

Maisons-Alfort, le 27 octobre 2022

AVIS

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

**relatif à « l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination au regard de
l'influenza aviaire hautement pathogène chez les galliformes »**

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 à 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 publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 29 juillet 2022 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Élaboration d'une stratégie nationale de vaccination au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène ».

Cette saisine a été scindée en deux parties, traitées avec les numéros :

- 2022-SA-139 pour l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène chez les galliformes (questions a et b), objet du présent avis ;
- 2022-SA-0165 pour l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène chez les palmipèdes (question c) qui sera traitée ultérieurement.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1. Contexte de la saisine :

1.1.1. Situation épidémiologique de la France vis-à-vis de l'influenza aviaire hautement pathogène

Au cours de la dernière décennie, l'Europe a connu des crises majeures répétées résultant de la diffusion du virus de l'influenza aviaire hautement pathogène en élevage, dont quatre ont particulièrement touché la France au cours des saisons 2015-2016, 2016-2017, 2020-2021 et 2021-2022.

L'épizootie de 2021-2022 a été particulièrement dramatique pour la France, avec environ 1 400 foyers détectés dans le compartiment domestique conduisant à la mise à mort de plus de 21 millions de volailles. Cette épizootie s'est traduite par trois vagues : après quelques cas dans le Nord en novembre, la première vague s'est manifestée dans le Sud-ouest dès le mois de décembre, puis une deuxième vague a débuté fin février dans une région jusqu'alors épargnée par les crises d'influenza aviaire, le Grand-ouest, d'une très grande intensité, avec 860 foyers recensés. Enfin, une troisième vague a touché la région du « Centre-ouest » à partir d'avril, se manifestant principalement dans les départements du Lot et de la Dordogne.

Outre le nombre de foyers particulièrement élevé, la saison 2021-2022 a mis en évidence une vulnérabilité des lignées de volailles reproductrices. De nombreux élevages grand-parentaux et parentaux ont été infectés par un virus influenza aviaire hautement pathogène (IAHP), mettant en péril la génétique aviaire française. Des mesures de sauvegarde inédites ont été déployées afin de préserver ce secteur de la filière avicole.

Les résultats des investigations épidémiologiques réalisées par l'Anses sur cette épizootie d'IAHP 2021-2022 et présentés dans l'appui scientifique et technique 2022-AST-0098 mettent en avant, comme hypothèse majeure, des introductions primaires du virus par l'avifaune sauvage infectée dans des élevages exposés à cette dernière, dans un contexte de très forte pression virale environnementale, suivies d'une importante diffusion inter-élevages. Parmi les facteurs de diffusion énoncés dans le rapport 2022-AST-0098, une compréhension et mise en application imparfaites des mesures de biosécurité au sein des élevages et de leurs activités annexes a permis la propagation (diffusion secondaire) du virus. D'autres facteurs de diffusion sont également avancés : une excrétion pré-clinique des virus durant plusieurs jours par les palmipèdes infectés, une manifestation frustrée de l'infection chez les galliformes, une transmission aéroportée à faible distance, un débordement des capacités d'euthanasie et d'élimination des cadavres, et la densité et diversité des élevages dans les régions Sud-Ouest et Grand-Ouest.

1.1.2. Vaccination contre les virus de l'influenza aviaire hautement pathogène

La répétition des crises sanitaires implique de revoir la stratégie de prévention et de lutte à mettre en place dans les élevages avicoles français.

Plusieurs mesures sont actuellement envisagées pour prévenir de futures épizooties : renforcement de la biosécurité, détection plus précoce des foyers, surveillance programmée, ainsi que la vaccination des volailles vis-à-vis du ou des virus influenza hautement pathogène(s) le ou les plus susceptibles d'être à l'origine de la prochaine épizootie.

La vaccination est envisagée comme une solution qui viendrait compléter l'arsenal de prévention et de lutte actuellement en place.

1.1.2.1. Réglementation en vigueur et travaux en cours

L'article 46 du règlement (UE) 2016/429 du Parlement européen et du Conseil de l'Europe du 9 mars 2016 relatif aux maladies animales transmissibles (« législation sur la santé animale ») définit les critères d'utilisation des médicaments vétérinaires dans le cadre de la prévention et de la lutte contre les maladies animales.

Cet article est précisé par un acte délégué portant sur l'utilisation des produits vétérinaires, en cours de validation par la Commission européenne pour une publication au Journal Officiel d'ici à la fin de l'année 2022 (projet référencé 2020/7144). Ce texte réglementaire apportera en particulier des précisions quant à l'utilisation des vaccins contre les maladies animales réglementées. L'annexe XVIII de ce projet d'acte délégué porte sur l'IAHP et limite l'usage de la vaccination à la vaccination préventive et à la vaccination protectrice d'urgence.

Dans l'attente de cet acte délégué, la directive 2005/94/CE concernant des mesures communautaires de lutte contre l'influenza aviaire continue de s'appliquer, et ce jusqu'au 21 avril 2024, en vertu de l'application de l'article 272 du règlement (UE) 2016/429. Cette directive prévoit la possibilité d'une vaccination d'urgence ou d'une vaccination préventive avec un vaccin bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Union. Toutefois, conformément à l'article 110.2 du règlement (UE) 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) pourrait, en cas d'urgence, autoriser l'utilisation d'un médicament vétérinaire immunologique ne disposant pas d'une autorisation au sein de l'Union.

En parallèle de l'élaboration de l'acte délégué susmentionné, la Commission européenne a saisi l'EFSA (autorité européenne de sécurité des aliments) afin d'obtenir un avis scientifique de référence concernant la vaccination contre l'IAHP. Ce mandat porte sur les sujets suivants:

- la mise à jour des vaccins au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène actuellement disponibles ;
- les stratégies vaccinales ;
- la surveillance dans les zones/établissements où est pratiquée la vaccination ;
- l'adaptation des mesures de gestion du risque et des restrictions dans les zones/établissements où est pratiquée la vaccination.

Le mandat confié à l'EFSA sollicite une réponse pour 2023.

1.1.2.2. Vaccins contre les virus de l'influenza aviaire hautement pathogène autorisés ou en cours de développement dans l'Union européenne et certains pays tiers

En France, à l'heure actuelle, seul le vaccin Nobilis Influenza H5N2 aujourd'hui distribué par MSD Santé Animale dispose d'une AMM. L'espèce visée dans l'AMM est *Gallus gallus*. Il faut noter, sur le territoire national et dans le cadre du principe de la cascade thérapeutique¹, que ce vaccin est utilisé depuis 2006 sur les oiseaux dans les parcs zoologiques lorsque les conditions ne permettent pas de les mettre à l'abri.

