

FORMATION CONTINUE – ARTICLE DE SYNTHÈSE

Evaluation, contrôle et prévention du risque de transmission du virus influenza aviaire à l'homme

Saegerman C.¹, Meulemans G.², Van Reeth K.³, Marlier D.⁴, Yane F.⁵, Vindevogel H.⁴, Brochier B.⁵, van den Berg T.², Thiry E.^{6*}

- ¹ Secrétariat du Comité Scientifique, Administration de la Politique de contrôle, Agence fédérale pour la Sécurité de la chaîne alimentaire, WTC III, Boulevard Simon Bolivar 30, B-1000 Bruxelles, Belgique
- ² Unité de Virologie et Immunologie aviaire. Département des Maladies des animaux de petit élevage, Centre d'Etude et de Recherches vétérinaires et agrochimiques, Groeselenberg 99, B-1180 Bruxelles, Belgique
- ³ Laboratoire de Virologie des animaux domestiques, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Gent, Salisburylaan 133, B-9000 Gent, Belgique
- ⁴ Médecine aviaire et cunicole, Département des Maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, boulevard de Colonster, 20, B42, B-4000 Liège, Belgique
- ⁵ Centre national de la grippe, Section de Virologie, Département de Microbiologie, Institut scientifique de Santé publique, rue Juliette Wytsman 14, B-1050 Bruxelles, Belgique
- ⁶ Virologie-Epidémiologie, Département des Maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, boulevard de Colonster, 20, B43b, B-4000 Liège, Belgique.

* Groupe de travail sur l'influenza aviaire – Comité scientifique de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la chaîne alimentaire.

Correspondance : Prof. E. Thiry ; tél. : +32.(0)4/366.42.50 ; fax : +32.(0)4/366.42.61 ;
etienne.thiry@ulg.ac.be.

RESUME : Depuis décembre 2003, une épizootie d'influenza aviaire hautement pathogène (type A, sous-type H5N1) sévit en Asie orientale et du Sud-est. Cette épizootie est sans précédent du point de vue de sa virulence, de son extension géographique et de ses conséquences économiques pour le secteur agricole. Des répercussions de santé publique ont été enregistrées au Vietnam et en Thaïlande. Cet article résume les connaissances à propos de l'évaluation du risque de transmission du virus influenza aviaire à l'homme. L'épizootie asiatique actuelle a mis en lumière le rôle primordial des systèmes mondiaux d'informations sanitaires ainsi que la nécessité d'une déclaration exhaustive des cas chez l'homme et l'animal. Elle renforce le concept de santé publique vétérinaire.

INTRODUCTION

L'influenza aviaire est une affection virale à tropisme respiratoire, entérique ou nerveux atteignant les volailles et les oiseaux domestiques ou sauvages. La forme la plus grave se manifeste par une maladie aiguë et généralisée causant une très forte mortalité pouvant aller jusqu'à 100%. Cette forme grave était appelée antérieurement « peste aviaire », en raison d'une mortalité élevée et d'une propagation explosive, rappelant les pestes humaines. La Directive 92/40/CEE du Conseil de l'Europe définit l'influenza aviaire comme étant l'infection des

volailles causée par tout virus influenza A ayant, chez les poulets âgés de 6 semaines, un indice de pathogénicité intraveineux supérieur à 1,2 ou toute infection causée par des virus influenza A et de sous-type H5 ou H7 pour lesquels le séquençage des nucléotides a prouvé la présence d'acides aminés basiques multiples au niveau du site de clivage de l'hémagglutinine (Conseil de l'Europe, 1992). Cependant, les virus influenza aviaries hautement pathogènes (IAHP) qui infectent les volailles domestiques ont pour ascendants des virus influenza aviaries faiblement pathogènes

(IAFP) de sous-type H5 ou H7 (Kawaoka *et al.*, 1984 ; 1987). En conséquence, l'Union européenne a proposé de modifier cette définition (European Commission, 2000) en « l'infection des volailles causée par tout virus influenza A ayant, chez les poulets âgés de 6 semaines, un indice de pathogénicité intraveineux supérieur à 1,2 ou par tout virus influenza A de sous-type H5 ou H7 » (Capua et Marangon, 2003).

Depuis décembre 2003, une épizootie d'IAHP (type A, sous-type H5N1) sévit en Asie orientale et du Sud-est.

Cet épisode est sans précédent du point de vue de sa virulence, de son extension géographique et de ses conséquences économiques pour le secteur agricole (Organisation Mondiale de la Santé, 2004c; European Commission, 2004b). Des répercussions sur la santé publique ont été enregistrées au Vietnam et en Thaïlande. Un nombre limité d'infections a été signalé chez l'homme avec un taux de létalité de l'ordre de 75 % (Organisation Mondiale de la Santé, 2004c; European Commission, 2004c).

L'objectif de cet article est d'évaluer le risque de transmission du virus influenza aviaire à l'homme. Cette réflexion a été initiée dans le cadre d'une auto-saisine du Comité Scientifique de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire (AFSCA) belge. Ce Comité s'est inspiré d'un travail similaire réalisé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) (2002) et des conclusions d'un entretien de l'Association d'épidémiologie et de santé animale (AESA) organisé sur le sujet en novembre 2003.

ETIOLOGIE

Les virus influenza appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*. Leur génome est constitué de huit segments d'ARN monocaténaire de polarité négative associés à une ARN polymérase virale. Ils présentent une forme sphérique ou filamenteuse et ont une taille de 80 à 120 nm de diamètre. Leur nucléocapside hélicoïdale est entourée d'une enveloppe dérivée de la membrane plasmique de la cellule infectée. L'enveloppe présente à sa surface deux types de glycoprotéines différents : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). L'hémagglutinine reconnaît le récepteur membranaire du virus alors que la neuraminidase, en hydrolysant ces récepteurs membranaires, favorise la libération des particules virales à l'issue de la phase de bourgeonnement à la surface cellulaire. Les virus influenza sont classés en types et sous-types. La classification en types (A, B et C) repose sur la nature antigénique de la nucléocapside. Tous les virus appartenant à un même type possèdent la même nucléoprotéine. Jusqu'à présent, seul le type A a été isolé chez les oiseaux

Tableau I : L'influenza aviaire chez les volailles en Asie du Sud-est : situation au 15.02.04 (Organisation Mondiale de la Santé Animale, 2004).

Localisation	Sous-type de virus	Date de première notification
République de Corée	H5N1	12.12.03
Vietnam	H5N1	8.01.04
Japon	H5N1	12.01.04
Taipei China	H5N2	20.01.04
Thaïlande	H5N1	23.01.04
Cambodge	H5N1	24.01.04
Hong Kong	H5N1	26.01.04
Laos	H5	27.01.04
République populaire de Chine	H5N1	28.01.04
Pakistan	H7	28.01.04
Indonésie	H5N1	29.01.04

alors que les types A, B et C sont isolés chez l'homme. Les virus influenza A sont classés en sous-types en fonction des caractères antigéniques des glycoprotéines de surface HA et NA. A l'heure actuelle, 15 sous-types H (H1 à H15) et 9 sous-types N (N1 à N9) ont été isolés dans les espèces aviaires (Kurtz *et al.*, 1996; Capua et Alexander, 2002). Pratiquement toutes les combinaisons de sous-types H et N ont été isolées chez les oiseaux, ce qui témoigne de l'extrême variabilité antigénique de ces virus.

Des variations dans la composition en antigènes HA et NA d'un virus peuvent être consécutives à un réassortiment des gènes dans les cellules hôtes. Une des conséquences de la segmentation du génome est qu'en cas de co-infection de la même cellule par différents virus, la descendance virale peut être le fruit du réassortiment de gènes parentaux provenant de différents virus. Ainsi, le génome du virus influenza A étant constitué de 8 segments, deux virus parentaux peuvent théoriquement donner lieu à 2⁸ (256) combinaisons différentes pour les virus de nouvelle génération (Capua et Marangon, 2003). Pratiquement, toutes ces combinaisons n'aboutissent pas à des virus viables (Hirst et Pons, 1973; Webster *et al.*, 1992).

La pathogénicité et la transmissibilité des différents virus influenza aviaires sont très variables. Les souches les plus pathogènes sont issues des sous-types H5 et H7.

Les virus influenza sont désignés selon la nomenclature officielle proposée par le comité d'experts

de l'OMS. Leur dénomination comporte : (i) le type antigénique A, B ou C ; (ii) l'espèce animale dont le virus a été isolé ; (iii) la localisation géographique de l'isolement (région ou pays) ; (iv) un numéro de référence ou un nom ; (v) l'année d'isolement ; (vi) pour les virus influenza de type A, l'identification des sous-types H et N. Par exemple : A/Poulet/Italie/330/97 (H5N2).

EPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Des virus influenza ont été isolés d'un très grand nombre d'espèces aviaires à travers le monde. Historiquement, la majorité des cas cliniques d'influenza aviaire a été observée chez la dinde et la poule. Ce sont les oiseaux sauvages et principalement les oiseaux aquatiques migrateurs (notamment canards, oies, cygnes et oiseaux limicoles) qui constituent le réservoir des virus influenza aviaires (Stallknecht et Shane, 1988; Stallknecht, 1998; Alexander, 2000). Les virus sont fréquemment isolés chez des oiseaux marins, des oiseaux aquatiques migrateurs, des oiseaux domestiques importés et des oiseaux vivants de marché, cliniquement sains (Aiello, 1998).

