

Maisons-Alfort, le 14 décembre 2015

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif au risque Influenza aviaire

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 27 novembre 2015 par la Direction générale de l'Alimentation (DGAI) et la Direction générale de la Santé (DGS) pour la réalisation d'une expertise scientifique relative au risque Influenza aviaire.

CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le 24 novembre, le laboratoire national de référence (LNR) Influenza de l'Anses – Ploufragan a identifié une souche d'Influenza aviaire (IA) H5N1 hautement pathogène (HP) dans un élevage de basse-cour comptant 32 oiseaux de l'espèce *Gallus gallus* poules et poulets situé en Dordogne.

Depuis ce 1^{er} cas, plusieurs foyers ont été confirmés par le LNR. Ils concernent différentes espèces aviaires (canards, poules, pintades, oies), différents départements (Dordogne, Gers, Haute-Vienne, Landes, Pyrénées Atlantiques) et différents types de virus : H5N1, H5N2 et H5N9 (cf Plateforme d'épidémiosurveillance en santé animale¹).

Le 27 novembre 2015, au vu des premiers foyers confirmés en Dordogne, la DGAI et la DGS ont sollicité l'Anses pour répondre aux questions suivantes :

➤ **Volet santé animale**

1. Quel est le potentiel zoonotique du virus IAHP H5N1 mis en évidence en Dordogne ?
Les mesures de restriction des mouvements des carnivores domestiques prévues par l'arrêté du 18 janvier 2008 sont-elles pertinentes pour ce virus ?
2. Quelles sont les hypothèses les plus probables sur l'origine de l'infection ?
3. Quelles seraient les mesures de surveillance, allant au-delà de celles prévues par la réglementation, qui permettraient d'évaluer la diffusion du virus et qui permettraient de s'assurer, si aucun autre cas n'était mis en évidence, que la souche hautement pathogène ne circule plus.

➤ **Volet santé humaine**

¹ <http://www.plateforme-esa.fr/?q=node/35869>

Au vu des éléments présentés en amont, une actualisation des travaux et recommandations antérieurs de l'Anses pour la population est-elle nécessaire au regard de la pathogénicité du virus :

1. *Risque d'exposition par ingestion, notamment par consommation :*
 - d'aliments crus et cuits, tels que la viande (volaille), les œufs, les produits transformés ;
 - d'eau potentiellement contaminée par le virus de la grippe aviaire ;
 - d'aliments souillés par de l'eau potentiellement contaminée par le virus de la grippe aviaire ;
2. *Risque d'exposition par voie respiratoire, notamment lors de manipulation de volailles et de préparation de produits issus de volailles infectées.*

ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise a été réalisée par le Groupe d'expertise collective d'urgence (Gecu) IAHP H5 2015 réuni les 30 novembre, 3 et 14 décembre 2015. Une note intermédiaire a été rédigée par la coordination scientifique, puis validée par voie télématique le 4 décembre 2015.

Cette note intermédiaire a été adressée aux demandeurs et figure intégralement en annexe 1. Les réponses aux questions apportées par cette note intermédiaire sont reprises ci-dessous.

A la suite du séquençage complet du génome du virus H5N1, le Gecu a pu compléter les questions relatives au risque zoonotique. Il a validé le 14 décembre 2015 ces réponses complémentaires qui figurent ci-après.

ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GECU IA HP H5 2015

1 - Rappel des réponses aux questions apportées dans la note intermédiaire

- *Réponse à la question 1.b : Les mesures de restriction des mouvements des carnivores domestiques prévues par l'arrêté du 18 janvier 2008 sont-elles pertinentes pour ce virus ?*
Le Gecu estime que dans la situation actuelle il n'y a pas d'éléments permettant d'affirmer que les restrictions de mouvements des chiens et chats sont nécessaires et doivent être appliquées dans le cas présent, hormis dans les élevages infectés, afin d'éviter toute dispersion du virus hors de l'élevage, les chats ou les chiens pouvant divaguer et transporter le virus –mécaniquement.
- *Réponse à la question 2 : quelles sont les hypothèses les plus probables sur l'origine de l'infection ?*
En l'état actuel des connaissances, le Gecu estime que les deux hypothèses les plus probables sur l'origine de l'infection sont (1) la circulation chez les volailles d'IA faiblement pathogènes (FP) ayant muté en HP chez ces volailles, et (2) moins probablement, la circulation dans l'avifaune, d'IA FP ayant muté en HP chez les volailles.
- *Réponse à la question 3 : quelles seraient les mesures de surveillance, allant au-delà de celles prévues par la réglementation, qui permettraient d'évaluer la diffusion du virus et qui permettraient de s'assurer, si aucun autre cas n'était mis en évidence, que la souche hautement pathogène ne circule plus ?*

Compte tenu de la détection de deux autres foyers après la réception de la saisine, il a été convenu, en accord avec la DGAL, que cette question serait reformulée et traitée dans un second temps.

2 - Réponse aux questions relatives au risque zoonotique

2.1. Question 1 : a) relative au potentiel zoonotique des virus IAHP H5.

Les experts rappellent que ces virus IA HP H5N1, H5N2 et H5N9 sont clairement différents des virus H5N1 hautement pathogènes de la lignée asiatique A/goose/Guandong/1/96. Il convient de rappeler que ces derniers sont les seuls virus IA HP H5 décrits comme étant responsables des formes sévères chez l'homme².

En outre, les éléments issus du séquençage complet du génome du virus H5N1, réalisé à l'Anses de Ploufragan et analysé par le Laboratoire National de Référence pour l'Influenza aviaire et la maladie de Newcastle et le Centre National de Référence virus Influenzae (cf annexe 2), conduisent les experts aux conclusions suivantes :

- la comparaison de la séquence nucléotidique de l'échantillon 150169a avec les bases de données ou les synthèses bibliographiques récentes recensant les déterminants de l'adaptation des virus influenza A à l'homme révèle que le virus étudié ne présente pas l'ensemble des déterminants connus pour favoriser la transmission des virus aviaires à l'homme ;
- cependant, et comme une majorité de virus aviaires contemporains faiblement pathogènes pour les oiseaux, circulant en Europe, le virus présente un certain nombre de mutations préalablement identifiées comme susceptibles de favoriser la réplication et/ou d'interférer avec les réponses antivirales chez les mammifères, ce qui ne permet pas d'exclure la survenue d'une infection respiratoire dans des circonstances particulières de forte exposition aux oiseaux infectés ;
- pour autant, l'ensemble des segments analysés sont de type aviaire, ce qui permet de considérer comme quasi-nul le risque de transmission à l'homme ;
- le risque de transmission interhumaine est considéré encore plus faible que le précédent.

2.2. Question 4 : au vu des éléments présentés en amont, une actualisation des travaux et recommandations antérieurs de l'Anses pour la population est-elle nécessaire au regard de la pathogénicité du virus

2.2.1. Risque d'exposition par ingestion, notamment par consommation (1) d'aliments crus et cuits, tels que la viande (volaille), les œufs, les produits transformés, (2) d'eau potentiellement contaminée par le virus de la grippe aviaire, (3) d'aliments souillés par de l'eau potentiellement contaminée par le virus de la grippe aviaire

Les experts rappellent que, hormis quelques rares suspicions liées à l'ingestion de sang et de viscères crus de volailles en Asie (Gambotto *et al.*, 2008), aucun cas humain n'a été confirmé pour l'IA HP H5N1 asiatique *via* la consommation d'aliments ou d'eau, malgré son potentiel zoonotique avéré. Dans son avis 2005-SA-0258, qui portait sur l'appréciation du risque pour l'homme *via* la consommation de denrées provenant de volailles contaminées par le virus H5N1 HP asiatique, l'Afssa avait ainsi estimé le risque pour le consommateur nul à négligeable (l'estimation négligeable résultant de ces rares suspicions, liées à des modes de consommation très particuliers).

A fortiori, les conclusions biomoléculaires relatives au virus H5N1 HP mis en évidence en Dordogne, permettent d'affirmer que le risque pour le consommateur est encore inférieur à celui-là.

² http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en

2.2.2. Risque d'exposition par voie respiratoire, notamment lors de manipulation de volailles et de préparation de produits issus de volailles infectées

Compte tenu de la réponse présentée au paragraphe 2.1, le risque d'infection par voie respiratoire dans ces conditions d'exposition ne peut pas être totalement exclu.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse ces premières conclusions du GECU IAHP H5 2015 relatives au risque influenza aviaire. Celles-ci pourront être complétées au vu des nouvelles données disponibles, tant épidémiologiques que génétiques.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Influenza aviaire, IA HP, H5N1, H5N2, poules, oies, canards, pintades, avifaune, séquençage

ANNEXE 1

**NOTE INTERMEDIAIRE du 4 décembre 2015
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail**

relative au risque Influenza aviaire

CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le 24 novembre, le laboratoire national de référence (LNR) Influenza de l'Anses – Ploufragan a identifié une souche d'Influenza aviaire (IA) H5N1 hautement pathogène (HP) dans un élevage de basse-cour comptant 32 oiseaux de l'espèce *Gallus gallus* poules et poulets situé en Dordogne.