¹ Le règlement (UE) n°2019/6 permet et encadre un usage en dehors des conditions de l'AMM. Ces dispositions précisent que le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée dans l'AMM. Le principe de la cascade thérapeutique est ainsi décrit dans les articles 112 à 115 dudit règlement.

Enfin, le ministère chargé de l'agriculture a lancé le 10 mai 2022 une expérimentation de terrain visant à évaluer les solutions vaccinales contre l'influenza aviaire hautement pathogène H5N1 de clade 2.3.4.4b (lignée génétique responsable des trois dernières épizooties en France) chez les palmipèdes, en étudiant deux projets de vaccins (CEVA et Boehringer-Ingelheim). Aucun vaccin n'est donc disponible en France chez les palmipèdes à l'automne 2022.

1.1.2.3. Terminologies

Bien que l'acte délégué sur l'utilisation des médicaments vétérinaires ne soit pas encore finalisé, les définitions issues du projet d'acte ont été utilisées pour cette saisine :

- « vaccination préventive » : administration d'un vaccin à des oiseaux dans des zones géographiques non touchées, à des fins préventives autres que la vaccination d'urgence ;
- « vaccination d'urgence » : administration d'un vaccin à des oiseaux pour contrôler la propagation de l'IAHP en réponse à des foyers conformément à l'article 69 de la Loi Santé animale (LSA).

1.2. Objets de la saisine

Compte tenu du contexte et des échanges qui ont eu lieu avec les services de la DGAL lors de l'audition du 7 septembre 2022, les termes de la saisine ont été précisés et reformulés. Par conséquent, l'avis de l'Anses sur la saisine 2022-SA-0139 est sollicité pour :

1.2.1. Évaluer la disponibilité des vaccins et leurs conditions d'utilisation à l'automne 2022 chez les galliformes

Cette évaluation prend en compte les vaccins disposant actuellement d'une AMM dans l'Union européenne ou dans les pays tiers. Elle repose notamment sur la possibilité pour l'ANMV d'autoriser, en cas d'urgence, l'importation de médicaments vétérinaires non autorisés en Union européenne. Cette analyse est réfléchie dans le cadre de la vaccination préventive ou de la vaccination d'urgence des galliformes.

Cette analyse comporte :

- une évaluation de l'état des lieux des vaccins disponibles ;
- un état des lieux des tests diagnostiques permettant de différencier les marqueurs de l'infection de ceux de la vaccination avec les vaccins disponibles, en précisant si possible leurs caractéristiques (sensibilité, spécificité) ;
- une évaluation de la disponibilité, du stock et de la réactivité pour produire le vaccin ;
- la faisabilité de mise en place d'une vaccination pour décembre 2022, en fonction du stock de vaccins disponible annoncé par les fabricants et des caractéristiques des vaccins indiquées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

1.2.2. Évaluer la pertinence et les modalités de mise en place d'une stratégie vaccinale chez les galliformes pour la prochaine saison à l'automne 2022

Sur la base des disponibilités évaluées dans la première partie de cette saisine, il est demandé d'évaluer, de manière théorique :

- la pertinence d'une vaccination en précisant les objectifs de la vaccination (limiter la diffusion, protéger un segment de la production, etc.) ;

- le niveau de priorité à l'automne 2022 entre une stratégie de vaccination préventive et une stratégie de vaccination d'urgence selon différents types d'élevage/animaux et en fonction des stocks existants.

Cette seconde partie est traitée par les experts d'un point de vue strictement scientifique, en s'affranchissant des contraintes réglementaires et commerciales (i.e. des modalités et délais d'approvisionnement, des quantités disponibles et des conditions d'application dans les filières).

L'avis de l'Anses sur la saisine 2022-SA-0165 pour l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination chez les palmipèdes pour la saison 2023 concerne la question c) de la lettre initiale de saisine (voir annexe 2) et sera traité dans un second temps, au vu des résultats obtenus dans le cadre de l'expérimentation en cours pour deux vaccins sur des lots de palmipèdes.

2. 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'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

La coordination de l'expertise a été assurée par l'Unité d'évaluation des risques liés au bien-être, à la santé et à l'alimentation des animaux, et aux vecteurs (UBSA2V) – Direction de l'évaluation des risques (DER), avec l'appui scientifique du Département Evaluation scientifique de l'ANMV qui a en particulier préparé une grande partie des éléments pour l'état des lieux de la partie 3.1.

L'expertise collective a été réalisée par le groupe d'expertise collective d'urgence (Gecu) « IAHP Vaccination galliformes ». Le Gecu s'est réuni les 7 et 22 septembre 2022, puis les 3, 4 et 24 octobre 2022. L'analyse et les conclusions du présent avis ont été validées le 24 octobre 2022.

Les éléments suivants ont été pris en compte pour la réalisation de cette expertise :

- la lettre de saisine ;
- les données disponibles sur la situation épidémiologique au moment des travaux du Gecu ;
- les données transmises par la DGAL suite à la demande de l'Anses relatives aux effectifs de galliformes (*Gallus gallus*, dindes, cailles et pintades) et leur répartition géographique en France et dans les différentes zones (en particulier en ZRP (zone à risque particulier) et ZRD (zone à risque de diffusion), par segment de type d'élevage (chair/œuf/sélection, multiplication, production), par segment de type de production (élevé en plein air ou en bâtiment), ainsi que la proportion de ces effectifs qui est exportée pour ces différentes catégories ;
- les retours des industriels de la pharmacie vétérinaire contactés par l'ANMV. A cet effet, un courrier a été envoyé le 5 juillet 2022 par l'ANMV aux industriels ayant des activités connues dans le développement de vaccins. L'envoi des demandes a été anticipé en raison de la période estivale à venir et du délai court pour répondre à la

saisine qui avait été annoncé au préalable par la DGAL. Ce courrier a été doublé d'un courrier vers le Syndicat de l'industrie du médicament et du diagnostic vétérinaire (SIMV) le 5 juillet 2022 pour qu'il partage l'information auprès de ses adhérents. Ce courrier a été relayé aux adhérents du SIMV le 8 juillet 2022. Les contacts et réponses reçues des industriels sont présentés ci-dessous :