Entre 1959 et 1999, un total de 18 épisodes IAHP a été enregistré chez la volaille (Alexander, 2000; European Commission, 2000). Ils ont nécessité la mise à mort et la destruction de 23 millions de sujets dont un épisode aux Etats-Unis d'Amérique qui a concerné 17 millions de volailles à lui seul. Depuis lors, des épisodes d'in-

Tableau II : Données disponibles concernant la transmission du virus influenza aviaire à l'homme (de 1996 au 15.02.2004)

Période	Sous-type de virus Influenza aviaire	Lieu (espèce concernée)	Patient(s) concerné(s)	Référence
1996	H7N7 (a)	Angleterre (canards)	1 femme atteinte de conjonctivite	Kurtz <i>et al.</i> , 1996
5 et 12/1997	H5N1	Hong Kong (poules)	1 enfant décédé 18 personnes dont 6 sont mortes (b)	Subbarao, 1998 Shortridge <i>et al.</i> , 1998 Claas <i>et al.</i> , 1998 Yuen <i>et al.</i> , 1998 Chan, 2002
1998	H9N2 (c)	Chine (poules)	5 personnes	Capua <i>et al.</i> , 2002
3/1999	H9N2 (c)	Hong Kong (poules)	2 filles de 1 et 4 ans	Peiris <i>et al.</i> , 1999
2/2003	H5N1	Hong Kong (poules)	2 personnes (d) dont 1 adulte est mort	Organisation mondiale de la Santé, 2003a et 2003b
4/2003	H7N7	Pays-Bas (poules)	86 personnes dont 1 adulte mort	Fouchier <i>et al.</i> , 2004
1/2004	H5N1 (e)	Thaïland (poulets)	5 personnes dont 4 garçons âgés de 6-7 ans morts	Organisation mondiale de la Santé, 2004c
1/2004	H5N1 (e)	Vietnam (poules)	18 personnes dont 13 décédées (essentiellement des adolescents) 2 de ces personnes appartenaient au même groupe familial (f)	Organisation mondiale de la Santé, 2004c Chotpitayasunondh <i>et al.</i> , 2004

- (a) > 98 % d'homologie nucléotidique avec une souche isolée d'un épisode d'influenza aviaire chez des dindes en Irlande durant l'année 1995 (Banks *et al.*, 1998) ;
 (b) les 18 patients présentaient des symptômes respiratoires sévères ;
 (c) dans les pays asiatiques, la souche H9N2 circule chez la volaille (Lin *et al.*, 2000) ;
 (d) personnes ayant voyagé dans le sud de la République de Chine ;
 (e) sous-type antigénique et génétique différent de celui identifié à Hong Kong en 1997 (Centers for Disease Control and Prevention of Atlanta, 2004)
 (f) l'enquête épidémiologique n'a pas apporté de preuves concluantes d'une transmission inter-humaine (Organisation mondiale de la Santé, 2004b et 2004c).

Tableau III : Sous-types d'influenza aviaire faiblement pathogènes (IAFP) isolés en Belgique (années 1978 à 2002)

Année	Espèce	Sous-type IAFP
1978	Canards et poules pondeuses	H3N1
1979	Poules pondeuses	H6N2
1980	Poules pondeuses et poulets de chair	H7N7
1983	Poules pondeuses	H9N2
1984	Canards	H7N7
1985	Poulets de chair	H4N6
1999	Poulets de chair (élevages amateurs)	H5N1

fluenza aviaire ont été enregistrés à Hong Kong, au Pakistan, en Arabie Saoudite, au Chili, en Italie, aux Pays-Bas, en Belgique, en Allemagne (Organisation mondiale de la Santé animale, 2004) et actuellement un épisode d'une extrême virulence sévit en Asie orientale et du Sud-est (tableau I). Des implications sur la santé publique ont été enregistrées en Grande Bretagne, aux Pays-Bas et en Asie du Sud-est (tableau II) (Kurtz *et al.*, 1996; Commission européenne, 2004a; Fouchier *et al.*, 2004).

En Belgique, avant l'épisode d'influenza aviaire de l'année 2003, quelques souches de virus IAFP

avaient été identifiées durant les 25 années précédentes par le laboratoire national de référence du Centre d'Etudes et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques (CERVA) (tableau III).

MODES ET VOIES DE TRANSMISSION

Les virus influenza aviaires sont excrétés par les oiseaux infectés au niveau du tractus respiratoire, de la conjonctive et des fèces, ces dernières pouvant contenir jusqu'à 10^7 particules infectieuses par gramme

(Utterback, 1984; cité par Alexander, 1995). Les modes naturels de transmission entre oiseaux sont le contact direct ou indirect avec des sujets infectés, le contact indirect incluant l'exposition aux aérosols ou le contact avec un environnement contaminé. Les virus influenza aviaires survivent expérimentalement plus de 60 jours dans l'eau (Stallknecht *et al.*, 1990) et peuvent être isolés de l'eau de lacs naturellement contaminés (Ito *et al.*, 1995). Le virus est inactivé à 56°C après 3 heures et à 60°C après 30 minutes. Il n'y a pas de cas documenté de transmission verticale. Les œufs peuvent toutefois être contaminés comme cela a été démontré lors de l'épizootie d'influenza aviaire en Pennsylvanie (Easterday *et al.*, 1997). Les oiseaux sauvages s'infectent par voie orale à partir d'eaux contaminées par les virus influenza aviaires et, en général, les multiplient abondamment de façon asymptomatique dans leur tractus intestinal. Les virus ainsi excrétés par voie fécale à des titres élevés contribuent à contaminer l'environnement et à favoriser le cycle de l'infection. L'excrétion virale à la suite de plusieurs infections expérimentales de volailles diverses et de ratites par des virus IAFP ou IAHP inoculés par voie intramusculaire ou

intra-nasale peut durer jusqu'à 3 semaines (Alexander *et al.*, 1986; Manvell *et al.*, 1998). La morbidité des virus IAHP au sein des lots infectés peut atteindre rapidement 100% des sujets en 48 à 72 heures. Dans le cas des virus IAHP des séroconversions généralisées et tardives peuvent être observées. Les dindes et volailles guéries peuvent rester porteuses du virus influenza aviaire durant plusieurs mois (Robinson et Easterday, 1979): elles constituent donc également une source de contamination pour d'autres volailles. La transmission aérogène, qui est prépondérante chez le porc (Easterday et Van Reeth, 1999), comme chez l'homme, ne l'est pas chez la volaille (Meulemans et van den Berg, 2003). En effet, la transmission aérogène d'une volaille infectée à une autre volaille au sein d'une même exploitation est possible; par contre, la transmission aérogène du virus d'une exploitation à une autre n'est pas démontrée mais plutôt suspectée quand l'origine de la contamination n'a pas pu être retracée. La transmission entre exploitations résulte principalement de la contamination indirecte de vecteurs animés (personne, vétérinaire) ou inanimés (matériel, moyen de transport) par des matières fécales contaminées (Easterday *et al.*, 1997).

PATHOGÉNIE

L'hémagglutinine virale, qui constitue un déterminant majeur de la virulence, joue plusieurs rôles: attachement au récepteur cellulaire, fusion membranaire et pénétration du virus dans la cellule. Pour que ses fonctions soient effectives, l'hémagglutinine doit être clivée par des protéases cellulaires, sinon les virions produits ne sont pas infectieux et le cycle viral s'arrête. Chez les virus influenza aviaires, plusieurs mécanismes d'acquisition de la virulence ont été décrits. Parmi ceux-ci, la séquence du site de clivage de l'hémagglutinine constitue un critère officiel d'évaluation de la virulence des souches de types H5 et H7 (Conseil de l'Europe, 1992). L'hémagglutinine des souches avirulentes ou modérément pathogènes ne contient qu'un seul résidu basique (arginine) au niveau du site de clivage de la molécule. Ce motif n'est reconnu et la protéine n'est clivée que par des enzymes cellulaires de type trypsine présentes dans un nombre restreint de

cellules limitées aux tractus respiratoire et digestif. C'est pourquoi, *in vivo*, l'infection par des virus avirulents ou modérément pathogènes reste limitée aux sphères précitées. En revanche, l'hémagglutinine des souches virulentes présente des acides aminés basiques répétés au niveau du site de clivage. Ces motifs sont reconnus par des protéases de type furine présentes dans un grand nombre de cellules, ce qui explique, *in vivo*, la capacité de cette catégorie de virus à se disséminer et se multiplier dans tous les organes et tissus de l'organisme, produisant des nécroses, une maladie systémique et la mort de l'oiseau (Rogers et Paulson, 1983). Les sous-types H5, H7 et H9 peuvent être pathogènes pour l'homme, mais on ne peut pas exclure que d'autres sous-types soient également pathogènes car les mécanismes de virulence des virus influenza chez l'homme ne sont pas clairement établis. Concernant la sensibilité des pigeons au virus influenza aviaire, Panigraphy et collaborateurs (1996) ont conclu, sur base d'infections expérimentales, à la résistance ou à une sensibilité minimale du pigeon envers un virus IAHP ou IAHP.