Dans le cadre de l'enquête européenne annuelle sur la circulation de l'influenza aviaire, des résultats sérologiques positifs confirmés vis-à-vis des IA de sous-type H5 ont été signalés, comme chaque année, dans des exploitations de palmipèdes domestiques (Cherbonnel *et al.*, 2007 ; Briand *et al.*, 2010 ; Sadonès *et al.*, 2011 ; Sadonès *et al.*, 2012 ; Sadonès *et al.*, 2013 ; Guerry *et al.*, 2014 ; Guerry *et al.*, 2015). En 2015, les séropositivités concernent des élevages de Dordogne (2), des Landes (7), d'Aveyron (2), de Vendée (3) et des Deux-Sèvres (1) soit 7 élevages de canes de Pékin reproductrices, 5 d'oies reproductrices et 3 de canards prêts à gaver. Des résultats complémentaires sont en attente.

Deux autres foyers d'influenza aviaire H5 HP ont ensuite été identifiés dans le même département, l'un au nord à 40 km du premier, l'autre au sud à 90km.

Des zones réglementées ont été définies³ autour de ces foyers en Dordogne, comprenant :

- une zone de protection (ZP) de 3 km autour de chaque foyer. Un examen clinique des volailles est à réaliser chez tous les éleveurs recensés de la ZP, professionnels ou non, ainsi que des prélèvements si nécessaire ;
- une zone de surveillance (ZS) de 10 km autour de chaque foyer. Un suivi régulier des élevages commerciaux y est réalisé par la DDCSPP. Les éleveurs doivent déclarer toute morbidité, mortalité ou baisse importante dans les données de production ;
- une zone complémentaire à faible risque, ou zone B au sens du point (8) de la décision 2006/415/CE, englobant les 2 foyers du nord du département. Cette zone, dite « à faible risque », sépare la zone réglementée touchée par la maladie de celle restée indemne. Elle a pour objectif de limiter le risque de diffusion en limitant notamment les mouvements de volailles, et de leurs produits et sous-produits

Dans le département, les rassemblements d'oiseaux sont interdits⁴.

³ - Arrêté préfectoral n° DDCSPP/VESPA/20151125-0002 déterminant un périmètre interdit suite à une déclaration d'infection d'influenza aviaire hautement pathogène (Biras)

- Arrêté préfectoral n° DDCSPP/VESPA/20151130-0001 déterminant un périmètre interdit suite à une déclaration d'infection d'influenza aviaire hautement pathogène, modifié par l'arrêté n° DDCSPP/VESPA/20151201-0003 (Saint Paul La Roche)

- Arrêté préfectoral n° DDCSPP/VESPA/20151201-0002 déterminant un périmètre réglementé suite à une déclaration d'infection d'influenza aviaire hautement pathogène sur la commune de Domme (Dordogne)

Des restrictions de la chasse aux oiseaux (en ZP), de l'utilisation des chiens à des fins cynégétiques et du lâcher de gibiers à plumes (ZP et ZS) ont également été prononcées.

Au niveau national, le niveau de risque n'est pas modifié.

Une activation de la surveillance de l'avifaune sauvage par la surveillance des mortalités d'oiseaux est en cours, notamment *via* une sensibilisation du réseau SAGIR et des prospections qui ont été réalisées en Dordogne.

Dans ce contexte, la DGAI et la DGS sollicitent l'Anses pour répondre aux questions suivantes :

➤ **Volet santé animale**

4. Quel est le potentiel zoonotique du virus IAHP H5N1 mis en évidence en Dordogne ?
Les mesures de restriction des mouvements des carnivores domestiques prévues par l'arrêté du 18 janvier 2008 sont-elles pertinentes pour ce virus ?
5. Quelles sont les hypothèses les plus probables sur l'origine de l'infection ?
6. Quelles seraient les mesures de surveillance, allant au-delà de celles prévues par la réglementation, qui permettraient d'évaluer la diffusion du virus et qui permettraient de s'assurer, si aucun autre cas n'était mis en évidence, que la souche hautement pathogène ne circule plus.
Compte tenu de la détection de deux autres foyers après la réception de la saisine, il a été convenu, en accord avec la DGAL, que cette question serait reformulée et traitée dans un second temps.

➤ **Volet santé humaine**

Au vu des éléments présentés en amont, une actualisation des travaux et recommandations antérieurs de l'Anses pour la population est-elle nécessaire au regard de la pathogénicité du virus :

1. *Risque d'exposition par ingestion, notamment par consommation :*
 - d'aliments crus et cuits, tels que la viande (volaille), les œufs, les produits transformés ;
 - d'eau potentiellement contaminée par le virus de la grippe aviaire ;
 - d'aliments souillés par de l'eau potentiellement contaminée par le virus de la grippe aviaire ;
2. *Risque d'exposition par voie respiratoire, notamment lors de manipulation de volailles et de préparation de produits issus de volailles infectées.*

ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise a été réalisée par le Groupe d'expertise collective d'urgence (Gecu) IAHP H5 2015 réuni les 30 novembre et 3 décembre 2015. Un projet de note intermédiaire du Gecu a été rédigé par la coordination scientifique, puis validé par voie télématique le 4 décembre 2015.

ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GECU IA HP H5 2015

En préambule, il convient de souligner que la situation sanitaire française au regard des virus influenza aviaries hautement pathogènes (IA HP) détectés en Dordogne peut continuer à évoluer

⁴ Arrêté préfectoral n° DDCSPP/VESPA/20151130-0002 portant interdiction de présentation d'oiseaux d'ornement, de volailles, de gibiers à plumes à des rassemblements, marchés, expositions ou spectacles organisés dans le département de la Dordogne et de leur participation à ces manifestations dans les autres départements

rapidement. En conséquence, le présent avis correspond aux données disponibles et à la situation à la date de sa signature.

1. Données relatives aux foyers d'IA HP et aux virus identifiés en Dordogne⁵

1.1. Situation sanitaire au 4 décembre 2015

Au 4 décembre 2015, **trois foyers** d'Influenza aviaire (IA) hautement pathogène (HP) ont été identifiés (cf. carte en annexe).

➤ Foyer n°1

Le premier foyer a été détecté dans un élevage de basse-cour comptant 32 poulets et poules pondeuses (*Gallus gallus*) âgés de 9-10 mois, situé à Biras en Dordogne.

A partir du 14 novembre 2015, des mortalités brutales (22 cas), sans autre symptôme, y ont été enregistrées. À l'autopsie, les seules lésions macroscopiques présentes chez certains sujets étaient un œdème sous-cutané marqué au niveau de la tête, s'étendant au cou, voire au bréchet.

Le 20 novembre 2015, le laboratoire départemental d'analyses de Dordogne (LDA24) a mis en évidence le génome d'un virus influenza aviaire de sous-type H5 à partir des échantillons (écouvillons oropharyngés/trachéaux et cloacaux) prélevés lors de l'autopsie. Les 10 volailles restantes ont été euthanasiées et les locaux désinfectés.

Le 24 novembre 2015, le LNR a confirmé ces résultats. Un séquençage partiel du virus a permis d'identifier une souche hautement pathogène de sous-type **H5N1**.

➤ Foyer n°2

Le second foyer a été détecté dans un élevage comptant quelque 12 000 canards prêts à gaver âgés de 9 semaines, ayant accès à un parcours extérieur, et 2 000 canards gras en atelier de gavage, situé à Saint-Paul-la-Roche, en Dordogne, à une quarantaine de kilomètres au nord du premier foyer.

Le 10 novembre 2015, des prélèvements avaient été réalisés dans le cadre de l'enquête sérologique annuelle (surveillance programmée), en l'absence de symptômes rapportés et reçus au LNR pour analyses de confirmation le 18 novembre 2015.

Le 20 novembre 2015, l'analyse d'un lot de 20 sérums, réalisée par le LNR, a donné des résultats positifs pour l'IA de sous-type H5. Suite à ces résultats, des prélèvements (écouvillons oropharyngés et cloacaux) ont été effectués pour réaliser des analyses virologiques.

Ces derniers prélèvements ont été reçus par le LNR le 26 novembre 2015. Un séquençage partiel du virus a permis d'identifier une souche hautement pathogène de sous-type H5.

➤ Foyer n°3

Le troisième foyer a été détecté dans un élevage plein air comptant 1 168 oies reproductrices (dont 800 oisons) et 170 canards situé à Domme au bord du fleuve Dordogne, au sud du département, à environ 90 kilomètres du premier foyer.

Le 3 novembre 2015, des prélèvements y avaient été réalisés dans le cadre de l'enquête sérologique annuelle (surveillance programmée), qui avaient été reçus au LNR pour analyses de confirmation le 10 novembre 2013. Le 13 novembre 2015, l'analyse du lot de 20 sérums, réalisée par le LNR, a donné des résultats positifs pour l'IA de sous-type H5. Suite à ces résultats, des prélèvements (écouvillons oropharyngés et cloacaux) ont été effectués le 25 novembre pour réaliser des analyses virologiques (ciblant la détection du gène H5) qui se sont révélées négatives le 27 novembre 2015).

⁵ A la date de signature de la présente note, au total 12 foyers ont été détectés en Dordogne (7 foyers), dans les Landes (3) en Haute-Vienne (1) et dans le Gers (1). Trois virus IA HP de sous-type H5 ont été identifiés, H5N1, H5N2 et H5N9.

Deux jours plus tard, trois oisons sont morts dans un lot de cet élevage. Une autopsie et des prélèvements ont été réalisés sur ces oisons ainsi que sur deux autres oisons du même lot ayant présenté des symptômes et sur un oison issu d'un deuxième lot. Sur les oisons du lot n°1 ont été observées des lésions de péricardite et d'hypertrophie du foie, de la rate et des reins. Sur l'oison du lot n°2, une pancréatite a été constatée.