- Filavie : réponse par courriel le 5 août 2022 ;
- Zoetis : rendez-vous le 7 juillet 2022 ;
- CEVA : rendez-vous le 22 août 2022 ;
- Boehringer-Ingelheim Animal Health : rendez-vous le 6 septembre 2022;
- MSD (Intervet) : rendez-vous le 13 septembre 2022.
- les échanges par courriel avec le Dr David E. Swayne (Directeur, *South East Poultry Research Laboratory, United States Department of Agriculture, Athens Georgia, Etats-Unis*) par un membre du Gecu, sur la base des questions préparées par le Gecu ;
- l'audition le 22 septembre 2022 de Jean-Luc Guérin, Professeur en aviculture et pathologie aviaire - Chaire de biosécurité aviaire, Directeur de l'UMR 1225 IHAP (INRAE-ENVT), à l'École nationale vétérinaire de Toulouse ;
- les données bibliographiques listées dans le présent avis.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GECU

Les experts du Gecu soulignent les délais particulièrement contraints imposés par la DGAL pour traiter les questions de fond posées dans cette saisine. Ils rappellent que ce type de questionnement ne devrait pas relever d'un traitement en urgence et aurait dû être anticipé, ce qui aurait pu être fait si les alertes lancées par les spécialistes dans ce domaine et l'Anses avaient été prises en compte.

3.1. Evaluer la disponibilité des vaccins et leurs conditions d'utilisation à l'automne 2022 chez les galliformes

3.1.1. Une évaluation de l'état des lieux des vaccins disponibles

Sur les cinq vaccins contre l'influenza aviaire H5 actuellement disponibles dans le monde, seul le vaccin Nobilis Influenza H5N2 bénéficie d'une AMM communautaire : l'ANMV dispose de ce fait des données en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité à son sujet, ainsi que du Résumé des caractéristiques du produit (RCP - voir Tableau 1). Cependant, l'AMM a été octroyée en septembre 2006, et la souche vaccinale n'a pas été actualisée depuis lors. Les quatre autres vaccins (Poulvac Flufend H5N1, Avian Influenza Vaccine H5N3, Volvac B.E.S.T. et Vectormune AI) ne sont pas enregistrés dans l'Union européenne (UE). Il n'a donc pas été possible de mettre rapidement à disposition du Gecu les données scientifiques et techniques nécessaires pour répondre aux questions relatives à l'évaluation de la disponibilité des vaccins et à leurs conditions d'utilisation à l'automne 2022 chez les galliformes, comme demandé dans la saisine. En effet, ces données ne sont pas publiques, les obtenir prend du temps, notamment lorsqu'elles ne sont pas détenues par une filiale française. Par ailleurs, les dossiers correspondants ne répondent pas forcément aux exigences du règlement (UE) 2019/6, ni

qualitativement, ni quantitativement. De ce fait, les informations à disposition du GECU pour ces vaccins hors UE sont, à date, limitées.

Trois des cinq vaccins listés sont monovalents, chacun ne contenant qu'une souche de virus de l'influenza aviaire. Ainsi, Nobilis Influenza H5N2 contient une souche initialement isolée du terrain puis inactivée ; les vaccins inactivés Poulvac Flufend H5N1 et Avian Influenza Vaccine H5N3 contiennent chacun une souche virale obtenue par génétique inverse (RG – *Reverse genetics*). Les deux autres vaccins, vectorisés, ont d'emblée été conçus pour une utilisation en zone où l'influenza aviaire est enzootique : la vaccination contre l'influenza aviaire s'insère donc dans un programme de vaccination classique, qui prévoit également de vacciner contre d'autres maladies. Ainsi, outre une vaccination contre l'influenza aviaire, Volvac B.E.S.T. immunise également contre la maladie de Newcastle (ND) et Vectormune HVT-AI contre la maladie de Marek (Herpesvirus of turkeys ou HVT). En outre, Vectormune HVT-AI est indiqué pour une vaccination au couvoir, à un jour d'âge, des oiseaux de remplacement² (ex. poulettes) et des poulets de chair type label. L'objectif est donc, à long terme, le remplacement des oiseaux actuellement en production en zone d'enzootie par des oiseaux déjà protégés contre l'influenza aviaire lorsqu'ils vont être mis en production. Une vaccination en urgence et/ou dans le but de prévenir la circulation virale ne correspond donc pas aux positionnements retenus par ces fabricants pour leurs vaccins respectifs. Leur utilisation en urgence dans le contexte de la saisine ne pourra donc se faire qu'en-dehors des recommandations du fabricant, qui dès lors pourrait décliner toute responsabilité en cas d'incident en matière d'innocuité ou d'efficacité. En effet, les données d'innocuité et d'efficacité disponibles, générées au travers de modalités de vaccination précises (catégorie d'oiseau, âge à la vaccination, posologie, voie d'administration, mise en place de l'immunité, niveau d'excrétion d'une souche sauvage, etc.), consignées dans la notice et l'étiquetage, ne seront plus forcément valides si les modalités d'utilisation sont modifiées.

Il convient également de noter que les vaccins qui ne disposent pas d'une AMM dans l'UE ne proviennent pas forcément d'un site respectant, ou reconnu en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) européennes. Il est rappelé que les BPF européennes constituent depuis des décennies un système robuste d'assurance qualité pour l'industrie pharmaceutique et les autorités qui les encadrent, afin de garantir la qualité et par voie de conséquence la sécurité et l'efficacité attendues de tout médicament vétérinaire fabriqué, contrôlé et importé sous ce référentiel.

Des inspections concernant ces sites et leurs activités sont régulièrement organisées par les autorités compétentes pour évaluer leur conformité aux exigences des BPF européennes et pour s'assurer notamment que :

- les locaux et le matériel sont conçus, adaptés et entretenus de façon à convenir aux opérations à effectuer, à minimiser le risque d'erreur, de contaminations, de contaminations croisées et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces ;
- le personnel possède les compétences et les qualifications requises ;
- le processus de fabrication et les contrôles mis en œuvre sont conformes aux données fournies dans le dossier d'AMM correspondant.

² Dans les recommandations fournies par CEVA, ce sont les oiseaux qui vont remplacer les poulettes et autres poulets de chair (probablement les labels et autres poulets plein air) qui se trouvent déjà dans les élevages ; ces animaux de remplacement pourraient donc être vaccinés au couvoir avant d'arriver dans les zones à protéger / à risque.