SIGNES CLINIQUES ET LÉSIONS

Lors de l'infection naturelle par un virus IAHP chez les dindes et les poules, on peut observer une mortalité très élevée qui peut atteindre 100%, associée aux signes cliniques suivants: détresse respiratoire, larmolement, sinusite, œdème de la tête, cyanose de la crête et des barbillons et diarrhée. Il est important de noter qu'aucun de ces signes cliniques n'est pathognomonique de l'influenza aviaire, car ceux-ci peuvent se retrouver dans d'autres affections aiguës de la volaille. Chez certains oiseaux, principalement les plus jeunes, on peut observer une mortalité soudaine sans signes cliniques prémonitoires. La localisation et la sévérité des lésions macroscopiques sont extrêmement variables et peuvent comprendre des hémorragies, un transsudat et une nécrose de l'appareil respiratoire, du tube digestif, des téguments et de l'appareil uro-génital. Néanmoins, ce tableau clinique dramatique est plutôt exceptionnel et souvent limité aux pics d'épidémie. Les premiers épisodes d'influenza aviaire peuvent s'accompagner de faibles taux de mortalité et d'absence de

signes cliniques caractéristiques. Sur le terrain, de nombreux facteurs, tels que l'espèce (la dinde est beaucoup plus sensible que la poule), l'âge et la race des volailles, les conditions d'exploitations et les infections concomitantes doivent être pris en compte. L'infection naturelle peut ainsi présenter un large éventail de tableaux cliniques. Cette situation comporte le risque de retarder le diagnostic avec tous les dangers que cela implique en termes d'épizootie et de gestion de crise. Ceci plaide en faveur d'une surveillance constante de la situation sur le terrain.

DIAGNOSTIC

Bien que les signes cliniques et les lésions observées puissent suggérer une infection à virus influenza, ceux-ci ne sont pas toujours présents et ne sont pas pathognomoniques. Dès lors, le diagnostic doit toujours être confirmé par l'isolement et la caractérisation du virus. Tous les virus influenza aviaires hémagglutinent les globules rouges de volaille et la plupart se multiplient facilement dans la cavité allantoïde d'œufs embryonnés. Les tests utilisés sont détaillés dans le rapport du Comité scientifique de la Commission européenne sur la santé et le bien-être animal, intitulé «Diagnostic techniques and vaccines for foot-and-mouth disease, classical swine fever, avian influenza and some other important OIE list A diseases» (Commission européenne, 2003).

MESURES DE CONTRÔLE

Les mesures Communautaires de contrôle de l'influenza aviaire sont reprises dans la Directive 92/40/CEE (Conseil de l'Europe, 1992). Elles reposent sur une politique d'abattage sanitaire. Les changements radicaux intervenus ces vingt dernières années dans le secteur avicole en Europe se sont traduits par un raccourcissement des cycles de production et une augmentation de la densité des populations animales par unité territoriale. Dans ces conditions, le contrôle des maladies infectieuses touchant les animaux nécessite l'application de mesures de biosécurité adaptées telles que l'entrée et la sortie des animaux dans les locaux en une seule fois (*all in - all out*), le suivi sanitaire de ces

lots ainsi qu'une désinfection efficace des locaux entre chaque bande. La vaccination en tant qu'outil utilisable contre l'influenza aviaire n'est autorisée qu'après l'accord de la Commission européenne et à la seule condition que cette vaccination soit considérée comme un moyen complémentaire à la politique d'abattage sanitaire. La vaccination, en particulier celle qui permet la différenciation entre animaux vaccinés et infectés, fait l'objet d'une réflexion soutenue au sein de l'Union européenne (European Commission, 2000) et de l'OMSA (Capua et Marangon, 2003).

ETUDE DE LA TRANSMISSIBILITÉ DU VIRUS INFLUENZA AVIAIRE À L'HOMME

Contrairement au porc qui peut être infecté directement par des virus aviaires de façon naturelle (Pensaert *et al.*, 1981; Scholtissek *et al.*; 1983) ou expérimentale (Kida *et al.*, 1994), la contamination de l'homme par des virus aviaires avec apparition d'un syndrome grippal n'a que très rarement été démontrée.

Les voies de contamination envisageables pour la transmission de virus influenza aviaire à l'homme sont la voie respiratoire (contact étroit et dose virale élevée, comme ce fut le cas à Hong Kong) ou la voie oculaire lors de contaminations accidentelles.

De 1996 à 2004, un faible nombre de cas de transmission du virus influenza aviaire à l'homme a été enregistré (tableau II) (Commission européenne, 2004b; Organisation mondiale de la Santé, 2004b; 2004c).

Sur base d'une étude épidémiologique rétrospective concernant l'épisode humain d'influenza aviaire à Hong Kong en 1997, il a été démontré que le virus H5N1 a pu être transmis d'un patient au personnel soignant (Buxton Bridges *et al.*, 2000). Cependant, ces infections secondaires étaient rares, asymptomatiques et ont disparu spontanément. Récemment, une enquête menée sur le terrain au Vietnam, à propos d'un groupe familial de cas comprenant deux cas confirmés (IAHP, sous-type H5N1) et un décès inexplicable imputable à une affection respiratoire aiguë, n'a pas apporté de preuves concluantes de transmission inter-humaine (Organisation mondiale de la Santé, 2004b; 2004c).

Lors de l'épisode d'influenza aviaire aux Pays-Bas en 2003, des écouvillons de conjonctive et de gorge ont été prélevés chez 293 patients susceptibles d'avoir été en contact avec le virus influenza aviaire, dont 260 présentaient de la conjonctivite et/ou des signes grippaux (Koopmans *et al.*, 2003). Le virus influenza (H7N7) a été identifié chez 89 patients dont 78 présentaient de la conjonctivite (Fouchier *et al.*, 2004). Parmi ceux-ci, un vétérinaire âgé de 57 ans est décédé et le virus influenza (mêmes type et sous-type) a été isolé à partir d'un lavage bronchoalvéolaire et des poumons (van Kolschooten, 2003; Fouchier *et al.*, 2004). Même si elle peut être suggérée (van Kolschooten, 2003), la relation de cause (influenza aviaire) à effet (décès du vétérinaire) ne peut pas être formellement démontrée (Fouchier *et al.*, 2004). Le virus influenza isolé chez ce patient présentait toutefois des mutations qui pourraient être associées à une exacerbation de la maladie (Fouchier *et al.*, 2004).

Lors de l'épisode d'influenza aviaire en Belgique, des mesures hygiéniques et médicales ont été prises (voir section 11.5.). Les personnes susceptibles d'avoir pu être en contact avec le virus influenza aviaire étaient principalement: les détenteurs, le personnel de l'AFSCA ayant été en contact avec les volailles et le personnel du CERVA et de l'entreprise de destruction Rendac ayant participé à la mise à mort des animaux et à leur destruction. Un total de 150 collaborateurs de l'AFSCA ont été mobilisés pour les opérations d'abattage sanitaire durant l'épisode d'influenza aviaire en Belgique. Parmi ceux-ci, un cas de conjonctivite chez un travailleur a été recensé. Ce travailleur oeuvrait dans le cadre de la mise à mort et la destruction de volailles contaminées. Ce patient a reçu un traitement anti-neuraminidase et une guérison rapide a été constatée. Aucun prélèvement n'a été pratiqué.

Le porc pourrait constituer une espèce intermédiaire dans la transmission du virus influenza aviaire à l'homme. Aussi, concernant le danger que représente la population porcine en Belgique, un total de 385 échantillons de sérum provenant d'exploitations mixtes (détenant à la fois des volailles et des porcs) situées dans la zone de protection de 3 km autour des foyers identifiés en 2003 ont été prélevés et analysés en vue de la recherche d'anti-

corps envers le virus influenza aviaire par un test d'inhibition de l'hémagglutination. Tous les examens se sont révélés négatifs (Agence fédérale pour la Sécurité de la chaîne alimentaire, 2003b). Lors de l'épisode aux Pays-Bas en 2003, 13 exploitations mixtes sur 46 exploitations testées contenaient des porcs séropositifs dans la vallée de la Gueldre. Toutefois, tant en conditions expérimentales qu'en conditions de terrain, aucune transmission ultérieure entre porcs n'a pu être mise en évidence (Loeffen *et al.*, 2003).

BASE MOLÉCULAIRE DE LA VIRULENCE DES SOUCHES DE VIRUS INFLUENZA AVIAIRE POUR L'HOMME

Virulence directe pour l'homme

Quel que soit le type d'hémagglutinine, les virus aviaires montrent une plus grande affinité pour les oligosaccharides sialylés à leur extrémité terminale avec des acides sialiques particuliers (SA alpha 2,3 Gal) qui sont abondamment présents dans les cellules de volaille (Rogers et Paulson, 1983). A la différence des virus aviaires, les virus humains se lient préférentiellement à des oligosaccharides sialylés porteurs d'acides sialiques d'un autre type (SA alpha 2,6 Gal) que pour les virus aviaires. Ces oligosaccharides sont prépondérants à la surface des cellules humaines. Un mécanisme moléculaire a récemment été proposé pour expliquer la sensibilité particulière du porc aux virus d'origines humaine et aviaire. Celui-ci repose sur la présence conjointe des deux types d'oligosaccharides au niveau des cellules trachéales du porc (Ito *et al.*, 1998). Des gènes codant pour les protéines impliquées dans le complexe de réplication déterminent aussi l'aptitude des virus aviaires à se multiplier dans les cellules aviaires et non dans les cellules des mammifères. Toutefois, les mécanismes moléculaires impliqués dans le franchissement de la barrière d'espèces ne sont pas encore établis. Les sous-types H5 et H7 sont potentiellement transmissibles à l'homme, ce qui n'exclut cependant pas que d'autres sous-types se comportent de la même manière. Des données récentes indiquent que les récepteurs sialylés ne sont pas identiques dans les différentes espèces aviaires (Gambaryan *et al.*, 2002 ;

2003). Des tissus épithéliaux de poulets, au contraire de tissus épithéliaux de canards, contiennent des résidus SA alpha 2,6 Gal. De plus, les récepteurs de virus influenza chez le poulet sont plus semblables au spectre de récepteurs rencontrés chez les primates que chez les canards. Ces résultats suggèrent que l'adaptation de virus de canards au poulet pourrait être la cause occasionnelle d'émergence de virus présentant une capacité plus grande à se lier au récepteur SA alpha 2,6 Gal et, ainsi, une plus grande propension à se transmettre à l'homme.