Le 30 novembre 2015, le LNR a confirmé, à partir de ces derniers prélèvements, la présence d'un virus IA HP de sous-type **H5N2**.

A ce jour, aucun lien épidémiologique n'a été mis en évidence entre ces trois foyers. Les enquêtes épidémiologiques sont en cours. Toutes les volailles présentes dans ces élevages ont été abattues et les locaux désinfectés.

2.3. Caractéristiques des virus identifiés dans les trois foyers

2.3.1. Virus IA HP de sous-type H5N1 (1^{er} foyer)

Le LNR a obtenu une séquence partielle du gène H5 (240 nucléotides). La séquence du motif de clivage, *i.e.* HQRKRGLF, correspond au motif de clivage d'une souche hautement pathogène. Le séquençage partiel du gène NA (549 nucléotides) a permis d'identifier le sous-type N1.

L'analyse phylogénétique des séquences H5 et N1 montre que celles-ci ne sont pas directement apparentées aux séquences des virus H5N1 hautement pathogènes de la lignée asiatique A/goose/Guandong/1/96. Les séquences H5 obtenues sont directement apparentées aux séquences des IA H5 faiblement pathogènes circulant en Europe et disponibles dans les banques de données, et présentent au plus 95% d'identité avec les séquences les plus proches de virus H5 faiblement pathogènes identifiées en France. De même, les séquences N1 obtenues sont directement apparentées aux séquences N1 d'IA circulant en Europe.

Par conséquent, le virus IA HP H5N1 identifié en Dordogne est différent du virus IA HP H5N1 asiatique apparu en 1996, responsable de la panzootie entre 2004 et 2006 et continuant à circuler aujourd'hui, notamment en Asie, en Égypte et en Afrique de l'Ouest. Il est également différent du virus IA HP H5N1 ayant circulé ponctuellement en Amérique du nord début 2015. En Europe, hormis les foyers d'IA HP H5N1 de la lignée asiatique, les derniers foyers d'IA HP H5N1 ont été rapportés chez des dindes en Angleterre en 1991, le virus détecté en Dordogne n'étant pas directement apparenté à ce virus H5N1 A/turkey/England/50-92/91.

Il découle de cette différence génétique que ce virus H5N1 peut présenter des caractéristiques différentes des virus asiatiques et américain, notamment en termes de virulence et donc de pathogénicité pour les oiseaux domestiques ou sauvages et pour l'homme. Le Gecu rappelle que les virus de la lignée asiatique présentent des caractéristiques très particulières, notamment une forte pathogénicité pour l'homme, que l'on ne retrouve pas chez les autres virus hautement pathogènes H5N1.

2.3.2. Virus IA HP de sous-type H5 (2^{ème} foyer)

Les analyses par RT-PCR en temps réel ciblant les gènes M et H5 à partir des ARN extraits des écouvillons en mélange par 5, puis testés individuellement, ont produit des signaux d'amplification tardifs (Ct>38 et Ct>35 respectivement) du fait d'une charge virale extrêmement faible, à la limite de la détection. Les séquences H5 partielles obtenues présentent entre 98% et 99% d'identité avec la séquence H5 du foyer n°1, sur une portion de gène commune de 143 nucléotides. Le typage de la neuraminidase (NA) par RT-PCR n'a pas abouti en raison d'une charge virale trop faible.

2.3.3. Virus IA HP de sous-type H5N2 (3^{ème} foyer)

Les analyses par RT-PCR en temps réel ciblant les gènes M et H5 ont donné des résultats négatifs sur les oisons du premier lot, et produit des signaux d'amplification précoces sur le deuxième lot. Les séquences du gène H5 partielles obtenues sont fortement apparentées aux

séquences identifiées dans les deux premiers foyers (97% à 98% d'identité). Le séquençage partiel du gène NA a permis d'identifier le sous-type N2. Ce virus est différent des virus IA HP H5N2 ayant circulé/circulant en Asie, Taïwan notamment, et en Amérique du nord en 2015. En Europe, les derniers foyers d'IA HP H5N2 ont été rapportés chez des poulets en Italie en 1997, le virus H5N2 détecté en Dordogne est également différent ne présentant que 94% d'identité avec le virus H5N2 A/chicken/Italy/330/97.

En résumé, au 4 décembre 2015 :

- trois foyers d'IA HP ont été détectés dans trois élevages, l'un de poules/poulets de basse-cour et deux professionnels, d'oies et de canards élevés en plein air, situés en Dordogne ;
- à ce jour, aucun lien épidémiologique n'a été mis en évidence entre ces foyers. Des investigations complémentaires doivent encore être conduites ;
- au moins deux virus IA HP ont été identifiés dans ces trois élevages:
 - un virus IA HP H5N1 chez des poules / poulets (*Gallus gallus*) correspondant au premier foyer. Dans la limite des séquences partielles disponibles, ce virus est **différent des virus IA HP H5 (contemporains ou derniers européens déclarés) disponibles dans les banques de séquences et notamment des virus IA HP H5N1 de la lignée asiatique A/goose/Guandong/1/96**). Le virus H5N1 HP français est en revanche apparenté à des virus européens faiblement pathogènes de ces dix dernières années.
 - un virus IA HP H5N2 chez des oies correspondant au troisième foyer également différent (dans la limite des séquences partielles obtenues et des séquences virales disponibles dans les banques de séquences) des virus IA HPH5N2. Le gène H5 partiel du virus H5N2 HP français s'avère fortement apparenté au gène H5 du virus H5N1 HP français précité ainsi qu'au gène H5 du virus au sous-type incomplet du second foyer français.

3 Question 1 : a) Quel est le potentiel zoonotique du virus IAHP H5N1 mis en évidence en Dordogne ? b) Les mesures de restriction des mouvements des carnivores domestiques prévues par l'arrêté du 18 janvier 2008 sont-elles pertinentes pour ce virus ?

La détection du virus IA HP H5N2, après réception de la saisine, a conduit le Gecu à prendre en compte ce virus dans ses réponses aux questions posées.

3.1. Potentiel zoonotique des virus IAHP H5N1 et IAHP H5N2 identifiés en Dordogne

3.1.1. Virus IA HP H5N1

Au 4 décembre 2015, le séquençage complet du virus IA HP H5N1 identifié en Dordogne étant en cours, le Gecu a été dans l'impossibilité de se prononcer sur son potentiel zoonotique.

- Les experts soulignent néanmoins, comme précisé au point 1.2.1., que ce virus IA HP H5N1 est clairement différent des virus H5N1 hautement pathogènes de la lignée asiatique A/goose/Guandong/1/96. Il convient de rappeler que ces derniers virus sont les seuls virus IA HP H5 décrits comme étant responsables des formes sévères chez l'homme (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en).

Par conséquent, le caractère zoonotique avéré pour la lignée asiatique, à l'origine des cas humains rapportés depuis 1997 en particulier en Asie et en Egypte, ne peut être extrapolé à ce virus identifié en Dordogne.

Les données apportées par le séquençage du génome complet permettront de prédire si cette souche virale présente ou non un potentiel zoonotique.

3.1.2. Virus IA HP H5N2

Au 4 décembre 2015, le séquençage complet du virus IA HP H5N2 identifié en Dordogne n'étant pas déterminé, le Gecu a été dans l'impossibilité de se prononcer sur le potentiel zoonotique du virus.

Il convient de noter qu'à ce jour, aucun cas humain d'infection dû à un IA HP H5N2 n'a été rapporté (Freidl *et al.*, 2014 ; Munoz *et al.*, 2015) alors qu'une large population a été exposée à différents virus IA HP appartenant à ce sous type.

Réponse à la question 1.a)

Le Gecu ne dispose pas, au 4 décembre 2015, du séquençage complet des virus IA HP H5N1 et H5N2, identifiés en Dordogne, qui lui permettrait de se prononcer sur le potentiel zoonotique de ces virus.

Les experts rappellent que des cas d'infection chez l'homme n'ont jamais été rapportés pour les virus H5N1 autres que ceux de la lignée asiatique, ni pour les virus H5N2.

3.2. Question 1.b) Les mesures de restriction des mouvements des carnivores domestiques prévues par l'arrêté du 18 janvier 2008 sont-elles pertinentes pour ce virus ?

3.2.1. Contexte de l'arrêté du 18 janvier 2008

L'arrêté du 18 janvier 2008 fixant des mesures techniques et administratives relatives à la lutte contre l'influenza aviaire, prévoit, lorsque la suspicion ou la confirmation d'un foyer d'IAHP est due à un virus de sous-type H5N1 (article 6 point 4 et article 10 point 9), que les mesures supplémentaires suivantes doivent être mises en œuvre dans les zones règlementées :

- « *obligation de maintien des chiens à l'attache ou enfermés. Ces derniers peuvent toutefois circuler sur la voie publique s'ils sont tenus en laisse ou s'ils sont sous le contrôle direct de leur maître. Ils peuvent également être transportés en cage, en panier fermé ou à l'intérieur d'un véhicule ;*
- *obligation de maintien des chats enfermés. Ces derniers peuvent toutefois être transportés en cage, en panier fermé ou à l'intérieur d'un véhicule. »*

Il convient de rappeler que les mesures prises dans cet arrêté concernaient le cas particulier lié au virus IA HP H5N1 de la lignée asiatique, virus détecté en 2006 et 2007 en France pour lequel :

- le caractère zoonotique est avéré ;
- l'avifaune sauvage était contaminée, avec observation de mortalités ;
- le rôle du chat dans l'épidémiologie de l'infection à IA HP H5N1 asiatique avait été mis en évidence, le virus étant capable de se multiplier chez ces animaux. Des cas cliniques avaient été rapportés chez des chats et des félins sauvages infectés.
Le confinement des chats était ainsi lié au risque qu'ils se contaminent par ingestion d'oiseaux sauvages infectés, trouvés morts ou chassés, et qu'ils puissent ensuite multiplier et retransmettre le virus ;
- la possibilité que les chiens puissent provoquer le dérangement des oiseaux sauvages et les disperser (augmentant ainsi la dispersion de l'infection sur le territoire par l'avifaune contaminée) ou véhiculer le virus mécaniquement après s'être contaminés, notamment lors de la chasse, ce qui avait conduit aux restrictions de mouvements prévues dans l'arrêté.