En l'absence de certification BPF européennes, il y a potentiellement un niveau de garantie très aléatoire sur l'environnement de fabrication des médicaments vétérinaires concernés, même si un site de production peut appliquer d'autres normes, établies par le pays-hôte, les exigences de pays tiers et/ou par la firme elle-même.

Les écarts entre les normes appliquées et les BPF européennes peuvent être plus ou moins importants (à évaluer au cas par cas), et la qualité d'un médicament, ou du moins la confiance en cette qualité peut s'en trouver affectée.

La liste des vaccins présentée ci-dessous résulte des informations fournies par les fabricants dans le cadre de la consultation menée par l'ANMV, et de celles disponibles dans la base de données ANMV.

Le Gecu n'a pas eu accès à des informations concernant l'efficacité des vaccins (données confidentielles ou études non réalisées).

Tableau 1 : Synthèse des informations relatives aux différents vaccins autorisés dans l'Union européenne et les pays tiers contre l'influenza aviaire H5 (à date du 14/09/2022)

Lorsqu'elles sont disponibles, les données suivantes sont résumées en annexes 3 à 7 pour chaque vaccin : Composition qualitative : principe(s) actif(s), clade(s), adjuvant ; Forme pharmaceutique ; Statut de l'espèce de destination (pondeuse, chair, poussin, ...) ; Indications (clades des souches d'épreuve à préciser) avec précision s'il y a absence/réduction de l'excrétion du virus infectieux ; absence/réduction de signes cliniques, lésions, mortalité, autre ; Posologie, schéma vaccinal, voie d'administration (in ovo, sous-cutané, intramusculaire, eau de boisson, ...) ; Mise en place de l'immunité ; Utilisation possible pendant la ponte (sans chute) et durée de péremption.

Nom du vaccin et nature	Statut du vaccin	Espèce de destination	Type de vaccin	Posologie et voie d'administration	Mise en place de l'immunité	Nombre de doses disponibles
Zoetis						
Poulvac Flufend H5N1 RG (anciennement Avian Influenza Vaccine H5N1 Subtype, Inactivated) (clade 2.3.4.4)	Licence conditionnelle aux EU	Poule	Inactivé (souche obtenue par génétique inverse)	A partir de 3-4 semaines d'âge : 1 dose de 0,5 ml par voie sous-cutanée. Une 2 ^e injection est recommandée, 3-4 semaines après la 1 ^{ère} injection, pour des oiseaux à durée de vie longue	Pas d'étude disponible	Non communiqué
Avian Influenza Vaccine H5N3 Subtype, Inactivated (pas le clade 2.3.4.4) (autrefois enregistré dans l'UE sous le nom de 'Poulvac Flufend AI H5N3 RG')	Autorisé : États-Unis (EU), Colombie, Nouvelle-Zélande, Singapour, Vietnam, Chili, Argentine, Egypte, Jordanie, Iran, Iraq, Koweït. Licence conditionnelle au Brésil.	Poule	Inactivé (souche obtenue par génétique inverse)	Non communiqué vaccin injectable	Non communiqué	Non communiqué
Boehringer-Ingelheim Animal Health						
Volvac B.E.S.T. AI+ND (Baculovirus, ND+H5) (pas le clade 2.3.4.4)	Autorisé : Mexique, Jordanie, Egypte, Iraq. En cours d'enregistrement en Afrique du sud et au Nigeria.	Poussin (chair, pondeuse, reproducteur)	Vaccin sous unitaire	Poussin à partir de 10 jours d'âge : 1 dose de 0,5 ml par voie sous-cutanée	Entre 10 et 14 jours	0

Nom du vaccin et nature	Statut du vaccin	Espèce de destination	Type de vaccin	Posologie et voie d'administration	Mise en place de l'immunité	Nombre de doses disponibles
MSD (Intervet)						
Nobilis Influenza H5N2, Inactivated (souche A/duck/Potsdam/1402/86) (pas le clade 2.3.4.4)	Autorisation communautaire (voir RCP en annexe)	Poule	Inactivé	A partir de 8-14 jours d'âge : administrer 0,25 ml par voie sous-cutanée. A partir de 14 jours jusqu'à 6 semaines d'âge : administrer 0,25 ou 0,5 ml par voie sous-cutanée ou intramusculaire. A partir de 6 semaines et plus : administrer 0,5 ml par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Futures pondeuses et reproductrices : administrer une seconde dose de 0,5 ml 4-6 semaines après la première vaccination. Aucune information n'est disponible sur la vaccination en présence d'anticorps maternels. L'immunisation des poussins issus d'oiseaux vaccinés devra par conséquent être décalée jusqu'à ce que le taux de ces anticorps ait décliné.	Une réduction des signes cliniques, de la mortalité et de l'excrétion virale a été observée après épreuve virulente réalisée avec un virus pathogène n'appartenant pas au clade 2.3.4.4b, 3 semaines après la vaccination	329 000 doses (normalement réservées aux oiseaux de zoo)
CEVA						
Vectormune AI (HVT type 3 +H5) (pas le clade 2.3.4.4)	Enregistré dans les pays suivants : États-Unis, Bangladesh, Biélorussie, Cambodge, Egypte, Jordanie, Koweït, Liban, Mexique, Ouzbékistan, Pakistan, Tunisie, Turquie, Union Economique et Monétaire Ouest Africaine (UEMOA), Vietnam	Poussin de 1 jour d'âge	Vectorisé	Poussin de 1 jour d'âge : 1 dose de 0,2 ml par voie sous-cutanée	Mal documentée (il est seulement indiqué qu'il n'y a pas d'interférence avec les anticorps d'origine maternelle)	30 à 40 millions de doses

3.1.2. Modalités de vaccination et acquisition de l'immunité

Parmi les vaccins recensés, qui doivent tous être administrés par injection, l'un (Vectormune AI) doit obligatoirement être administré à un jour d'âge, au couvoir, ou *in ovo*. Les autres peuvent être administrés à un âge plus avancé et sont donc utilisables pour vacciner soit des animaux déjà en place en élevage, soit pour effectuer un rappel de vaccination sur des oiseaux ayant reçu une primovaccination à un jour d'âge, lorsque la durée de vie de ces animaux le nécessite.