Mécanismes de variation génétique des virus influenza A

Mutations ponctuelles

Ce premier mécanisme qui est partiellement responsable de la variabilité antigénique des virus influenza consiste dans l'apparition de mutations ponctuelles, liées à la fréquence élevée des erreurs d'incorporation de nucléotides commises par l'ARN polymérase ARN dépendante du virus (responsable de la dérive antigénique). Ces mutations sont importantes pour expliquer l'évolution antigénique des virus grippaux humains. En effet, le taux d'évolution au niveau des gènes codant pour l'hémagglutinine atteint $6 \cdot 10^{-3}$ substitutions nucléotidiques par site et par an (Fitch *et al.*, 1997), ce qui est relativement élevé si on le compare au taux habituellement rencontré chez les cellules eucaryotes (10^{-6} à 10^{-8}). L'importance évolutive des mutations ponctuelles est variable selon le gène et l'espèce aviaire considérée : le taux d'évolution est faible chez les espèces d'oiseaux aquatiques (les mutations ne procurant pas d'avantage sélectif) et beaucoup plus élevé chez les volailles qui constituent un hôte accidentel (le taux d'évolution est de 7 à $10 \cdot 10^{-3}$ substitutions nucléotidiques par site et par an). Les virus influenza sélectionnés, de sous-type H5 ou H7, possèdent des gènes permettant de coder pour une hémagglutinine moins spécifique du récepteur et possédant plus de résidus basiques au site de clivage (principal mécanisme d'acquisition de la virulence) ainsi qu'une neuraminidase moins efficace.

Réassortiment génétique

A l'occasion d'une co-infection d'une cellule par deux particules virales provenant de souches virales différentes,

des particules virales de nouvelle génération peuvent acquérir une partie des segments génomiques de l'un des virus parentaux et le reste de segments génomiques de l'autre. Ce réassortiment génétique est particulièrement important pour l'évolution antigénique des virus influenza A humains et est responsable des phénomènes de cassure antigénique observés chez l'homme (Webster *et al.*, 1992). La nature des virus grippaux qui circulent dans l'espèce porcine indique que des réassortiments se produisent chez cette espèce à une fréquence non négligeable (Yasuda *et al.*, 1991; Castrucci *et al.*, 1993; Brown *et al.*, 1995; 1998; Zhou *et al.*, 1999). Une hypothèse est que les porcs peuvent jouer un rôle d'hôtes intermédiaires pour des réassortants entre les virus influenza aviaires et humains et, de ce fait, pourraient faciliter la transmission des réassortants dans la population humaine et initier une nouvelle pandémie (Claas *et al.*, 1994; Kurtz *et al.*, 1996).

ETUDE DE LA PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION À L'HOMME

Mesures de prévention au sein des exploitations avicoles

Epidémiosurveillance

L'épidémiosurveillance est une méthode fondée sur des enregistrements en continu permettant de suivre l'état de santé ou les facteurs de risque d'une population définie, en particulier de déceler l'apparition de processus pathologiques et d'étudier le développement dans le temps et dans l'espace, en vue de l'adoption de mesures appropriées de lutte (Toma *et al.*, 1991). L'épidémiosurveillance fait donc partie de l'épidémiologie descriptive puisque son objectif, dans le cas présent, est de fournir un reflet fidèle de la situation en matière d'influenza aviaire. Les objectifs principaux à rencontrer dans le réseau d'épidémiosurveillance belge de l'influenza aviaire sont :

- l'enregistrement centralisé et continu des suspicions cliniques ou des mortalités anormales (à titre indicatif, dans des conditions d'élevages industriels de poulets de chair, le taux de mortalité cumulé usuel est de 1 % lors de la première semaine

de vie et de 0,5 % les semaines suivantes);

- la détermination de la séroprévalence des populations cibles pour les virus IAFP et IAHP (en particulier chez les espèces à faible expression clinique et les espèces élevées en plein air).

Epidémiovigilance

Faisant suite à la déclaration du premier foyer d'influenza aviaire au Pays-Bas le 4 mars 2003, des actions d'épidémiovigilance (actions de veille) avaient été mises en application dans toute la Belgique deux jours plus tard et ensuite adaptées à l'évolution de la situation (Agence fédérale pour la Sécurité de la chaîne alimentaire, 2003b), conjointement aux mesures applicables dans les zones de protection, de surveillance et tampon. Ces actions avaient pour objectifs : (i) d'identifier les premières suspicions si celles-ci survenaient et (ii) de prendre des mesures de gestion des risques (interdiction des rassemblements, limitations des mouvements, identification des détenteurs de volailles, mesures de biosécurité au sein des exploitations, registre des visites, déclaration de chaque maladie ou mortalité au vétérinaire d'exploitation, interdiction de traitement thérapeutique sur des volailles malades sans échantillonnage préalable). Ces mesures ont permis d'identifier les foyers d'influenza aviaire en Belgique : la première suspicion confirmée datait du 15 avril 2003. Le séquençage d'un fragment de 600 paires de bases du gène H de la souche virale d'influenza aviaire isolée en Belgique démontre une identité totale avec la séquence homologue de celle isolée aux Pays-Bas (Meulemans, résultats non publiés). Ces données confirment que la mise en place d'un système d'épidémiovigilance est utile lorsque des foyers sont identifiés dans des pays limitrophes ou d'autres pays avec lesquels des échanges commerciaux ont lieu.

Mise en place et respect de mesures structurelles strictes

Toutes les exploitations avicoles devraient être soumises à des mesures structurelles visant au respect de règles de biosécurité. Ces règles devraient être perçues par le secteur comme un investissement et non comme une contrainte.

De plus, les voyageurs qui visitent un pays atteint d'influenza aviaire, en particulier les détenteurs de volaille, doivent prendre des précautions pour éviter d'introduire le virus dans les exploitations de volaille (éviter tous contacts directs ou indirects avec de la volaille dans les pays visités et ne pas revenir avec des produits animaux).

Le recours à la vaccination

Différents types de vaccins contre l'influenza aviaire de sous type H5 ou H7 sont disponibles (Commission européenne, 2000a; European Commission, 2004a) :

- vaccins inactivés homologues : ils contiennent la même souche d'influenza aviaire qui est responsable des foyers et un adjuvant huileux. Ils assurent une bonne protection clinique et une réduction de l'excrétion virale (Swayne et Suarez, 2000). Ils ne permettent pas la distinction entre animaux vaccinés et vaccinés infectés. L'utilisation d'oiseaux sentinelles permet toutefois de compenser partiellement ce défaut ;
- vaccins inactivés hétérologues : ils contiennent le même sous-type de virus (hémagglutinine) circulant sur le terrain mais un sous-type différent en ce qui concerne la neuraminidase. La production d'anticorps contre la neuraminidase est un marqueur de l'infection (Capua et Marangon, 2000). A l'intérieur d'un même sous-type de hémagglutinine, une certaine variabilité peut être observée. Cependant, le degré de protection n'est pas strictement corrélié au degré d'homologie entre les gènes de l'hémagglutinine du vaccin et des souches d'épreuve (Swayne et Suarez, 2000), ce qui offre l'avantage de permettre la création de banques de vaccins contenant des souches virales qui ne sont pas strictement identiques aux virus contre lesquels on désire immuniser ;
- vaccins vivants : en raison de la fréquence des mutations dans le génome des virus influenza, aucun de ceux-ci n'est autorisé ;
- vaccins recombinants : plusieurs virus recombinants de la variole aviaire (*fowlpox*) exprimant l'antigène H5 ont été développés (Beard *et al.*, 1991 ; 1992 ; Webster *et al.*, 1996 ; Swayne *et al.*, 1997 ; 2000). Un des vaccins est actuellement utilisé sous licence au Mexique (Swayne et Suarez, 2000). Des don-

nées expérimentales ont également été obtenues pour les virus recombinants de la variole aviaire exprimant l'antigène H7 (Boyle *et al.*, 2000). D'autres vecteurs ont été utilisés avec succès pour produire les antigènes H5 et H7, notamment en utilisant le virus de la laryngo-trachéite infectieuse (Luschow *et al.*, 2001). Ce type de vaccin n'a pas reçu à ce jour d'autorisation de mise sur le marché par l'Union européenne.