La réceptivité et la sensibilité des chats à ce virus H5N1 asiatique ne sont pas des caractéristiques habituelles des virus influenza, y compris hautement pathogènes. Ainsi, dans ce contexte de 2005-2008 (1) de réceptivité et sensibilité prouvées des chats au virus IA HP H5N1 asiatique et (2) de mortalités d'oiseaux sauvages dues à ce virus et d'infection avérée de l'avifaune, ces mesures visaient à limiter le risque zoonotique et la diffusion du virus. Le risque lié aux chats restait néanmoins nul à négligeable (Afssa 2006). On peut noter ainsi que, depuis l'apparition de cette lignée asiatique zoonotique, aucun cas d'infection humaine liée à des carnivores n'a été rapporté dans le monde.

3.2.2. Pertinence des restrictions des mouvements de carnivores dans le contexte actuel

Dans le contexte actuel de la Dordogne, plusieurs points sont à souligner :

- aucune mortalité anormale n'a été identifiée chez les oiseaux sauvages, alors que les fédérations de chasseurs et les services départementaux de l'ONCFS dans le cadre du réseau SAGIR ont été rapidement sensibilisés et mobilisés pour surveiller l'avifaune sauvage par des prospections sur le terrain ;
- les foyers ne se trouvent pas dans des zones de regroupement d'oiseaux sauvages. En particulier, les deux premiers foyers se situent dans le nord du département de la Dordogne, qui n'est pas une zone humide à risque de rassemblement des anatidés. Le troisième foyer se situe au bord du fleuve Dordogne, mais ne constitue pas une zone d'hivernage importante. Ainsi, sur quelque 30 000 retours de bague ou observations de canards colverts et sarcelles d'hiver bagués en France par l'ONCFS depuis 2002, une seule donnée a eu lieu en Dordogne (Guillemain, communication personnelle), montrant que ce département ne constitue pas un lieu de stationnement notable des oiseaux sauvages ;
- rien ne permet de penser que le chat soit réceptif et sensible à ce nouveau virus IA HP H5N1, non apparenté à la lignée asiatique.

Réponse à la question 1.b.

Le Gecu estime que dans la situation actuelle il n'y a pas d'éléments permettant d'affirmer que les restrictions de mouvements des chiens et chats sont nécessaires et doivent être appliquées dans le cas présent, hormis dans les élevages infectés, afin d'éviter toute dispersion du virus hors de l'élevage, les chats ou les chiens pouvant divaguer et transporter le virus –mécaniquement.

4 Question 2 : quelles sont les hypothèses les plus probables sur l'origine de l'infection ?

Les experts soulignent le peu de données disponibles pour répondre à cette question. En particulier, le Gecu ne dispose d'aucun élément épidémiologique pour les trois foyers, d'autant plus que le deuxième foyer n'a été révélé qu'au travers de la surveillance annuelle.

Quatre hypothèses sur l'origine de l'infection sont envisageables, présentées de la plus probable à la moins probable selon les membres du Gecu :

1) Circulation chez les oiseaux domestiques d'un virus IA faiblement pathogène (FP) ayant muté vers un virus IA HP chez ces oiseaux domestiques

Les virus IA H5 FP circulent généralement à bas bruit chez les oiseaux domestiques et sauvages. Lors de mutation en un virus HP, une circulation silencieuse reste possible, notamment chez les canards, espèce habituellement moins sensible. De plus, peu d'élevages font l'objet d'un dépistage dans le cadre de la surveillance programmée annuelle (l'échantillonnage vise à détecter une prévalence d'au moins 5% avec un niveau de confiance de 95 ou 99% selon le type d'élevage). Lors de cette surveillance, des élevages de canards sont néanmoins régulièrement trouvés séropositifs en H5, mais la recherche virale qui s'ensuit reste le plus souvent négative, celle-ci n'étant pas réalisée dans un délai favorisant la détection virale (Jestin *et al.*, 2009 ; Guerry *et al.*, 2015). Il convient de noter que plus ce délai est long, plus la probabilité de détecter le virus et d'en identifier le pathotype (FP ou HP) diminue.

Par conséquent, la mutation en virus HP, puis la circulation de ce mutant HP, sans signes cliniques et échappant à la surveillance pendant un certain temps, sont possibles.

En outre, les séquences H5 HP des virus identifiés dans les trois foyers présentent un pourcentage d'identité nucléotidique très élevé (97-99%), ce qui incite à s'interroger sur une éventuelle circulation virale et un possible réassortiment d'un virus H5 hautement pathogène. Les données actuellement disponibles ne permettent pas au Gecu de se prononcer sur ces questionnements.

Le Gecu estime que cette hypothèse sur l'origine de l'infection est la plus probable.

- 2) Circulation, chez les oiseaux sauvages, d'un virus IA H5 FP, qui aurait muté, soit après circulation chez les volailles domestiques, soit en passant chez ces volailles

Les dates des signes de mortalité dans l'élevage de basse-cour coïncident avec la fin du pic migratoire. Celui-ci n'est pas totalement passé et des oiseaux migrent encore. Dans une telle période, l'introduction des virus influenza dans les élevages par des oiseaux sauvages (essentiellement des anatidés) est théoriquement possible. Cependant, cette hypothèse paraît dans le cas présent et sur la base des informations disponibles au 3 décembre 2015, moins probable, dans la mesure où les zones des foyers (en particulier le nord du département) ne sont ni des zones de stationnement migratoire, ni des zones de repos, ni des quartiers d'hivernage pour l'avifaune sauvage, ni des zones de fréquentation importante d'oiseaux d'eau sédentaires. Les éléments de l'enquête épidémiologique ne permettent pas à ce stade de savoir s'il a été noté, dans les parcours extérieurs des volailles, la présence d'avifaune relais, autre que des anatidés (comme des passereaux ou des laridés - mouettes, goélands), susceptible de jouer un rôle dans l'apparition de ces foyers.

Le Gecu estime que cette 2^{ème} hypothèse, sans être exclue, est moins probable que la précédente.

- 3) Circulation, chez les oiseaux sauvages, d'un virus IA HP transmis à des volailles

Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune notification de virus IA HP chez les oiseaux sauvages en Europe, notamment dans des pays ayant mis en place une surveillance importante de l'influenza aviaire dans l'avifaune et faisant partie de la même voie de migration que l'ouest de la France (Pays-Bas, Suède, Belgique par exemple). Cette surveillance programmée porte sur des oiseaux tués à la chasse, trouvés morts, mais également capturés à des fins diagnostiques.

En outre, les pays du Nord de l'Europe, où ont lieu les regroupements d'oiseaux avant et pendant la migration (par exemple la Suède ou les Pays-Bas), n'ont pas déclaré de mortalité anormale dans l'avifaune. Le Gecu estime peu vraisemblable qu'un virus IA HP puisse circuler dans l'avifaune sans avoir été détecté dans le cadre de ces différentes surveillances.

- 4) Introduction via importation du virus par des échanges commerciaux, marchés, etc.

Cette hypothèse est peu probable, la circulation de ces souches virales n'ayant pas été rapportée au plan mondial.

Réponse à la question 2

En l'état actuel des connaissances, le Gecu estime que les deux hypothèses les plus probables sur l'origine de l'infection sont (1) la circulation chez les volailles d'IA FP ayant muté en HP chez ces volailles, et (2) moins probablement, la circulation dans l'avifaune, d'IA FP ayant muté en HP chez les volailles.

5 Question 3 : quelles seraient les mesures de surveillance, allant au-delà de celles prévues par la réglementation, qui permettraient d'évaluer la diffusion du virus et qui permettraient de s'assurer, si aucun autre cas n'était mis en évidence, que la souche hautement pathogène ne circule plus ?

Compte tenu de la détection de deux autres foyers après la réception de la saisine, il a été convenu, en accord avec la DGAL, que cette question serait reformulée et traitée dans un second temps.

Dans l'immédiat le Gecu prend acte de la décision prise par les autorités de réaliser des prélèvements pour analyses sérologiques et virologiques dans tous les élevages commerciaux situés dans les zones réglementées, y compris chez les petits détenteurs de la zone de protection, cette fois par sondage. Les résultats d'analyses obtenus sur ces prélèvements pourront apporter des éléments permettant aux experts de se prononcer sur les mesures de surveillance complémentaires ultérieures.