L'acquisition de l'immunité vaccinale nécessite un délai de 3 à 4 semaines. Pour les oiseaux à vie courte (ex. volailles de chair abattues à 5-6 semaines), une vaccination présenterait peu d'intérêt puisque la protection ne serait acquise qu'en fin de période d'élevage. Ce type de volailles pourrait par contre être protégé par une telle vaccination si les oiseaux étaient issus de reproducteurs vaccinés (mise en place d'une immunité passive grâce aux anticorps d'origine maternelle transmis au poussin par le vitellus de l'œuf, et responsables d'une immunité qui décline progressivement au cours des quatre premières semaines de leur vie). C'est le principe des programmes vaccinaux utilisés aujourd'hui pour protéger les poulets de chair contre une autre maladie aviaire majeure, la maladie de Newcastle.

Pour les volailles à vie plus longue (ex. volailles de chair telles que les dindes et les poulets Label, ou chez les volailles futures pondeuses ou reproductrices), la vaccination pourrait par contre présenter un intérêt, quel que soit le statut vaccinal des reproducteurs. Pour les futures pondeuses et reproductrices, ayant la durée de vie la plus longue, un rappel de vaccination est le plus souvent nécessaire pour couvrir toute la période de production.

En fonction du schéma vaccinal utilisé chez les reproducteurs, il faut veiller à éviter une interférence entre les anticorps transmis par la poule reproductrice et le type de vaccin utilisé chez sa descendance.

3.1.3. Retour d'expérience sur l'utilisation des vaccins

Dans le temps imparti pour le traitement de la saisine, les experts ont analysé les données disponibles dans les parcs zoologiques en France et ont interrogé par mail un expert américain (David Swayne ; Directeur de laboratoire, *United States National Poultry Research Center*, ARS-USDA, Etats-Unis).

3.1.3.1. Dans les parcs zoologiques français

L'Association Francophone des Vétérinaires de Parc Zoologique (AFVPZ) a été sollicitée par le Gecu sur l'utilisation du vaccin Nobilis Influenza H5N2. Ce vaccin est en effet utilisé dans des parcs depuis 2006 de manière plus ou moins régulière.

Malgré l'absence de données scientifiques concernant l'efficacité du vaccin, le retour d'expérience suite aux foyers d'IA en parcs zoologiques en 2021-2022 en France semble démontrer un certain niveau de protection du vaccin (retour des parcs de Sigean, Rocamadour, de Kintzheim et du parc des Oiseaux de Villars les Dombes). Le Gecu souligne cependant que les informations recueillies sont hétérogènes et ne vont pas toutes dans le même sens, ceci étant dû à la variété des espèces vaccinées.

Toutefois, ces résultats sont difficilement extrapolables aux *Gallus gallus*, les espèces concernées n'étant pas les mêmes, et aucune donnée n'étant disponible sur la circulation virale au sein des parcs animaliers.

A noter qu'une étude de la DGAL/ENVT est en cours sur le suivi des oiseaux vaccinés de parcs zoologiques français notamment vis-à-vis de la circulation silencieuse chez les oiseaux vaccinés (analyse de plus de 700 sérums d'oiseaux vaccinés). Ces résultats pourront peut-être étayer l'efficacité de cette vaccination lorsqu'ils seront disponibles.

3.1.3.2. Utilisation expérimentale aux États-Unis

Aux États-Unis, les programmes vaccinaux en étude sont essentiellement établis pour les poulets avec des objectifs vaccinaux orientés vers les pondeuses et les reproducteurs (*Gallus gallus* à vie longue). Sept vaccins ont été recensés, dont quatre présentent actuellement un potentiel d'utilisation aux États-Unis : Poulvac Flufend H5N1 (produit par Zoetis), Vectormune AI (produit par CEVA) ; un autre vaccin recombinant HVT en cours d'autorisation et un vaccin à ARN produit par Merck (à l'origine HARRIS vaccine). Il n'a pas été possible d'avoir plus d'information récente dans les délais impartis pour le traitement de la saisine.

Les études vaccinales sont de courtes durées aux États-Unis, le maintien de l'immunité dans le temps n'a pas été investigué. Concernant leur efficacité, des études américaines ont démontré que seules les volailles non vaccinées (animaux contrôles) meurent après l'épreuve virulente, ce qui montre qu'il y a bien une protection clinique suite à la vaccination (Balzli *et al.*, 2018 ; Bertran *et al.*, 2021 ; Pantin-Jackwood *et al.*, 2022). D'après David Swayne, la réduction de l'excrétion virale est un paramètre clé pour mesurer l'efficacité de la vaccination, mais ce paramètre peut difficilement être documenté pour les vaccins IA du fait de la mortalité rapide des témoins non vaccinés. Pour obtenir une réduction optimale de l'excrétion du virus, les vaccins doivent présenter une correspondance génétique étroite avec la souche virale sauvage.

Par ailleurs, il semblerait que les États-Unis ne disposent pas de données relatives à la sensibilité ou à la spécificité des tests DIVA (*Differentiating Infected from Vaccinated Animals*) sérologiques ou virologiques utilisés sur le terrain. Selon D. Swayne, le test DIVA virologique (test PCR sur les oiseaux vaccinés) serait à privilégier pour la surveillance des élevages vaccinés.

3.1.4. Evaluation de la disponibilité, du stock et de la réactivité pour produire le vaccin et calendrier de production envisageable

De façon générale, les firmes pharmaceutiques planifient les productions de médicaments afin d'assurer un approvisionnement continu dans tous les pays où ils sont autorisés. Il s'agit donc pour elles d'optimiser toutes les productions, en fonction des besoins au niveau mondial, mais aussi des capacités de production propres à chaque fabricant et site de fabrication. Cela passe aussi par une gestion des stocks afin de pallier toute rupture d'approvisionnement, qui doit aussi prendre en compte la durée de péremption des vaccins.

Dans la mesure où la vaccination contre l'IA se fait actuellement dans des pays où la maladie est présente de façon enzootique (et donc avec une utilisation en continu de vaccins contre l'IA), les stocks existants leur sont dédiés ; le surplus, s'il existe, reste donc limité.