La vaccination à l'aide de vaccins inactivés hétérologues a été utilisée avec succès en Italie pour contrôler une épizootie de virus IAFP de sous-type H7N1 (Capua et Maragon, 2003). Cette vaccination à l'aide de vaccins inactivés nécessite plusieurs injections intra-musculaires à intervalles réguliers (Marangon *et al.*, 2003 ; European Commission, 2004d) et la protection conférée est acquise après quelques semaines. Ceci constitue un handicap majeur pour la vaccination éventuelle des poulets de chair industriels en raison de leur durée de vie qui est peu compatible avec un tel protocole de vaccination. La vaccination en zone d'épizootie est aussi susceptible d'augmenter le risque de transmission du virus sauvage entre exploitations par les manipulations des sujets dans les différentes exploitations. Par ailleurs, la vaccination réduit l'excrétion virale sans toutefois l'empêcher (Garcia *et al.*, 1998 ; Swayne, 2003). De plus, les tests sérologiques utilisés pour identifier le marqueur de l'infection (tests d'immunofluorescence) ne sont pas très sensibles.

Les situations pouvant justifier la vaccination contre l'influenza aviaire sont les suivantes (Jestin V., communication personnelle) :

- vaccination d'urgence pour lutter contre une souche virale IAHP ou IAFP :
 - multiplication alarmante du nombre de foyers d'infection ;
 - forte densité avicole ;
 - présence d'espèces protégées et/ou rares ;
- vaccination prophylactique pour lutter contre une souche virale IAFP :
 - production avicole à risque (élevage en plein air) lorsque la prévalence de l'infection est élevée ou lorsque la production avicole est située sur des trajets migratoires.

Epidémiosurveillance de l'avifaune

Il n'y a pas de données publiées concernant la prévalence des infections par les virus influenza aviaires dans l'avifaune en Belgique. Une surveillance sérologique et virologique permettrait d'obtenir des informations concernant la prévalence des infections par les virus influenza aviaires (épidémiosurveillance). Celle-ci doit viser les courants migratoires et les aires de repos qui s'y rapportent. Des outils prédictifs restent toutefois à développer.

Epidémiosurveillance des oiseaux importés et d'ornement

L'importation fréquente d'oiseaux exotiques augmente le risque d'introduction d'agents zoonotiques. En effet, les oiseaux peuvent être excréteurs de virus avant l'expression des signes cliniques (Easterday *et al.*, 1997). Ils peuvent aussi être excréteurs asymptomatiques d'une souche IAFP.

L'autorisation d'importation d'oiseaux exotiques est notamment régie par la Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction (CITES). Un renforcement des mesures de quarantaine lors d'importation dans l'Union européenne d'oiseaux de compagnie en provenance des pays tiers est d'application suite à la décision communautaire 2000/666/CE et ses modifications (Commission européenne, 2000b). Cette décision fixe la durée de quarantaine à 30 jours pour toutes les espèces d'oiseaux d'ornement importées et détermine les conditions de cette quarantaine. Elle impose un dépistage de l'influenza dans tous les lots importés, même en dehors de tout signe clinique, par des examens virologiques sur des écouvillonnages cloacaux ou des matières fécales prélevés entre le 7^e et le 15^e jour de quarantaine ou par un examen sérologique sur des poussins sentinelles placés au moins 21 jours en contact avec les oiseaux importés. Ces examens de dépistage ne peuvent être réalisés que par un laboratoire agréé. La gestion centralisée des résultats des analyses réalisées permettrait d'obtenir des données d'épidémiosurveillance concernant la prévalence des infections par les virus influenza aviaires.

Mesures de prévention au sein des exploitations porcines

En raison d'une sensibilité particulière aux virus influenza d'origines aviaire et humaine, l'espèce porcine semble pouvoir jouer un rôle d'hôte intermédiaire en permettant notamment la génération de réassortants (Claas *et al.*, 1994; Kurtz *et al.*, 1996). Dans ce cadre, un certain nombre d'options de gestion peuvent être proposées :

- une séparation stricte entre unités de production avicole et porcine ;
- la mise en place d'un auto-contrôle permanent en ce qui concerne l'application des mesures de biosécurité ;
- la mise en place d'une surveillance sérologique et virologique de l'espèce porcine (en particulier au niveau des suidés domestiques et sauvages élevés en plein air). La mise en place de cette surveillance nécessite toutefois le développement de tests de diagnostic plus spécifiques.

Mesures hygiéniques et médicales chez l'homme

Mesures de précaution prises en 2003 lors de l'épisode d'influenza aviaire H7N7 en Belgique

Sur base d'une concertation entre l'AFSCA, l'inspection médicale provinciale du Service public fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement et des médecins spécialistes, des mesures de précaution contre l'influenza aviaire ont été diffusées par l'AFSCA lors de l'épisode de 2003 (Agence fédérale pour la Sécurité de la chaîne alimentaire, 2003a). Ces mesures consistent principalement en :

- une utilisation de moyens de protection individuelle en cas de contact avec des volailles potentiellement infectées (lunettes et masque de protection, gants, bottes et salopettes jetables) ;
- une vaccination préventive contre la grippe humaine afin de réduire le risque d'apparition de virus réassortants ;
- un traitement prophylactique par un médicament antiviral (voir section 12.2.).

Le Conseil Supérieur d'Hygiène a approuvé les mesures prises par les autorités (2003) :

- en ce qui concerne les profession-

nels (c'est-à-dire toute personne qui, en raison de sa profession, entre en contact avec des animaux suspects ou contaminés par le virus influenza aviaire), la vaccination préventive contre la grippe et l'administration de médicaments antiviraux ;

- en ce qui concerne la population civile, la vaccination préventive contre la grippe et l'administration de médicaments antiviraux aux personnes qui habitaient dans les entreprises contaminées ainsi que celles se trouvant dans un rayon de 1 et 3 km autour du territoire contaminé.

Mesures de protection prises en 2004 en cas de risque de transmission de l'influenza aviaire (H5N1) en provenance du Sud-Est asiatique

Des mesures de protection de la santé publique en cas de risque de transmission de l'influenza aviaire en provenance du Sud-Est asiatique ont été prises en Belgique. Ces mesures consistent en l'interdiction d'importer en Belgique de la volaille originaire des zones dites à risque, en une campagne d'information au moyen d'affiches dans les aéroports belges à l'attention des voyageurs à destination de, ou de retour d'Asie et en une campagne d'information à l'attention du corps médical et des gestionnaires d'hôpitaux. Concrètement, si un voyageur, au retour d'un séjour dans une zone affectée, présente des signes de maladie dans les sept jours suivant son départ d'Asie, et si cette personne est entrée en contact avec de la volaille et si elle présente des signes d'appel (température corporelle supérieure à 38,5°C, toux et malaise général), elle doit être considérée comme un cas suspect et faire l'objet d'un suivi médical minutieux (Ministère des Affaires sociales et de la Santé publique, 2004).

Etude de la restriction de multiplication du virus influenza chez l'homme

12.1. Efficacité de la vaccination humaine dans la restriction de la multiplication des virus influenza aviaires et humains

La vaccination humaine contre la grippe n'induit pas de protection croisée envers les virus influenza aviaires.

En effet, seule la production d'anticorps dirigés contre les sous-types d'hémagglutinines contenus dans les vaccins est constatée. L'utilisation de vaccins anti-grippaux confère une protection contre les virus influenza d'origine humaine. La vaccination anti-grippale réduit le risque de l'intervention du virus influenza humain dans un phénomène de réassortiment en cas de co-infection par un virus influenza aviaire. L'excrétion et la multiplication asymptomatique du virus influenza humain est cependant mal documentée chez l'homme.

Devant les inquiétudes croissantes que suscitent les cas humains mortels dus à une infection par le virus influenza aviaire rencontrés en Asie du Sud-Est (sous-type H5N1), l'OMS a lancé des études pour produire un nouveau vaccin capable de protéger l'homme contre le sous-type H5N1 du virus influenza aviaire. La mise au point d'un tel vaccin prendra toutefois du temps car il est nécessaire de résoudre au préalable certains problèmes techniques (Organisation mondiale de la Santé, 2004a).

Efficacité du traitement antiviral (anti-neuraminidase) dans la restriction de la multiplication des virus humains

Les traitements anti-neuraminidase (inhibiteurs de neuraminidase ; pour exemples : zanamivir, oseltamivir) sont efficaces dans le traitement des gripes humaines par les virus influenza de type A ou B. Leur utilisation permet le déclenchement de la réponse immunitaire étant donné que les premiers cycles de multiplication virale ont lieu. Chez la souris, ils se sont montrés également efficaces *in vitro* et *in vivo* sur les virus H5N1 et H9N2 d'origine aviaire (Gubareva *et al.*, 1998; Leneva *et al.*, 2000). La grande plasticité du génome des virus grippaux est liée au taux d'erreur élevé de l'ARN polymérase virale au cours de la réplication. Ceci hypothéquerait l'utilisation de ces antiviraux dans la mesure où les variants résistants à l'inhibiteur pourraient être rapidement sélectionnés à partir des virus d'origine humaine. Cette résistance est toutefois rare et réversible : *in vitro*, plusieurs passages en culture cellulaire sont nécessaires pour générer des virus résistants au zanamivir ou à l'oseltamivir contrairement à l'amanadine et la rimantadine (Winkvist *et al.*, 1999). Le risque est également

diminué par la limitation de la durée des traitements antiviraux.