En matière de surveillance de l'avifaune, les experts soulignent qu'il convient de renforcer la recherche de mortalités anormales, même si l'on ne connaît pas à ce jour le pouvoir létal des virus en cause chez les oiseaux sauvages. Le Gecu note qu'une surveillance active ne peut pas se faire de manière très efficace et pertinente sur des oiseaux chassés ou sur des appelants en Dordogne. En effet, la chasse au gibier d'eau est peu pratiquée d'une part et les canards appelants sont quasiment absents du département, d'autre part. De plus, la chasse au gibier migrateur en Dordogne concerne surtout les palombes (pigeons ramiers) qui ne sont pas des oiseaux *a priori* très réceptifs ni sensibles aux virus influenza (ils sont par contre sensibles aux paramyxovirus de la maladie de Newcastle). De même, il n'existe pas de site de capture d'anatidés en Dordogne dans les programmes de baguages de l'ONCFS ou du Muséum national d'histoire naturelle, les plus proches étant situés dans l'Indre (la Brenne), la Gironde et les Hautes Pyrénées. La réalisation de prélèvements sur des oiseaux capturés dans ces sites n'est de toute façon pas à envisager tant que la circulation de virus H5HP n'est pas avérée dans l'avifaune sauvage. A ce stade, la seule surveillance de l'avifaune en Dordogne repose donc sur le renforcement de la recherche d'oiseaux morts et, le cas échéant, la réalisation de recherches virologiques *ad hoc*.

6 Question 4 : au vu des éléments présentés en amont, une actualisation des travaux et recommandations antérieurs de l'Anses pour la population est-elle nécessaire au regard de la pathogénicité du virus

6.1. Risque d'exposition par ingestion, notamment par consommation (1) d'aliments crus et cuits, tels que la viande (volaille), les œufs, les produits transformés, (2) d'eau potentiellement contaminée par le virus de la grippe aviaire, (3) d'aliments souillés par de l'eau potentiellement contaminée par le virus de la grippe aviaire

Dans l'attente des résultats de séquençage complet des virus IA HP H5N1 et H5N2, le Gecu ne peut actuellement apporter qu'une réponse préliminaire et limitée à cette question.

Les experts rappellent toutefois que, hormis quelques rares suspicions liées à l'ingestion de sang et de viscères crus de volailles en Asie (Gambotto *et al.*, 2008), aucun cas humain n'a été confirmé pour l'IA HP H5N1 asiatique *via* la consommation d'aliments ou d'eau, malgré son potentiel zoonotique avéré. Dans son avis 2005-SA-0258, qui portait sur l'appréciation du risque pour l'homme *via* la consommation de denrées provenant de volailles contaminées par le virus H5N1 HP asiatique, l'Afssa avait ainsi estimé le risque pour le consommateur nul à négligeable (l'estimation négligeable résultant de ces rares suspicions, liées à des modes de consommation très particuliers).

6.2. Risque d'exposition par voie respiratoire, notamment lors de manipulation de volailles et de préparation de produits issus de volailles infectées

Dans l'attente des résultats de séquençage complet des virus IA HP H5N1 et H5N2, le Gecu ne peut pas actuellement répondre à cette question. Cependant, dans la limite des données disponibles sur les virus IA HP français détectés depuis fin novembre dans les trois premiers foyers, les experts ne notent pas un tropisme significativement plus prononcé pour l'appareil respiratoire des volailles infectées, ces virus ayant été détectés aussi bien à partir d'écouvillons cloacaux que trachéaux, avec une charge virale similaire. Il n'en est pas de même pour les virus H5N1 HP de la lignée asiatique préférentiellement excrétés par voie respiratoire chez les oiseaux

et transmis à l'homme par voie respiratoire. De plus, à ce jour, aucun cas humain en lien avec ces trois foyers n'a été rapporté.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU GECU IA HP H5 2015

Compte tenu des données disponibles à la date de signature de l'avis, le Gecu ne peut apporter que quelques éléments de réponse très préliminaires sur le potentiel zoonotique des virus IA HP H5N1 et H5N2 détectés en Dordogne. Néanmoins, les experts :

- rappellent que le virus H5N1 détecté en Dordogne est différent des virus IA HP H5N1 de la lignée asiatique A/goose/Guandong/1/96 et que des cas d'infection chez l'homme n'ont jamais été rapportés pour les virus H5N1 autres que ceux de cette lignée asiatique, ni pour les virus H5N2 ;
- estiment que dans la situation actuelle il n'y a pas d'éléments permettant d'affirmer que les restrictions de mouvements des chiens et chats sont nécessaires et doivent être appliquées dans le cas présent, hormis dans les élevages infectés ;
- soulignent qu'en dehors de quelques rares suspicions, non confirmées, liées à l'ingestion de sang et de viscères crus de volailles en Asie, aucun cas humain n'a été confirmé pour l'IA HP H5N1 asiatique *via* la consommation d'aliments ou d'eau.

Le Gecu estime que :

- les deux hypothèses les plus probables sur l'origine de l'infection sont (1) la circulation chez les volailles d'IA FP ayant muté en HP chez ces volailles, et (2) moins probablement, la circulation dans l'avifaune, d'IA FP ayant muté en HP chez les volailles ;
- à ce stade, la seule surveillance de l'avifaune en Dordogne repose sur le renforcement de la recherche d'oiseaux morts et, le cas échéant, la réalisation de recherches virologiques *ad hoc*, compte tenu de la particularité du département vis-à-vis des oiseaux d'eau

Dans ce contexte, les experts recommandent:

- de réaliser dans le cadre de la surveillance programmée obligatoire au sein de l'union européenne, des prélèvements pour l'analyse virologique après une suspicion sérologique, dans les meilleurs délais, afin qu'ils soient compatibles avec une possible détection virale ;
- d'associer systématiquement, dans le cadre de la surveillance mise en place suite à ces foyers, des analyses sérologique et virologique ;
- de réaliser des prélèvements, même en l'absence de signes cliniques lors des visites d'élevages, compte tenu de la possibilité d'infections inapparentes.

La situation sanitaire française au regard des IA HP détectés en Dordogne évoluant rapidement, le présent avis correspond aux données disponibles et à la situation à la date de sa signature. Les réponses et recommandations du Gecu pourront être reconsidérées au regard de nouvelles données disponibles.