Cependant, au cours des entretiens, les fabricants ont indiqué qu'ils pouvaient faire preuve d'une certaine souplesse, et que les plannings de production actuels pouvaient être revus si une commande ferme de vaccin contre l'IA était passée. Dans ce cas, il faudra cependant compter un délai de l'ordre de 6 à 8 mois, entre le moment de la commande et l'obtention de lots de produit fini pour un vaccin déjà en production (à définir néanmoins au cas par cas avec chaque fabricant impliqué). Il faut également tenir compte des capacités de production qui ne sont pas extensibles, et aucun fabricant ne peut mobiliser l'intégralité de ses installations pour

la production d'un seul vaccin : il faudra s'attendre à ce que la production soit étalée dans le temps afin d'honorer les commandes dans leur totalité (à définir également au cas par cas avec chaque fabricant impliqué).

Il est important de noter qu'il faudra compter avec un délai bien plus long, dans les cas suivants:

- pour un vaccin actuellement en développement : plus le stade de développement est précoce, plus le délai sera long. C'est actuellement le cas pour la plupart des vaccins faisant appel à une plateforme technologique³. Ce sera également le cas pour un vaccin classique inactivé, surtout si la future souche vaccinale doit d'abord être isolée du terrain ou être produite par génétique inverse ;
- pour un vaccin autorisé qui n'est actuellement pas produit.

S'il faut en outre un minimum d'informations concernant l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin avant son utilisation à grande échelle sur le terrain, les délais s'en trouveront bien évidemment allongés.

A noter également que certains sites de production ne respectent actuellement pas les BPF européennes : une mise à niveau va également prendre du temps, en fonction de l'écart entre le niveau existant et celui à atteindre.

Il convient de rappeler que plusieurs vaccins contre l'IA sont actuellement en cours de développement. La plupart d'entre eux font appel à des plateformes technologiques qui permettent d'obtenir relativement rapidement des vaccins adaptés à la situation épidémiologique du moment. Si un signal fort en faveur d'une vaccination était lancé, ces développements pourraient être accélérés, voire adaptés aux besoins exprimés au travers d'un cahier des charges (minimal) qu'il conviendrait d'établir.

En résumé, le seul vaccin actuellement disponible, mais en quantité limitée, c'est-à-dire de l'ordre de quelques milliers de doses, et doté d'une AMM européenne est le Nobilis Influenza H5N2. Toutefois l'efficacité de ce vaccin, élaboré avec une souche isolée en 2006 chez *Gallus gallus*, en termes de protection vis-à-vis des souches circulant actuellement en France est inconnue, tant du point de vue de la diminution des symptômes que de la réduction de l'excrétion du virus.

Les experts soulignent que la mise en œuvre d'une campagne vaccinale nécessiterait :

- **de disposer de plusieurs types de vaccins afin d'obtenir une protection vaccinale suffisante à travers des injections multiples sur les animaux. Pour les vaccins inactivés, l'immunité est souvent obtenue avec une seconde injection dite de rappel, avec un délai d'environ trois à quatre semaines entre les injections. Concernant les vaccins vectorisés, notamment les HVT, il n'est pas possible de faire une seconde injection et donc un rappel ultérieur avec le même vaccin. De ce fait, si un rappel est nécessaire, il doit être fait avec un autre vaccin que celui qui a été utilisé lors de la première injection. En outre, l'efficacité, voire l'innocuité dans certains cas, ne peuvent pas être prédites lors d'une association de deux ou plusieurs vaccins provenant de fabricants différents.**

³ Pour le Gecu, une plateforme technologique se définit comme la mise en œuvre d'une stratégie particulière de production et de présentation d'antigènes : elle regroupe un ensemble de technologies validées et se caractérise par l'utilisation d'un support capable de présenter des antigènes différents ; cette approche permet le développement rapide de nombreux vaccins différents, et elle en facilite la production à grande échelle.

- **d'envoyer un signal fort de la part des autorités compétentes (à l'échelle nationale et européenne) aux firmes pharmaceutiques pour la mise à disposition de vaccins, compte tenu du délai de 6 à 8 mois entre le moment de la commande et l'obtention de lots de produits finis pour un vaccin déjà en production.**

En conclusion, le Gecu indique que la mise en place d'une vaccination pour l'automne 2022 en France pour les galliformes n'est pas réalisable.

3.1.5. Etat des lieux des tests diagnostiques permettant de différencier l'infection de la vaccination avec les vaccins disponibles en précisant leurs caractéristiques (sensibilité, spécificité)

3.1.5.1. Le concept

Les vaccins vétérinaires commercialement disponibles induisent généralement une immunité qui n'est pas stérilisante, c'est-à-dire que la vaccination peut protéger contre les signes cliniques (y compris la mortalité), peut réduire le niveau de sensibilité des animaux vaccinés à l'infection par le virus sauvage et peut réduire le niveau ou la durée d'excrétion du virus sauvage chez les animaux préalablement vaccinés, mais n'annule pas totalement les possibilités d'infection ni d'excrétion de ceux-ci.

Le principe d'une stratégie DIVA consiste à mettre en place un ensemble de procédures qui, lorsqu'elles sont appliquées au suivi des lots vaccinés, permettent de différencier parmi ceux-ci les lots qui, incomplètement protégés par la vaccination, auraient été vaccinés puis néanmoins infectés. L'intérêt de la stratégie DIVA est double. D'une part elle permet d'associer vaccination et stratégie d'éradication pour la gestion d'une épizootie, puisqu'il est possible de repérer parmi les lots vaccinés ceux qui continuent à multiplier l'agent pathogène malgré la vaccination, et d'éliminer ces lots pour limiter la diffusion du virus, évitant ainsi que certains lots vaccinés ne jouent le rôle d'infectés inapparents au cours de l'épizootie. D'autre part, elle permet d'apporter des garanties lors des échanges commerciaux, notamment internationaux, en démontrant que les produits faisant l'objet des échanges sont issus de volailles qui, bien que vaccinées, n'étaient pas infectées, et que ces produits peuvent donc être exportés sans risque (conclusion qui suppose cependant que les deux parties s'accordent sur l'efficacité de la stratégie DIVA mise en œuvre).

Le concept de DIVA a été défini puis mis en œuvre en Italie entre 2000 et 2008 pour la gestion d'épizooties d'IA dues à différents virus H5 et H7 faiblement pathogènes (Capua *et al.*, 2007, Sartore *et al.*, 2010). Des stratégies de type DIVA sont actuellement mises en œuvre en Europe et contribuent à la gestion de plusieurs maladies animales telles que la maladie d'Aujeszky chez le porc. Dans le contexte européen défini par le projet d'acte délégué associé à la nouvelle Loi de Santé Animale, l'utilisation de la vaccination pour le contrôle de l'IA est conditionnée à la disponibilité d'un outil de surveillance permettant de différencier les lots infectés des lots vaccinés (*Draft Regulation SANTE/7144/2020*).