Des essais préliminaires indiquent toutefois que le sous-type H5N1 d'influenza aviaire identifié en Asie du Sud-Est est résistant à l'amantadine et à la rimantadine et sensible à l'oseltamivir (Organisation mondiale de la Santé, 2004c).

ANALYSE DE RISQUE QUALITATIVE

A défaut de pouvoir disposer de suffisamment d'informations quantitatives, trois évaluations qualitatives de la probabilité de transmission à l'homme des virus influenza aviaires ont été établies par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Agence fédérale pour la Sécurité de la chaîne alimentaire, 2002). Ces évaluations concernent les oiseaux sauvages, les oiseaux d'ornement et les volailles de rente. L'évaluation de la probabilité de transmission des virus influenza aviaires à l'homme est nulle, négligeable ou faible dans la plupart des populations potentiellement exposées et est modérée dans le cas des volailles de rente chez les éleveurs de volaille et leur famille, les équipes d'intervention et de ramassage, le personnel d'abattage et de destruction lorsque ceux-ci, en raison de leur profession, entrent en contact avec des animaux suspects ou contaminés par le virus influenza aviaire.

CONCLUSIONS

Certaines souches de virus influenza aviaire peuvent effectivement passer directement des oiseaux à l'homme. Ce passage constitue un phénomène rare. La transmissibilité des virus influenza aviaires à l'homme dépend de la conjonction de plusieurs facteurs: a) des conditions épidémiologiques favorables; b) une exposition prolongée au virus influenza aviaire; c) une charge virale importante des volailles; d) la présence de certains sous-types pathogènes de virus influenza aviaires (H5, H7, H9), le sous-type H5 s'étant récemment révélé être le plus pathogène en Asie du Sud-Est. La transmission inter-humaine du virus influenza aviaire, sans réassortiment, n'a pu être démontrée qu'une seule fois à ce jour lors de l'épisode à Hong-Kong en 1997 (IAHP sous-type H5N1). Elle doit être

considérée également comme un phénomène rare. L'homme ne possède pas ou peu de récepteurs cellulaires aux virus influenza aviaires ce qui lui permet d'être peu sensible à ceux-ci. Le mécanisme de réassortiment génétique entre virus aviaire et humain permet cependant la génération de nouveaux virus qui potentiellement peuvent être directement pathogènes pour l'homme.

La vaccination de la volaille apporte une protection clinique efficace, mais ne peut éviter totalement l'excrétion du virus par l'oiseau. Elle nécessite une administration individuelle et répétée, ce qui est un frein majeur à son utilisation en élevage industriel. Dans le cas d'un vaccin recombinant (*fowlpox*, par exemple), une administration unique suffit mais l'utilisation de ce dernier n'est toutefois pas autorisée en Europe et est rendue inopérante chez les oiseaux précédemment exposés au vecteur. Le développement de vaccins efficaces ne nécessitant qu'une seule administration doit donc être encouragé. La vaccination nécessite également des équipes de vaccination bien structurées afin d'éviter de disséminer l'infection lors de vaccination d'urgence. Par ailleurs, le spectre de protection devrait être élargi et la standardisation améliorée.

La vaccination anti-grippale humaine protège l'homme contre la grippe provoquée par le virus influenza A humain et réduit l'excrétion de ce virus. Elle tend également à réduire les conséquences d'une infection par un virus influenza humain dans un contexte d'infection potentielle par un virus influenza aviaire et de ce fait tend à réduire le risque de voir apparaître de nouveaux virus réassortants. Il faut donc éviter qu'un sentiment de fausse sécurité s'installe, car la vaccination humaine est efficace contre la grippe humaine, mais pas contre l'infection produite par le virus influenza aviaire impliqué actuellement dans la maladie dénommée «grippe aviaire» en Asie. De plus, il manque des données scientifiques concernant l'efficacité de ces mesures.

Les traitements antiviraux (anti-neuraminidase) sont efficaces dans le traitement des grippes humaines par les virus influenza de type A ou B. Bien que la probabilité d'une résistance aux traitements anti-neuraminidase soit faible, la grande plasticité du génome des virus influenza est telle que des variants résistants à un ou plusieurs

inhibiteurs pourraient être sélectionnés. Une évaluation continue de l'efficacité des traitements anti-neuraminidase sur les différents sous-types d'influenza circulants tant d'origine humaine que d'origine aviaire est indispensable.

L'épizootie asiatique qui a débuté en décembre 2003 met également en lumière le rôle primordial des systèmes mondiaux d'informations sanitaires vétérinaires et médicales. Le concept de santé publique vétérinaire s'en trouve renforcé.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient l'AFSCA et le Dr P. Vanthemsche, administrateur délégué, pour les moyens mis à disposition dans le cadre de cette étude ainsi que les membres du Comité scientifique de l'AFSCA et le Prof. A. Huyghebaert, président, pour la discussion de cette étude. Mme Agnès Clairbois et Mme Christina Espert sont remerciées respectivement pour l'aide logistique prodiguée et pour le soin apporté à la mise en forme de l'article. Les auteurs remercient également le Dr V. Jestin (Agence française de Sécurité sanitaire des aliments, France), le Dr P. De Herdt (Intervet) et le Dr R. Snacken (Institut scientifique de la Santé publique) pour les discussions enrichissantes qu'ils ont eues lors d'entretiens de l'Association d'Epidémiologie et de Santé animale (AESA) consacrés à l'influenza aviaire et son impact sur la santé publique.

Risk evaluation of the transmission of the avian influenza virus to humans

SUMMARY

Since mid-december 2003, an epizootic of highly pathogenic avian influenza (type A, sub-type H5N1) occurs in eastern and south-eastern Asia. This epizootic is historically unprecedented in its virulence, geographical spread, and economic consequences for the agricultural sector. Implications for human health were registered in Vietnam and in Thailand. This paper summarizes the current knowledge about the risk evaluation of the transmission of avian influenza virus to humans. The current asian epizootic has highlighted the key role of global health information systems and also the need for exhaustive notification of human and animal cases. It reinforces the concept of veterinary public health.

BIBLIOGRAPHIE

- AGENCE FÉDÉRALE POUR LA SÉCURITÉ DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE. SERVICE D'ENCADREMENT, DE PRÉVENTION ET DE GESTION DE CRISE. BELGIQUE. Mesures de précaution contre l'influenza aviaire. Document CPC-044 du 21 avril 2003. Agence fédérale pour la Sécurité de la chaîne alimentaire : Bruxelles, 2003a, 2 p.
- AGENCE FÉDÉRALE POUR LA SÉCURITÉ DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE. Meeting of the Standing Committee of the Food Chain and Animal Health, 28 May 2003. Belgium, Avian Influenza: follow-up report, Agence fédérale pour la Sécurité de la chaîne alimentaire : Bruxelles, 2003b, 12 p.
- AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS. Rapport du groupe de travail sur le risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaries adopté par le Comité d'experts spécialisé en santé animale le 10 juillet 2002. Agence française de Sécurité sanitaire des aliments : Paris, 2002, 95 p.
- AIELLO S.E. The Merck Veterinary manual. 8th Ed. Merck & Co: Rahway, 1998, 2305 p.
- ALEXANDER D.J. The epidemiology and control of avian influenza and Newcastle disease. *J. Comp. Pathol.*, 1995, **112**, 105-126.
- ALEXANDER D.J. A review of avian influenza in different bird species. *Vet. Microbiol.*, 2000, **74**, 3-13.
- ALEXANDER D.J., PARSONS G., MANVELL R.J. Experimental assessment of the pathogenicity of eight avian influenza A viruses of H5 subtype for chickens, turkeys, ducks and quail. *Avian Pathol.*, 1986, **15**, 647-662.
- BANKS J., SPEIDEL E., ALEXANDER D.J. Characterisation of an avian influenza A virus isolated from a human - is an intermediate host necessary for the emergence of pandemic influenza viruses? *Arch. Virol.*, 1998, **143**, 781-787.
- BEARD C.W., SCHNITZLEIN W.M., TRIPATHY D.N. Protection of chickens against highly pathogenic avian influenza virus (H5N2) by recombinant fowlpox viruses. *Avian Dis.*, 1991, **35**, 356-359.
- BEARD C.W., SCHNITZLEIN W.M., TRIPATHY D.N. Effect of administration on the efficacy of a recombinant fowlpox virus against H5N2 avian influenza. *Avian Dis.*, 1992, **36**, 1052-1055.
- BOYLE D.B., SELLECK P., HEINE H.G. Vaccinating chickens against avian influenza with fowlpox recombinants expressing the H7 haemagglutinin. *Aust. Vet. J.*, 2000, **78**, 44-48.
- BROWN I.H., CHAKRAVERTY P., HARRIS P.A., ALEXANDER D.J. Diseases outbreaks in pigs in Great Britain due to an influenza A virus of H1N2 subtype. *Vet. Rec.*, 1995, **136**, 328-329.
- BROWN I.H., HARRIS P.A., MCCAULEY J.W., ALEXANDER D.J. Multiple genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in european pigs, resulting in the emergence of an H1N2 virus of novel genotype. *J. Gen. Virol.*, 1998, **79**, 2947-2955.
- BUXTON BRIDGES C., KATZ J.M., SETO W.H., CHAN P.K., TSANG D., HO W., MAK K.H., LIM W., TAM K.S., CLARKE M., WILLIAMS S.G., MOUNTS A.W., BRESEE J.S., CONN L.A., ROWE T., HU-PRIMMER J., ABERNATHY R.A., LU X., COX N.J., FUKUDA K. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J. Infect. Dis.*, 2000, **181**, 344-8.
- CAPUA I., MARANGON S. Avian influenza in Italy (1999-2000): a review. *Avian Pathol.*, 2000, **29**, 289-294.
- CAPUA I., MARANGON S., DALLA POZZA M., SANTUCCI U. Vaccination for avian influenza in Italy. *Vet. Rec.*, 2000, **147**, 751.
- CAPUA I., ALEXANDER D. J. Avian influenza and human health. *Acta Tropica*, 2002, **83**, 1-6.
- CAPUA I., MUTINELLI F., DALLA POZZA M., DONATELLI I., PUZELLI S., MARIA CANCELLOTTI F. The 1999-2000 avian influenza (H7N1) epidemic in Italy: veterinary and human health implications. *Acta Tropica*, 2002, **83**, 7-11.
- CAPUA I., MARANGON S. La vaccination en tant qu'outil utilisable contre l'influenza aviaire. In : Organisation mondiale de la Santé animale. 71^{ème} Session Générale du Comité International, Paris, 18-23 mai 2003, document 71 SG/12/CS3 E. Organisation mondiale de la Santé animale : Paris, 2003, 10 p.
- CASTRUCCI M.R., DONATELLI I., SIDOLI L., BARIGAZZI G., KAWAOKA Y., WEBSTER R.G. Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology*, 1993, **193**, 503-506.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION OF ATLANTA. Outbreaks of avian influenza A (H5N1) in Asia and interim recommendations for evaluation and reporting of suspected cases: United States, 2004. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2004, **53**, 97-100
- CHAN P.K. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, **34**, 58-64.
- CHOTPITAYASUNONDH T., LOCHINDARAT S., SRISAN P. Cases of influenza A (H5N1): Thailand. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2004, **53**, 100-103.
- CLAAS E.C., KAWAOKA Y., DE JONG J.C., MASUREL N., WEBSTER R.G. Infection of children with avian-human reassortant influenza virus from pigs in Europe. *Virology*, 1994, **204**, 453-457.
- CLAAS E.C., OSTERHAUS A.D., VAN BEEK R., DE JONG J.C., RIMMELZWAAN G.F., SENNE D.A., KRAUSS S., SHORTRIDGE K.F., WEBSTER R.G. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet*, 1998, **351**, 460-461.

