wild birds in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 60: 1277-1279.
- Oppling V., H. Muller, H. Becht (1991). Heterogeneity of the antigenic site responsible for the induction of neutralizing antibodies in infectious bursal disease virus. *Archives of Virology*, 119: 211-223.
- Ozel M., H. Gelderblom (1985). Capsid symmetry of viruses of the proposed Birnavirus group. *Archives of Virology*, 84: 149-161.
- Parade, L. H., S. Sapats, G. Gould, M. Rudd, S. Lowther, J. Ignjatovic (2003). Characterization of infectious bursal disease virus isolates from Indonesia indicates the existence of very virulent strains with unique genetic changes. *Avian Pathology*, 32: 511-518.
- Pitcovski J., B. Z. Levi, T. Maray, D. Di-Castro, A. Safadi, S. Krispel, et al. (1999). Failure of viral protein 3 of infectious bursal disease virus produced in prokaryotic and eukaryotic expression systems to protect chickens against the disease. *Avian Diseases*, 43: 8-15.
- Rudd M. F., H. G. Heine, S. I. Sapats, L. Parede, J. Ignjatovic (2002). Characterisation of an Indonesian very virulent strain of infectious bursal disease virus. *Archives of Virology*, 147: 1303-1322.
- Snyder D. B., F. S. Yancey, P. K. Savage (1992). A monoclonal antibody-based agar gel precipitin test for antigenic assessment of infectious bursal disease viruses. *Avian Pathology*, 21: 153-157.
- Stuart J. (1989). Acute infectious bursal disease in poultry. *Veterinary Record*, 125: 281-281.
- Van den Berg T. P., M. Gonze, G. Meulemans (1991). Acute infectious bursal disease in poultry: Isolation and characterisation of a highly virulent strain. *Avian Pathology*, 20: 133-143.
- Van den Berg, T. P., D. Morales, N. Eterradosi, G. Rivallan, D. Toquin, R. Raue, et al. (2004). Assessment of genetic, antigenic and pathotypic criteria for the characterization of IBDV strains. *Avian Pathology*, 33: 470-476.
- Wilcox G. E., R. L. P. Flower, W. Baxendale, V. W. Smith (1983). Infectious bursal disease in Western Australia. *Australian Veterinary Journal*, 60: 86-87.
- Yamaguchi T., M. Ogawa, M. Miyoshi, Y. Inoshima, H. Fukushi, K. Hirai (1997). Sequence and phylogenetic analyses of highly virulent infectious bursal disease virus. *Archives of Virology*, 142: 1441-1458.
- Zierenberg K., H. Nieper, T. P. van den Berg, C. D. Ezeokoli, M. Voß, H. Müller (2000). The VP2 variable region of African and German isolates of infectious bursal disease virus: comparison with very virulent, «classical» virulent, and attenuated tissue culture-adapted strains. *Archives of Virology*, 145: 113-125.