3.1.5.2. Vaccins marqueurs et stratégie DIVA

L'objectif de différencier les réponses immunitaires post-vaccinales des réponses post-infectieuses – il s'agit de « vaccin marqueur » – peut être atteint de deux manières. Une première approche consiste à inclure volontairement dans le vaccin un antigène spécifique, absent du virus sauvage que l'on veut contrôler. Dans ce cas, seuls les sujets vaccinés

présenteront une réponse immunitaire vis-à-vis de cet antigène additionnel, c'est le concept « vaccin marqueur positif ». À l'inverse, il est possible d'utiliser comme antigène vaccinal une préparation dépourvue d'un composant systématiquement présent chez le virus sauvage : dans ce cas seuls les sujets infectés par le virus sauvage présenteront une réponse vis-à-vis de ce composant absent du vaccin : c'est le concept de « vaccin marqueur négatif ». Il est à noter que seule la seconde approche permet d'atteindre l'objectif, central dans le concept de DIVA, d'identifier parmi les lots vaccinés ceux qui auraient en plus été infectés par le virus sauvage, en recherchant un signal qui, normalement absent après administration du vaccin, apparaîtra chez les sujets qui seraient infectés.

3.1.5.3. Les outils disponibles pour atteindre l'objectif DIVA

Différents types d'outils peuvent être utilisés, seuls ou associés, pour suivre les lots vaccinés et atteindre l'objectif de la stratégie DIVA.

3.1.5.3.1. Maintien dans le lot vacciné d'une sous-population non vaccinée (« sentinelle »)

Cette approche n'est applicable que pour les vaccins qui ne peuvent pas spontanément diffuser d'individu à individu au sein du lot vacciné (ex. vaccins inactivés, sous-unitaires ou recombinants devant être injectés). Les sujets sentinelles ne vont pas présenter de réponse immunitaire post-vaccinale. L'observation chez de tels sujets d'une trace (clinique, sérologique ou moléculaire) spécifique du virus sauvage que l'on veut contrôler signe la circulation de celui-ci au sein du lot vacciné surveillé. La proportion de sujets sentinelles peut être voisine de 1 % de l'effectif total. L'avantage de cette approche est que les techniques habituelles de surveillance du virus sauvage peuvent être mises en œuvre chez les sentinelles. Les difficultés liées à cette approche sont de nature pratique (nécessité de bien identifier et de bien répartir dans le bâtiment surveillé les sujets sentinelles, pour qu'ils puissent être retrouvés facilement tout en restant représentatifs du lot) et de nature épidémiologique liée au maintien d'une sous-population sensible (ce qui est contraire à l'objectif recherché, quoique l'impact de ce maintien au sein du lot puisse être discuté, puisque la vaccination d'un lot de volailles n'induit jamais la protection de 100 % des individus et que les sujets vaccinés qui entourent les sentinelles sont *a priori* moins réceptifs à l'infection).

Compte tenu des contraintes pratiques de mise en place sur le terrain, les experts estiment que cette stratégie n'est pas envisageable en France.

3.1.5.3.2. Analyse des anticorps anti-neuraminidase

L'hémagglutinine et la neuraminidase sont les deux immunogènes majeurs des virus influenza, à la fois à cause de leur importance pour les réponses protectrices induites chez les sujets infectés et à cause de leur grande variabilité entre les souches virales. Pour les virus de l'IA, seize sous-types d'hémagglutinine (numérotés de H₁ à H₁₆) et neuf de neuraminidase (numérotés de N₁ à N₉) ont ainsi été définis sur la base de l'absence de réaction croisée entre les anticorps dirigés contre des hémagglutinines (ou des neuraminidases) appartenant à des sous-types différents. Cette diversité a des implications majeures en matière de choix des antigènes vaccinaux : il est en effet essentiel, notamment pour les vaccins non réplicatifs, que le vaccin utilisé ait une hémagglutinine antigéniquement aussi proche que possible de celle du virus influenza que l'on souhaite contrôler. Cette diversité peut également être mise à profit

dans le cadre de la stratégie DIVA, puisque deux animaux immunisés par des virus influenza présentant des hémagglutinines très proches mais des neuraminidases de sous-types différents (par exemple virus H₅N₁ et virus H₅N₃, appartenant tous deux à la lignée 2.3.4.4b du gène H5) induiront des réponses en anticorps différentes vis-à-vis de la neuraminidase (présence d'anticorps anti-N₁ dans un cas, anti-N₃ dans l'autre). L'utilisation pour contrôler un virus pathogène doté d'une neuraminidase donnée (N_a), d'un vaccin (par exemple inactivé) doté d'une hémagglutinine adaptée mais d'une neuraminidase différente (N_b), permet donc en théorie la mise en œuvre d'une stratégie DIVA, fondée sur la différenciation entre les sujets vaccinés (porteurs d'anticorps anti-N_b) et les sujets vaccinés et néanmoins infectés (porteurs d'anticorps anti-N_a et anti-N_b). C'est la stratégie analytique initialement adoptée – en association avec la présence d'animaux sentinelles – lorsque le concept de DIVA a été théorisé à l'occasion des épizooties italiennes de 1999-2000 et de 2003.

Une première limite de cette approche fondée sur les anticorps anti-neuraminidases réside dans la nécessité de pouvoir sélectionner un vaccin inactivé dérivé d'un virus apparenté (proximité de l'hémagglutinine) mais porteur d'une neuraminidase différente de celle du virus que l'on veut contrôler. Si les virus à contrôler sont porteurs de neuraminidases diverses (situation rencontrée lors de l'épizootie 2020-2021 en Europe) et donc si l'un des virus à contrôler est porteur d'une neuraminidase de même sous-type que celle du vaccin disponible (situation rencontrée en 2003 en Italie), la stratégie analytique peut être inopérante, les difficultés rencontrées pouvant aller jusqu'à nécessiter le remplacement de l'antigène vaccinal. Les techniques de génétique inverse actuellement disponibles pourraient permettre d'intégrer dans un fond génétique connu les gènes HA (hémagglutinine) et N_a adaptés aux besoins, mais leur mise en œuvre reste complexe.