- COMMISSION EUROPÉENNE. DIRECTORAT GÉNÉRAL DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION DU CONSOMMATEUR. COMITÉ SCIENTIFIQUE DE LA SANTÉ ET DU BIEN-ÊTRE ANIMAL. The definition of avian influenza. The use of vaccination against avian influenza. Document Sanco/B3/AH/R17/2000, draft report for possible adoption on 27 June 2000. Commission européenne : Bruxelles, 2000a, 36 p.
- COMMISSION EUROPÉENNE. Décision 2000/666/CE du 16 octobre 2000 arrêtant les conditions de police sanitaire et la certification vétérinaire requises pour les importations d'oiseaux, à l'exclusion des volailles, ainsi que les conditions de quarantaine. *J. Off. Commun. Eur.*, 2000b, **L278**, 26-34.
- CONSEIL DE L'EUROPE. Directive 92/40/CEE du 19 mai 1992, établissant des mesures communautaires de lutte contre l'influenza aviaire. *J. Off. Commun. Eur.*, 1992, **L167**, 1-16.
- CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE. La protection de la santé humaine dans le cadre de la problématique de la peste aviaire : avis provisoire du Conseil supérieur d'hygiène 7851 approuvé le 2 mai 2003. [en ligne] (5 mai 2003) Adresse URL : http://www.health.fgov.be/CSH_HGR/Francais/Avis/Av is_Peste_Aviaire.htm Consulté le 15/02/2004.
- EASTERDAY B.C., HINSHAW V.S., HALVORSON D.A. Influenza. In : Calnek B.W., Barnes H.J., Beard C.W., Mc Dougald L.R., Saif Y.M. (Ed.), *Diseases of Poultry*, 10th edition, Iowa state University Press : Ames, 1997, 583-605.
- EASTERDAY B.C., VAN REETH K. Swine influenza. In : Straw B.E., Allair S.D., Mengeling W.L., Taylor D.J. (Ed.), *Diseases of swine*, 8th edition, Iowa state University Press : Ames, 1999, 89-92.
- EUROPEAN COMMISSION. SCIENTIFIC COMMITTEE ON ANIMAL HEALTH AND ANIMAL WELFARE. The definition of avian influenza. The use of vaccination against avian influenza. Document Sanco/B3/AH/R17/2000. European Commission : Brussels, 2000, 36 p.
- EUROPEAN COMMISSION. SCIENTIFIC COMMITTEE ON ANIMAL HEALTH AND ANIMAL WELFARE. Diagnostic techniques and vaccines for foot-and-mouth disease, classical swine fever, avian influenza and some other important OIE list A diseases : report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare adopted 24-25th April 2003. [en ligne] (01/05/2003) Adresse URL : http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sc/ah/out93_en.pdf Consulté le 15/02/2004.
- EUROPEAN COMMISSION. DIRECTORATE-GENERAL HEALTH AND CONSUMER PROTECTION. Outbreaks of H5 avian influenza in Asia. [en ligne] (04/02/2004) Adresse URL : http://europa.eu.int/comm/health/ph_threats/com/Influenza/images/pathogenic.jpg Consulté le 15/02/2004b.
- EUROPEAN COMMISSION. DIRECTORATE-GENERAL HEALTH AND CONSUMER PROTECTION. Recent outbreaks of H5 avian influenza in Asia and confirmed human cases. [en ligne] (04/02/2004) Adresse URL : http://europa.eu.int/comm/health/ph_threats/com/Influenza/images/influenza.jpg Consulté le 15/02/2004c.
- EUROPEAN COMMISSION. HEALTH AND CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL. Low pathogenic avian influenza (LPAI) in Italy. Report on the implementation of the emergency vaccination program. Document SANCO/10018/2004. European Commission : Brussel, 2004d, 34 p.
- FITCH W.M., BUSH R.M., BENDER C.A., COX N.J. Long term trends in the evolution of H(3) HA1 human influenza type A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, **94**, 7712-7718.
- FOUCHIER R.A., SCHNEEBERGER P.M., ROZENDAAL F.W., BROEKMAN J.M., KEMINK S.A., MUNSTER V., KUIKEN T., RIMMELZWAAN G.F., SCHUTTEN M., VAN DOORNUM G.J., KOCH G., BOSMAN A., KOOPMANS M., OSTERHAUS A.D. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, **10**, 1073.
- GAMBARYAN A., WEBSTER R., MATROSOVICH M. Differences between influenza virus receptors on target cells of duck and chicken. *Arch. Virol.*, 2002, **147**, 1197-1208.
- GAMBARYAN A.S., TUZIKOV A.B., BOVIN N.V., YAMNIKOVA S.S., LVOV D.K., WEBSTER R.G., MATROSOVICH M.N. Differences between influenza virus receptors on target cells of duck and chicken and receptor specificity of the 1997 H5N1 chicken and human influenza viruses from Hong Kong. *Avian Dis.*, 2003, **47**, 1154-1160.
- GARCIA A., JOHNSON H., SRIVASTAVA D.K., JAYAWARDENE D.A., WEHR D.R., WEBSTER R.G. Efficacy of inactivated H5N2 influenza vaccines against lethal A/Chicken/Queretar/19/95 infection. *Avian Dis.*, 1998, **42**, 248-256.
- GUBAREVA L.V., MCCULLERS J.A., BETHELL R.C., WEBSTER R.G. Characterization of influenza A/HongKong/156/97 (H5N1) virus in a mouse model and protective effect of zanamivir on H5N1 infection in mice. *J. Infect. Dis.*, 1998, **178**, 1592-1596.
- HIRST G.K., PONS M.W. Mechanism of influenza recombination. II. Virus aggregation and its effect on plaque formation by so-called noninfective virus. *Virology*, 1973, **56**, 620-631.
- ITO T., OKAZAKI K., KAWAOKA Y., TAKADA A., WEBSTER R.G., KIDA H. Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs. *Arch. Virol.*, 1995, **140**, 1163-1172.
- ITO T., KAWAOKA Y., VINES A., ISHIKAWA H., ASAI T., KIDA H. Continued circulation of reassortant H1N2 influenza viruses in pigs in Japan. *Arch. Virol.*, 1998, **143**, 1773-1782.
- KAWAOKA Y., NAEVE C.W., WEBSTER R.G. Is virulence of H5N2 influenza viruses in chickens associated with loss of carbohydrate from the hemagglutinin? *Virology*, 1984, **139**, 303-316.