	Amino acid position	Virus H5N1 : A/chicken/France/150169a/2015	Comments	References
PB2	I63T	I63	Decrease pathogenicity in mice	PubMed : 21367983
	D256G	D256	Enhanced polymerase activity, mammalian host adaptation	PubMed : 19052090
	T271A	T271	"PB2-271A confers higher replication in mammalian cells and mice than does PB2-271T (typically found in avian influenza viruses)"	PubMed : 25812763
	Q591K	Q591	Enhanced replication efficiency and increased virulence in mice - A basic residue at PB2 position 591 (in 3 dimensional structure close to position 627) was shown to compensate for the lack of PB2-627K in the 2009 pandemic H1N1.	PubMed : 20700447;
	E627K	E627	A/Vietnam/1203/2004 isolate possessing 627Lys compared to A/Vietnam/1204/2004 with 627Glu increased replicated systemically in mice. Introduction of the Glu627Lys substitution in the A/chicken/Yamaguchi/7/2004 backbone conferred increased polymerase activity of RNP expressed. Introduction of the Glu627Lys substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased polymerase activity of RNP expressed.	PubMed:20016035, PubMed:17922570, PubMed:17521765, PubMed:11546875, PubMed:15016548, PubMed:17098982
	D701N	D701	Introduction of Asp701Asn substitution in the A/duck/Guangxi/22/2001 backbone conferred efficient replication in the nose, trachea and lung of guinea pigs at titer levels comparable to A/duck/Guangxi/35/2001.	PubMed: 20041223, PubMed:19264775
	M28I ; A274T; K526R ; I553V; L607V	M28, A274, K526, I553, L607	A/duck/Guangxi/53/2002 differed from A/duck/Fujian/01/2002 by Met28Ile, Ala274Thr, Lys526Arg, Ile553Val, Leu607Val mutations. A/duck/Guangxi/53/2002 showed reduced polymerase activity.	PubMed:20211480
	L89V; G309D ; T339K; R477G; I495V; K627E; A676T	L89, D309, K339, G477, V495, E627, I676	Introduction of Leu89Val, Gly309Asp, Thr339Lys, Arg477Gly, Ile495Val, Lys627Glu, Ala676Thr naturally occurring substitutions in the A/wild duck/Hunan/021/2005 backbone conferred increased polymerase activity in mouse cells.	PubMed:19393699
R368Q; Q391E; Q447H; K627E T271E	R368, E391, Q447, E627, T271	Introduction of the substitutions Arg368Gln, Gln391Glu, Gln447His, Lys627Glu in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred reduced virulence as indicated by lethality in mice and conferred histologic alteration in the lungs, liver and brain of ferrets. adaptation hote mammifère H1N1	PubMed:16533883	
PB1	K207R	K207	Introduction of Lys207Arg substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased virulence as indicated by mortality in mallards. Clinical signs of disease observed in mallards: cloudy eyes, appeared depressed, neurological signs. Introduction of Lys207Arg substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred decreased polymerase activity as indicated by the luciferase activity.	PubMed:17553873
	Y436H	Y436	Introduction of Tyr436His substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred decreased virulence as indicated by the survival rate of mice.	PubMed:17553873
	T677M	T677	Decrease virulence in mice	Pubmed : 21367983
	V3A; N328K; N375S	V3, N328, T375	Introduction of Val3Ala, Asn328Lys, Asn375Ser substitutions in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased virulence as indicated by lethality in mice.	PubMed:16533883
	H99Y; I368V	H99, I368	Introduction of His99Tyr and Ile368Val naturally occurring substitutions in the A/Indonesia/5/2005 backbone conferred increased airborne transmission in mammals	PubMed:22723413
V473L; P598L	V473, L598	Introduction of Val473Leu and Pro598Leu substitutions in the recombinant virus A/Cambodia/P0322095/2005 (PB1, PB2, PA, NP) x WSN conferred decreased polymerase activity in 293 T cells.	PubMed:22090209	
PB1-F2	N66S	S66	Introduction of Asn66Ser substitution in the A/Hong Kong/156/1997 backbone conferred increased replication efficiency as indicated by growth kinetics in MDCK and lungs of mice. Mice inoculated with the mutant virus showed significant weight loss. Introduction of Asn66Ser substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased replication in CNS 8 days post infection using plaque assay.	PubMed:21852950
PA	T515A	T515	Introduction of Thr515Ala substitutions in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred decreased polymerase activity as indicated by the luciferase activity, caused no mortality in ducks.	PubMed:17553873
	P149S; R266H; K357I; T515S	S149, R266, T357, T515	A/duck/Guangxi/53/2002 differed from duck/Fujian/01/2002 by Pro149Ser, Arg266His, Lys357Ile, Thr515Ser mutations. A/duck/Guangxi/53/2002 had limited lethality in mice.	PubMed:20211480
HA	D110N	N110	Introduction of Asp110Asn substitution in the A/chicken/Fujian/1042/05 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 receptor as indicated by the hemadsorption assay with horse and guinea pig erythrocytes.	PubMed:19020946
	H119Y	H119	Increases HA heat stability as detected in ferret transmissible virus	
	S137N	S137	Introduction of Ser137Asn naturally occurring substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 by measuring hemagglutination activities using enzymatically modified chicken RBCs.	PubMed:20427525
	S149A	S149	Introduction of Ser149Ala substitution in the A/Thailand/KAN 1/2004 backbone conferred alpha 2-6 linked receptor binding using resialylated HA assay.	PubMed:17690300
	A150V	A150	Introduction of Ala150Val substitution in the A/Cambodia/40808/2005 backbone conferred alpha 2-6 linked receptor binding using HA assay with human, horse and guinea pig RBCs.	PubMed:21343450, PubMed:18632950
	G155R	G155	Increased virus binding to alpha 2-6	PubMed : 17108965
	S171N; T172A	N171, A172	Introduction of Ser171Asn, Thr172Ala naturally occurring substitutions in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased binding to alpha 2-6SAL without loss of binding to alpha 2-3SAL by comparing the hemagglutinin activity using enzymatically modified chicken RBCs.	PubMed:20427525
	N198K ou N198D	N198	Mutations at residue 198 (186 in the H3 HA) have been linked to changes in receptor specificity from viruses known to recognize avian receptor to ones that recognize the human receptor.	PubMed:17108965
	D199G	D199	Introduction of Asp199Gly substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 relative to WT using sialoglycan ELISA.	PubMed:22056389
	E202G	E202	Introduction of Glu202Gly substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased binding to alpha2-6 relative to WT using sialoglycan ELISA.	PubMed:22056389
	T204I	T204	Introduction of Thr204Ile substitution in the A/Thailand/KAN 1/2004 backbone conferred alpha 2-6 linked receptor binding using glycan microarrays.	PubMed:17690300
	K205R	K205	Introduction of Lys205Arg naturally occurring substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 without loss of binding to alpha 2-3 by comparing HA activities using enzymatically modified chicken RBCs.	PubMed:20427525
	Q208H	Q208	Introduction of Gln208His substitution in the A/duck/Egypt/D18r12/2007 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 using solid phase direct binding assay with sialylglycopolymer containing N-acetylneuraminic acid linked to galactose.	PubMed:21637809
	N209K	N209	Introduction of Asn204Lys substitution in the A/Vietnam/1194/2004xPR8 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 using a solid phase binding assay with the sodium salts of sialylglycopolymers.	PubMed:17108965
	V226I	V226	Introduction of Val226Ile substitution in the A/duck/Egypt/D18r12/2007 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 using solid phase direct binding assay with sialylglycopolymer containing N-acetylneuraminic acid linked to galactose.	PubMed:21637809
	K234E	K234	Introduction of Lys234Glu substitution in the A/Thailand/KAN 1/2004 backbone conferred increased replication efficiency since the virus replicated to high titers at each time point investigated in lung. The mutant also decreased virulence as indicated by lethal dose in mice.	PubMed:20519408, PubMed:18632950
	N236K	N236	Reduces heat stability of HA, results in change from avian-type to huma-, type receptor binding specificity	Pubmed : 25812763
	Q238L	Q238	Introduction of Gln238Leu substitution in the A/Indonesia/05/2005 backbone conferred agglutinated alpha 2-6 but not alpha 2-3 in turkey red blood cells (TRBC) using hemagglutination assay.	PubMed:20392847
	S239N	S239	Introduction of Ser239Asn substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased binding to 6' sialyl lactosamine relative to WT parental virus using ELISA based assay.	PubMed:16226289, PubMed:20130132, PubMed:20392847, PubMed:22056389, PubMed:18632950
	G240S	G240	Introduction of Gly240Ser naturally occurring substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 but lost affinity to alpha 2-3 by comparing hemagglutination activities of enzymatically modified chicken red blood cells (cRBCs).	PubMed:16543414, PubMed:20392847, PubMed:20427525
	S251P	P251	Introduction of Ser251Pro substitution in the A/duck/Egypt/D18r12/2007 backbone conferred slight increased binding to alpha 2-6 using solid phase binding assay.	PubMed: 21637809
	E91K	E91	Introduction of Glu86Lys, Ser134Pro, Arg508Lys substitutions in the A/Vietnam/1194/2004 (HA,NA) x PR8 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 using a solid phase binding assay with the sodium salts of sialylglycopolymers.	PubMed:17108965
	S139P	S139	Introduction of Glu86Lys, Ser134Pro, Arg508Lys substitutions in the A/Vietnam/1194/2004 (HA,NA) x PR8 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 using a solid phase binding assay with the sodium salts of sialylglycopolymers.	PubMed:17108965
	R509K	R509	Introduction of Glu86Lys, Ser134Pro, Arg508Lys substitutions in the A/Vietnam/1194/2004 (HA,NA) x PR8 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 using a solid phase binding assay with the sodium salts of sialylglycopolymers.	PubMed:17108965
	H119Y; T172A; Q238L; G240S	H119, A172, Q238, G240	Introduction of the His119Tyr, Thr172Ala, Gln238Leu, Gly240Ser naturally occurring substitutions in the A/Indonesia/5/2005 backbone conferred increased airborne transmission in ferrets using paired transmission cages.	PubMed:22723413
	L145V; A150V	S145, A150	A/Thailand/676/2005 with Leu145Val, Ala150Val mutations that conferred alpha 2-6 linked receptor binding using solid phase direct binding assay with sialylglycopolymer.	PubMed:17626098
	L145V; I167T	L145; I167	Increased virus binding to alpha 2-6	PubMed : 20427525; PubMed : 17626098
S149; T204I	S149, T204	Introduction of Ser149Ala, Thr204Ile substitutions in the A/Thailand/KAN 1/2004 backbone conferred alpha 2-6 linked receptor binding using resialylated hemagglutination assay.	PubMed:17690300	
G155R; N198K	G155; N198	Mutations at residue 182 (186 in the H3 HA) have been linked to changes in receptor specificity from viruses known to recognize avian receptor to ones that recognize the human receptor.	PubMed:17108965	
N170D; Q238L; N260D	N170, Q238, N260	Introduction of Asn170Ser, Gln238Leu, Asn260Asp naturally occurring substitutions in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased affinity to sialylglycopolymers possessing SAalpha2-6Gal using solid phase assay.	PubMed:18404209	
S171N; T172A	N171, A172	Introduction of Ser171Asn, Thr172Ala naturally occurring substitutions in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased binding to alpha 2-6SAL without loss of binding to alpha 2-3SAL by comparing the hemagglutinin activity using enzymatically modified chicken RBCs.	PubMed:20427525	
T172A; Q238L	A172, Q238	Introduction of Thr172Ala, Gln238Leu naturally occurring substitutions in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased binding to alpha2-6SAL by comparing the hemagglutinin activity using enzymatically modified chicken RBCs.	PubMed:20427525	
S171N; T172A; S239N	N171, A172, S239	Introduction of Ser171Asn, Thr172Ala, Ser239Asn substitutions in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased affinity for alpha2-6SAL using solid phase assay. The mutant virus showed 100 fold reduction in the lethality of WT.	PubMed:19116267	
N198K; Q208R; Q238L; S239N; G240S	N198, Q208, Q238, S239, G240	Introduction of Asn198Lys, Gln208Arg, Gln238Leu, Ser239Asn, Gly240Ser substitutions in the A/Indonesia/5/2005 backbone agglutinated alpha 2-6 and retained affinity for alpha 2-3 in shown using hemagglutination assay with modified turkey red blood cells (TRBC).	PubMed:20392847	
N198K; Q238L; S239N; G240S	N198, Q238, S239, G240	Increased virus binding to alpha 2-6	PubMed : 20392847	
N198K; Q238L; G240S	N198, Q238, G240	Increased virus binding to alpha 2-6	PubMed : 203992847	
E199G; E202D; K205S; Q238L; G240S	D199, E202, K205, Q238, G240	Introduction of Glu199Gly, Glu202Asp, Lys205Ser, Gln238Leu, Gly240Ser substitutions in the A/Hong Kong/486/1997 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 compared to parent using hemagglutination assay with resialylated turkey red blood cells (TRBC).	PubMed:21397290	
E199G; Q238L; G240S	D199, Q238, G240	Increased virus binding to alpha 2-6	PubMed : 22056389	

	E199G; S239N	D199, S239	Introduction of Asp199Gly and Ser239Asn in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 while retaining strong preference for alpha 2-3 sialoglycans using glycan array analysis.	PubMed:22056389
	E202G; Q238E; G240S	E202, Q238, G240	Introduction of Glu185Gly, Gln221Leu, Gly223Ser substitutions in the A/Egret/Egypt/1162/NAMRU 3/2006 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 and decreased binding to alpha 2-3 sialoglycans using glycan array analysis.	PubMed: 22056389
	Q208R; Q238L; S239N; G240S	Q208, Q238, S239, G240	Introduction of Asn198Lys, Gln208Arg, Gln238Leu, Ser239Asn, Gly240Ser substitutions in the A/Indonesia/5/2005 backbone agglutinated alpha 2-6 and retained affinity for alpha 2-3 in shown using hemagglutination assay with modified turkey red blood cells (TRBC).	PubMed:20392847
	Q208R; Q238L; G240S	Q208, Q238, G240	Introduction of Gln191Arg, Gln221Leu, Gly223Ser substitutions in the A/Egret/Egypt/1162/NAMRU 3/2006 backbone conferred increased binding to alpha2-6 and decreased binding to alpha2-3 sialoglycans using glycan array analysis.	PubMed:20392847, PubMed:22056389
	Q208R; S239N;	Q208, S239	The Gln192Arg mutation in the HA of enhanced the capacity of the avian H5N1 HA to recognize human-type SAa2,6Gal receptors. Introduction of the Ser223Asn mutation further increased the binding capacity although the latter did not have an effect on its own.	PubMed: 17108965
	N209K; R513K	N209, R513	Introduction of Asn204Lys, Arg508Lys substitutions in the A/Vietnam/1194/2004 backbone conferred increased binding to alpha 2-6 using a solid phase binding assay with the sodium salts of sialylglycopolymers.	PubMed: 17108965
	Q238L; S239N; G240S	Q238, S239, G240	Increased virus binding to alpha 2-6	PubMed : 20392847
	Q238L; G240S	Q238, G240	Introduction of reversions of Gln233Leu and Gly235Ser substitutions in the A/Vietnam/1194/2004 backbone conferred decreased expression of proinflammatory response in human respiratory epithelial cells by measuring levels of TNF alpha, IL-6 mRNA after infection of virus.	PubMed:14671130, PubMed:16543414, PubMed:18672252, PubMed:18404209, PubMed:21397290, PubMed:20427525, PubMed:20392847, PubMed:21345953, PubMed:22056389, PubMed:20041223, PubMed:19924306
	T331I	T331	Restores the heat stability of HA, possibly compensating other HA mutations in some viruses with human-type receptor binding specificity	Pubmed : 25812763
	K400I	K400	Reduces the pH value at which fusion occurs in H5 HA	Pubmed : 25812763
NP	N319K	N319	The NP 319K, together with PB2 701N and 714R, PA 615N, PB1 13P and 678N causes increase in polymerase activity and confers adaptation of avian influenza virus to the mammalian host.	PubMed: 16339318
	Q357K (with PB2627K)	Q357	Enhanced virulence in mice	PubMed : 18248089
	R99K; S345N	R99, S345	Introduction of Arg99Lys and Ser345Asn naturally occurring substitutions in the A/Indonesia/5/2005 backbone conferred airborne transmission in mammals.	PubMed:22723413
	deletion	No		
	V116A	V116	Introduction of Val95Ala substitution in the A/Turkey/15/2006 backbone conferred decreased sensitivity to oseltamivir and zanamivir using NA inhibition assay and measuring NA enzyme kinetics.	PubMed: 20016036; PubMed : 20523902; PubMed : 17112602;
	I117V	I117	A/Chicken/Indonesia/Wates/77/2005 isolate with Ile97Val substitution conferred decreased sensitivity to oseltamivir using fluorescence based NA enzyme inhibition assay.	PubMed:17112602, PubMed:20523902, PubMed:18836532
	E119A/G/V	E119	Introduction of Glu119Gly substitution in the A/Quebec/144147/09 backbone conferred resistance to oseltamivir, zanamivir and peramivir using NA inhibition assay.	PubMed: 21148493
	Q136L/K/R	Q136	Introduction of Gln136Lys naturally occurring substitution in the A/Panama/1310/2008 backbone conferred reduced susceptibility to zanamivir and peramivir.	PubMed: 19917319; PubMed : 19641000
	V149A	V149	Introduction of Val129Ala substitution in the A/CAM/408008/2005 backbone conferred decreased sensitivity to zanamivir using NA inhibition assay.	PubMed:21343450
	R156K	R156	Introduction of Arg156Lys naturally occurring substitution in the A/Hong Kong/213/03 backbone conferred resistance to oseltamivir, peramivir and zanamivir using NA inhibition assay.	PubMed:22379077
	D199N	D199	A/New York/4438/2009 isolate contained the Asp199Asn substitution that conferred decreased sensitivity to oseltamivir using NA inhibition assay.	PubMed: 21288815
N1	I223M/V/L/R/K	I223	Compared to A/California/07/2009, A/Ontario/313762/2009(H1N1) isolate contained the Ile223Arg substitution that conferred decreased sensitivity to oseltamivir, zanamivir using NA inhibition assay.	PubMed: 21801626; PubMed : 20858074; PubMed : 20879894
	S247N	S247	A/chicken/Laos/13/08 isolate with Ser227Asn substitution conferred decreased oseltamivir sensitivity using NA inhibition assay	PubMed: 20016036
	H275Y	H275	Introduction of His255Tyr naturally occurring substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone conferred decreased oseltamivir sensitivity as indicated by measuring inhibition of neuraminidase activity.	PubMed: 19651908; PubMed : 1170976; PubMed : 17296744; PubMed : 18368779; PubMed : 19022400; PubMed : 16228009; PubMed : 16371632;
	E278Q	E278	Introduction of Glu258Gln naturally occurring substitution in the A/Vietnam/1203/2004 backbone decreased oseltamivir sensitivity using plaque reduction assay in MDCK cells.	PubMed:17296744
	N295S	N295	Asn275Ser substitution found in A/Egypt/1425 NAMRU3/2006 isolate conferred decreased oseltamivir sensitivity from patients treated with oseltamivir, increased replication in ferrets.	PubMed: 20701864; PubMed : 21367898; PubMed : 19022400; PubMed : 21148493 ; PubMed : 17855542;
M1	N30D	D30	Increased virulence in mice	PubMed : 19117585
	T139A	T139	All five mutations (T139A (and silent mutation: T121C) of M1, D538G in PB1, K482R (silent mutation: G912A) in PB2, N369I in NA and W47G in HA2) control virulence and replicative capacity in mice. The PB1 and PB2 mutations are shown to be host restrictive in changing the virus to a mouse specific strain.	PubMed: 10426210
	T215A	A215	Increased virulence in mice	PubMed : 19117585
M2	L26F	L26	This residue is one of the critical amino acid occurring within the transmembrane domain of M2 protein. Substitution at this residue results in loss of sensitivity to M2 inhibitor drugs.	PubMed: 15673732
	V27A	V27	It is shown that single-amino-acid substitution at this position within the transmembrane domain of M2 produces amantadine resistance in influenza viruses	PubMed: 15673732
	A30V/T/S	A30	It is shown that single-amino-acid substitution at this position within the transmembrane domain of M2 produces amantadine resistance in influenza viruses	PubMed: 15673732
	S31N/S	S31	It is shown that single-amino-acid substitution at this position within the transmembrane domain of M2 produces amantadine resistance in influenza viruses	PubMed: 15673732
	G34E	G34	It is shown that single-amino-acid substitution at this position within the transmembrane domain of M2 produces amantadine resistance in influenza viruses	PubMed: 15673732
	P42S	S42	Introduction of Pro42Ser substitution from A/Duck/Guangxi/27/03 in the A/Duck/Guangxi/12/03 backbone conferred increased virulence as indicated by lethality in mice and the systemic spread of infection. This substitution also affects IFN pathway. Human epithelial lung A549 cells were infected with mutant A/Duck/Guangxi/12/03. Then supernatants from A549 cells were used to determine the levels of secreted IFN alpha/beta in bioassay. Infected cells did not inhibit viral replication.	PubMed:18032512
	deletion	No	increase virulence in Mice	PubMed : 18317917; PubMed : 12195436
	E92D	D92	Introduction of Glu92Asp in the A/HK/156/97 backbone conferred cytokine resistance using antiviral activity assay by comparing viral titers after pretreatment with IFN gamma, IFN alpha, TNF alpha. Introduction of Glu92Asp in the A/HK/156/97 backbone had viral titers similar to PR8 when inoculated pigs.	PubMed: 12195436
N51	L103F; I106M	F103, M106	Introduction of Leu103Phe and Ile106Met substitutions in the A/Hong Kong/483/1997 backbone conferred increased virulence compared to WT by measuring lethality in mice. This dual substitution also spread systemically after measuring viral titers in lung, peripheral blood, spleen and brain. The histopathological assessment of lungs in mice show lung inflammation, accumulation of neutrophils and exudate in the alveolar spaces.	PubMed: 19052083; PubMed : 21593152
	N205S; G210R	S205, G210	Residues at positions 200 and 205 of NS1 contribute to enhanced type I interferon (IFN) antagonistic activity. Together, amino acid differences at residue 134 of HA, at 200 and 205 of NS1, and positions 47 and 51 of NS2 cause difference in virulence between high and low pathogenic H5N1 viruses.	PubMed: 20862325
	227-230 (presence of PDZ ligand domain)	ESEV	ESEV is consensus among contemporary HP H5N1	PubMed : 18334632
	227-230 (presence of PDZ ligand domain)	ESEV	Introduction of the PL motif at the C terminal in the virus A/WSN/33 conferred significant weight loss compared to WT. The virus variant showed severe alveolitis and hemorrhage in lung tissue of mice.	PubMed: 18334632
NS2	T47A	A47	decreased antiviral reponse in host	PubMed : 20862325
	M51I	M51	decreased antiviral reponse in host	PubMed : 2086225