- KAWAOKA Y., NESTOROWICZ A., ALEXANDER D.J., WEBSTER R.G. Molecular analyses of the hemagglutinin genes of H5 influenza viruses: origin of a virulent turkey strain. *Virology*, 1987, **158**, 218-227.
- KIDA H., ITO T., YASUDA J., SHIMIZU Y., ITAKURA C., SHORTRIDGE K.F., KAWAOKA Y., WEBSTER R.G. Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J. Gen. Virol.*, 1994, **75**, 2183-2188.
- KOOPMANS M., FOUCHIER R., WILBRINK B., MEIJER A., NATROP G., OSTERHOUS A.D.M.E., VAN STEENBERGEN J.E., DU RY VAN BEEST HOLLE M., CONYN VAN SPAENDONCK M.A.E., BOSMAN A. Update on human infections with highly pathogenic avian influenza virus A/H7N7 during an outbreak in poultry in the Netherlands. [en ligne] 1/05/2003 Adresse URL : <http://www.eurosurveillance.org/ew/2003/030501.asp> Consulté le 1/07/2003.
- KURTZ J., MANVELL R.J., BANKS, J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet*, 1996, **348**, 901-902.
- LENEVA I.A., ROBERTS N., GOVORKOVA E.A., GOLOUBEVA O.G., WEBSTER R.G. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res.*, 2000, **48**, 101-115.
- LIN Y.P., SHAW M., GREGORY V., CAMERON K., LIM W., KLIMOV A., SUBBARAO K., GUAN Y., KRAUSS S., SHORTRIDGE K., WEBSTER R., COX N., HAY A. Avian-to-human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: relationship between H9N2 and H5N1 human isolates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, **97**, 9654-9658.
- LOEFFEN W., DE BOER-LUIJTZE E., KOCH G. Infections with avian influenza virus (H7N7) in Dutch pigs. In : Proceedings of the 6th International Congress of the European Society for Veterinary Virology, 24-27 August 2003, St. Malo, France. Jestin A. (AFSSA) : Ploufragan, 2003, 50.
- LUSCHOW D., WERNER O., METTENLEITER T.C., FUCHS W. Protection of chickens from lethal avian influenza A virus infection by live-virus vaccination with infectious laryngotracheitis virus recombinants expressing the hemagglutinin (H5) gene. *Vaccine*, 2001, **19**, 4249-4259.
- MANVELL R.J., JORGENSEN P.H., NIELSEN O.L., ALEXANDER D.J. Experimental assessment of the pathogenicity of two avian influenza A H5 viruses in ostrich chicks (*Struthio camelus*) and chickens. *Avian Pathol.*, 1998, **27**, 400-404.
- MARAGON S., BORTOLOTTI L., CAPUA I., BETTIO M., DALLA POZZA M. Low-pathogenicity avian influenza (LPAI) in Italy (2002-01): epidemiology and control. *Avian Dis.*, 2003, **47**, 1006-1009.
- MEULEMANS G., VAN DEN BERG T. Peste aviaire. [en ligne] (21/04/2003) Adresse URL : http://www.var.fgov.be/pesteavaire_fr.php Consulté le 01/07/2003.
- MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ PUBLIQUE. BELGIQUE. Mesures de protection de la santé publique en cas de risque de transmission de la peste aviaire en provenance du Sud-est Asiatique. Circulaire CS/SC/730 du 6 février 2004. Ministère des Affaires sociales et de la Santé publique : Bruxelles, 6 p.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Le point sur les épidémies. Grippe A(H5N1), Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine. *Relev. Epidémiol. Hebd.*, 2003a, **78**, 49-50.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Le point sur les épidémies. Grippe A(H5N1), Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine : mise à jour. *Relev. Epidémiol. Hebd.*, 2003b, **78**, 57-58.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Le point sur les épidémies. Elaboration d'un vaccin efficace contre le virus H5N1 de la grippe aviaire chez l'homme. *Relev. Epidémiol. Hebd.*, 2004a, **79**, 25-40.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Le point sur les épidémies. Grippe aviaire A (H5N1). *Relev. Epidémiol. Hebd.*, 2004b, **79**, 43-64.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Le point sur les épidémies. Grippe aviaire A (H5N1). *Relev. Epidémiol. Hebd.*, 2004c, **79**, 65-76.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ ANIMALE. Informations sanitaires. [en ligne] (15/02/2004) Adresse URL : http://www.oie.int/fr/info/hebdo/f_info.htm Consulté le 15/02/2004.
- PANIGRAPHY B., SENNE D.A., PEDERSEN J.C., SHAFER A.L., PEARSON J.E. Susceptibility of pigeons to avian influenza. *Avian Dis.*, 1996, **40**, 600-604.
- PEIRIS M., YUEN K.Y., LEUNG C.W., CHAN K.H., IP P.L., LAI R.W., ORR W.K., SHORTRIDGE K.F. Human infection with influenza H9N2. *Lancet*, **354**, 916-917.
- PENSAERT M., OTTIS K., VANDEPUTTE J., KAPLAN M.M., BACHMAN P.A. Evidence for the natural transmission of influenza A virus from wild ducks to swine and its potential for man. *Bull. World Health Organ.*, 1981, **59**, 75-78.
- ROBINSON J.H., EASTERDAY B.C. Avian influenza virus infection of the immunosuppressed turkey. *Am. J. Vet. Res.*, 1979, **40**, 1219-1222.
- ROGERS G.N., PAULSON J.C. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology*, 1983, **127**, 361-373.
- SCHOLTISSEK C., BURGER H., BACHMANN P.A., HANNOUN C. Genetic relatedness of hemagglutinins of the H1 subtype of influenza A viruses isolated from swine and birds. *Virology*, 1983, **129**, 521-523.
- SHORTRIDGE K.F., ZHOU N.N., GUAN Y., GAO P., ITO T., KAWAOKA Y., KODIHALLI S., KRAUSS S., MARKWELL D., MURTI K.G., NORWOOD M., SENNE D., SIMS L., TAKADA A., WEBSTER R.G. Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology*, 1998, **252**, 331-342.

- STALLKNECHT D.E., SHANE S.M. Host range of avian influenza virus in free-living birds. *Vet. Res. Com.*, 1988, **12**, 125-141.
- STALLKNECHT D.E., SHANE S.M., KEARNEY M.T., ZWANK P.J. Persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Dis.*, 1990, **34**, 406-411.
- STONE D.H. Efficacy of avian influenza oil-emulsion vaccines in chickens of various ages. *Avian Dis.*, 1987, **31**, 483-490.
- SUBBARAO K., KLIMOV A., KATZ J., REGNERY H., LIM W., HALL H., PERDUE M., SWAYNE D., BENDER C., HUANG J., HEMPHILL M., ROWE T., SHAW M., XU X., FUKUDA K., COX N. Characterisation of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*, 1998, **279**, 393-396.
- SWAYNE D.E., SUAREZ D.L. Highly pathogenic avian influenza. *Rev. sci. tech. Off. int. epiz.*, 2000, **20**, 463-482.
- SWAYNE D.E., BECK J.R., MICKLE T.R. Efficacy of recombinant fowl poxvirus vaccine in protecting chickens against a highly pathogenic Mexican-origin H5N2 avian influenza virus. *Avian Dis.*, 1997, **41**, 910-922.
- SWAYNE D.E., GARCIA M., BECK J.R., KINNEY N., SUAREZ D.L. Protection against diverse highly pathogenic H5 avian influenza viruses in chickens immunized with a recombinant fowlpox vaccine containing an H5 avian influenza hemagglutinin gene insert. *Vaccine*, 2000, **18**, 1088-1095.
- SWAYNE D.E., BECK J.R., PERDUE M.L., BEARD C.W. Efficacy of vaccines in chickens against highly pathogenic Hong Kong H5N1 avian influenza. *Avian Dis.*, 2001, **45**, 355-365.
- SWAYNE D.E. Vaccines for list A poultry diseases: emphasis on avian influenza. *Dev. Biol. (Basel)*, 2003, **114**, 201-212.
- TOMA B., BÉNET J.-J., DUFOUR B., ELOIT M., MOUTOU F., SANAA M. Glossaire d'épidémiologie animale. Le Point Vétérinaire : Paris, 1991, 365 p.
- VAN KOLFSCHOOTEN F. Dutch veterinarian becomes first victim of avian influenza. *Lancet*, 2003, **367**, 1444.
- WEBSTER R.G., BEAN W.J., GORMAN O.T., CHAMBERS T.M., KAWAOKA Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.*, 1992, **56**, 152-179.
- WEBSTER R.G., TAYLOR J., PEARSON J.E., RIVERA E., PAOLETTI E. Immunity to Mexican H5N2 avian influenza viruses induced by a fowl pox- H5 recombinant. *Avian Dis.*, 1996, **40**, 461-465.
- WINQUIST A.G., FUKUDA K., BRIDGES C.B., COX N.J. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1999, **47**, 1-9
- YASUDA J., SHORTRIDGE K.F., SHIMIZU Y., KIDA H. Molecular evidence for a role of domestic ducks in the introduction of avian H3 influenza viruses to pigs in southern China, where the A/Hong Kong/68 (H3N2) strain emerged. *J. Gen. Virol.*, 1991, **72**, 2007-2010.
- YUEN K.Y., CHAN P.K., PEIRIS M., TSANG D.N., QUE T.L., SHORTRIDGE K.F., CHEUNG P.T., TO W.K., HO E.T., SUNG R., CHENG A.F. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet*, 1998, **351**, 467-471.
- ZHOU N.N., SENNE D.A., LANDGRAF J.S., SWENSON S.L., ERIKSON G., ROSSOW K., LIU L., YOON K., KRAUSS S., WEBSTER R.G. Genetic reassortment of avian, swine, and human influenza A viruses in American pigs. *J. Virol.*, 1999, **73**, 8851-8856.