Conclusion : La comparaison de la séquence nucléotidique de l'échantillon 150169a avec les bases de données ou les synthèses bibliographiques récentes recensant les déterminants de l'adaptation des virus influenza A à l'homme révèle que le virus étudié ne présente pas l'ensemble des déterminants connus pour favoriser la transmission des virus aviaires à l'homme. Cependant, et comme une majorité de virus aviaires contemporains faiblement pathogènes pour les oiseaux, circulant en Europe, le virus présente un certain nombre de mutations préalablement identifiées comme susceptibles de favoriser la réplication et/ou d'interférer avec les réponses antivirales chez les mammifères, ce qui ne permet pas d'exclure la survenue d'une infection respiratoire dans des circonstances particulières de forte exposition aux oiseaux infectés.

A Ploufragan, le 13 décembre 2015

François-Xavier Briand, Audrey Schmitz, Nicolas Eterradossi et Eric Niqueux (LNR influenza Aviaire)
Sylvie van der Werf, (CNR virus influenzae, Institut Pasteur)

Conclusion : The comparison of the nucleotidic sequence of sample 150169a with databanks and recent literature reviews compiling molecular determinants promoting adaptation of influenza A viruses to humans reveals that the studied virus does not exhibit all determinants previously reported as allowing the transmission of avian viruses to humans. However, as many contemporary avian viruses currently circulating in Europe, the virus exhibits several changes previously described as possibly increasing virus replication and/or interfering with antiviral responses in mammals, so that respiratory infections cannot be excluded under specific circumstances of intense human exposure to infected birds.

In Ploufragan, 13th December 2015

François-Xavier Briand, Audrey Schmitz, Nicolas Eterradossi et Eric Niqueux (LNR influenza Aviaire)
Sylvie van der Werf, (CNR virus influenzae, Institut Pasteur)

La séquence génomique complète de l'échantillon 150169a a été établie par la Plate-forme Anses de séquençage à haut débit (Unité Génétique Virale et Biosécurité, Anses laboratoire de ploufragan-Plouzané, France)

Légende

La numérotation est réalisée à partir de la première methionine (quel que soit le segment) / Numbering from the first methionin residue in all segments.

Les commentaires sont basés sur la publication "H5N1 genetic changes Inventory : A tool for Influenza Surveillance and preparedness" du CDC (<http://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5n1/inventory.htm>) ainsi que sur l'annotation automatique de la séquence analysée, réalisée sur le site "Influenza Research database" (http://www.fludb.org/brc/search_landing.spg?decorator=influenza); enfin sur la récente revue Neumann & Kawaoka (2015), Transmission of influenza A viruses, *Virology*, 479-480: 234-246

 Présence dans la séquence analysée d'un acide aminé décrit dans la littérature comme i) favorable à la réplication (*in vivo* ou *in vitro sur cellules de mammifères*, ou ii) favorable au pouvoir pathogène ou à la transmission entre individus chez une espèce mammifère, ou iii) favorable à la résistance aux antiviraux

 Présence dans la séquence analysée d'un acide aminé non associé dans la littérature à aucun des critères i), ii) ou iii) mentionnés plus haut

 Au sein d'une série de positions aminopeptidiques qui ont été étudiées en association, présence à la fois de positions répondant aux deux critères précédents

Table caption

Numbering from the first methionin residue in all segments.

Comments are based on the publication "H5N1 genetic changes Inventory : A tool for Influenza Surveillance and preparedness" from CDC (<http://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5n1/inventory.htm>) and on the automated annotation of the studied sequence using the "Influenza Research database" online resource (http://www.fludb.org/brc/search_landing.spg?decorator=influenza), and on recent review Neumann & Kawaoka (2015), Transmission of influenza A viruses, *Virology*, 479-480: 234-246

 The amino acid present at this position in the studied sequence has been reported in the scientific literature as i) associated with replication efficiency (*in vivo* or *in vitro in cultured cells*) in mammals, or ii) associated with pathogenicity or transmission between individuals in mammals, or iii) associated with decreased sensitivity to antivirals

 The amino acid present at this position in the studied sequence has not been associated with criteria i), ii) or iii).

 In a series of aminoacid positions that have been studied jointly, some positions of the studied sequence have been associated with criteria i), ii) or iii), whereas other positions do not.

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa (2006) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation qualitative du risque sanitaire pour l'homme lié à la présence dans l'eau destinée à la consommation humaine et dans divers effluents aqueux de virus Influenza hautement pathogène, dans le cas d'une épizootie ou dans le cas d'une épidémie humaine
- Afssa (2006) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'*Influenza* aviaire : évaluation du risque sanitaire représenté par les chats, en tant que vecteurs du virus *Influenza* aviaire H5N1 hautement pathogène d'origine asiatique, pour les autres espèces animales et pour les personnes en contact avec les chats (saisine 2006-SA-0074)
- Afssa (2005) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation du risque de transmission des virus *Influenza* aviaires de sous-types H5 et H7 hautement pathogènes, à l'homme, lors de l'ingestion de denrées alimentaires d'origine animale issues de volailles ou de gibier à plume
- Briand FX, Le Gall-Reculé G, Guillou-Cloarec C, Ogor K, Jestin V (2010) Phylogeny and genotyping of recent avian low-pathogenic H5 subtype influenza viruses from French ducks. *J Gen Virol* 91(4) 960-970
- Cherbonnel M, La mandé J, Allée C, Schmitz A, Ogor K, Le Gall-Reculé G (2007) Virologic Findings in Selected Free-Range Mule Duck Farms at High Risk for Avian Influenza Infection. *Avian Diseases* 51,408-413
- Freidl GS, Meijer A, de Bruin E, de Nardi M, Munoz O, Capua I, Breed AC, Harris K, Hill A, Kosmider R, Banks J, von Dobschuetz S, Stark K, Wieland B, Stevens K, van der Werf S, Enouf V, van der Meulen K, Van Reeth K, Dauphin G, Koopmans M, Flurisk consortium (2014) Influenza at the animal-human interface : a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Euro Surveill.* 19(18):pii=20793. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20793>
- Gambotto A, Barratt-Boyes SM, de Jong MD, Neumann G, Kawaoka Y (2008) Human infection with highly pathogenic H5N1 influenza virus. *Lancet*, 371: 1464–1475
- Guerry et al (2014) Bilan de la surveillance de l'Influenza aviaire et de la Maladie de Newcastle en France en 2013. *Bull épid santé anim et alim* n°64 / Spécial MRE - Bilan 2013, 54-59
- Guerry I, Schmitz A, Rautureau S, Niqueux E, Briand FX, Jestin V (2015) Bilan de la surveillance de l'Influenza aviaire et de la maladie de Newcastle en France en 2014. *Bull épid santé anim et alim* n°71/ spécial MRE – Bilan 2014, 59-65
- Jestin V, Schmitz A, Niqueux E, Briand FX, Brochet AL, Picault JP, Hars J, Sadonès H (2010) Maintien des objectifs et modalités de la surveillance de l'influenza aviaire en 2009 : bilan stable par rapport à 2008. *Bull épid santé anim et alim* n°40 / Spécial MRC - Bilan 2009, 41-46
- Munoz O, de Nardi M, van der Meulen K, Van Reeth K, Koopmans M, Harris K, von Dobschuetz S, Freidl G, Meijer A, Breed A, Hill A, Kosmider R, Banks J, Stark KDC, Wieland B, Stevens K, van der Werf S, Enouf V, Dauphin G, Dundon W, Cattoli G, Capua I, Flurisk consortium (2015) Genetic Adaptation of Influenza A Viruses in Domestic Animals and Their Potential Role in Interspecies Transmission: A Literature Review. *Ecohealth*, DOI: 10.1007/s10393-014-1004-1
- Sadonès H, Schmitz A, Niqueux E, Briand FX, Jestin V (2011) Surveillance de l'influenza aviaire en France en 2010. *Bull épid santé anim et alim* n°46 / Spécial MRC - Bilan 2010, 44-46
- Sadonès H, Hars J, Schmitz A, Briand FX, Niqueux E (2012) Surveillance de l'influenza aviaire et de la maladie de Newcastle en France en 2011. *Bull épid santé anim et alim* n°54 / Spécial MRE - Bilan 2011, 49-53
- Sadonès H, Hendriks P, Hars J, Niqueux E, Schmitz A, Briand FX (2013) Bilan de la surveillance de l'Influenza aviaire et de la Maladie de Newcastle en France en 2012. *Bull épid santé anim et alim* n°59 / Spécial MRE - Bilan 2012, 54-59