La même difficulté pourrait se retrouver s'il était décidé d'utiliser plusieurs vaccins non vectorisés différents, chacun apportant sa propre neuraminidase.

Une seconde limite à l'approche fondée sur l'analyse différentielle des réponses anti-neuraminidases est le manque d'outils de laboratoire faciles à mettre en œuvre pour dépister les différentes réponses anti-N_a. Les techniques analytiques théoriquement disponibles pour la recherche des anticorps anti-N_a sont l'immunofluorescence indirecte (en utilisant des cellules exprimant les types de neuraminidases), les tests d'inhibition de l'activité enzymatique de la neuraminidase et l'ELISA indirect ou par compétition. De ces trois méthodes, seule la technique ELISA est adaptée au traitement en routine de grands nombres d'échantillons et a fait l'objet de développements commerciaux pour certaines neuraminidases seulement (N₁, N₂, N₃ et N₇ aux États-Unis; N₁, N₂, N₈ et N₉ en France).

Cependant, les experts n'ont pas eu d'information concernant la sensibilité ou la spécificité de ces tests.

3.1.5.3.3. Recherche des anticorps induits contre des protéines virales absentes du vaccin

L'essor des biotechnologies a permis le développement de nouveaux vaccins qui ne sont plus fondés sur la multiplication du virus vaccinal lui-même (avec récupération d'un antigène viral complet contenant – sauf purifications extrêmement élaborées – l'ensemble des protéines virales), mais au contraire qui correspondent à l'expression ciblée de l'immunogène d'intérêt (ici l'hémagglutinine). Dans ces nouveaux vaccins, l'hémagglutinine se retrouve produite soit sous la forme d'une protéine exprimée *in vitro* et formulée comme un vaccin inactivé (vaccin sous-unitaire), soit grâce à son intégration dans un génome ou un pseudo-génome qui servent

de vecteurs (respectivement dans les vaccins vectorisés ou les vaccins ARN). Dans ces nouveaux types de vaccins qui n'expriment que l'hémagglutinine, certaines protéines essentielles à la réplication du virus infectieux sont donc absentes (alors qu'elles sont contenues dans les mélanges protéiques issus de la multiplication virale). C'est par exemple le cas de la nucléoprotéine (NP) qui est abondamment exprimée dans les cellules infectées car elle a un rôle essentiel dans la protection de l'ARN génomique viral et dans le complexe protéique permettant la transcription et la réplication de celui-ci. La vaccination à l'aide de ces nouveaux types de vaccins va donc induire chez les sujets vaccinés exclusivement des anticorps anti-hémagglutinine, alors que l'infection par le virus sauvage induira à la fois des anticorps anti-HA, anti-NP et anti-N_a. Des tests sérologiques ELISA commerciaux (ELISA indirect ou par compétition ciblant les anticorps dirigés contre la protéine NP et les hémagglutinines H₅ et H₇) ont été développés pour la détection de chacun de ces deux types de réponses sérologiques. La protéine NP, du fait de son rôle essentiel pour la réplication virale, présente peu de variation d'une souche virale à l'autre, et le test ELISA anti-NP qui a été développé permet donc de détecter l'infection par tout sous-type de virus influenza, quels que soient les sous-types H et N.

3.1.6. De la disponibilité d'un outil DIVA à la reconnaissance d'un statut sanitaire « vacciné-indemne »

Comme mentionné plus haut vis-à-vis de l'exigence européenne, pour pouvoir déployer une vaccination contre l'IA, il est nécessaire de disposer d'une méthode de surveillance permettant de différencier les sujets vaccinés et infectés.

3.1.6.1. Disponibilité de l'outil

Comme vu précédemment, selon leurs caractéristiques, les vaccins utilisables appellent des stratégies analytiques DIVA contrastées. Globalement, les vaccins contenant un antigène complet (les vaccins inactivés, qu'ils soient ou non issus de la génétique inverse) induisent des réponses sérologiques potentiellement dirigées contre toutes les protéines virales structurales, comme le fait une infection virale, situation qui a conduit jusqu'ici à appliquer une stratégie DIVA plutôt fondée sur les réponses différentielles anti-neuraminidase. À l'inverse, les vaccins issus des biotechnologies et ciblant l'hémagglutinine comme seul immunogène (vaccins sous-unitaires, recombinants vectorisés ou ARN), rendent possible la mise en œuvre de tests de dépistage ciblant les réponses sérologiques induites par certaines protéines virales exprimées seulement lors de l'infection.

Chaque vaccin doit donc être proposé avec la stratégie analytique qui l'accompagne.

3.1.6.2. Quelle validation des outils sérologiques chez les sujets vaccinés ?

Les textes de références de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OMSA) recommandent des tests validés et adaptés à l'usage souhaité (*fit for purpose*). Il conviendrait donc de vérifier, lorsque des solutions commerciales existent pour certains outils analytiques nécessaires pour une stratégie DIVA, que les fabricants de ces outils ont constitué le dossier de validation *ad hoc*, conjointement avec les laboratoires producteurs du vaccin destiné à être accompagné par le test. En effet, il n'est pas évident que les caractéristiques de performance (spécificité et sensibilité), telles que déterminées pour la surveillance d'une population non vaccinée (ce qui a jusqu'à présent été l'objectif de la mise en œuvre de ces tests sur le marché européen), seraient maintenues pour la surveillance d'une population vaccinée. Ainsi, la

littérature (Suarez, 2012) fait état de séroconversions vis-à-vis de la protéine neuraminidase qui ne se développe pas selon la même cinétique, ni sur le même nombre d'individus au sein des populations vaccinées (dindes et poulets) par rapport aux contrôles non vaccinés. Les auteurs interprètent cette observation comme reflétant une charge antigénique moindre dans l'organisme des sujets vaccinés infectés, mais considèrent néanmoins que chez la dinde et le poulet, entre 7 et 14 jours après l'infection, des anticorps anti-N_a devraient avoir été induits par le virus sauvage y compris chez des sujets vaccinés. Les contrôles en cours au Laboratoire National de Référence des tests sérologiques ELISA portent sur leur usage en tant qu'outils de criblage d'une population de galliformes non vaccinée, et non sur leur usage en tant qu'outil de dépistage des infections dans des troupeaux vaccinés.

En résumé, la stratégie DIVA consiste à mettre en œuvre un certain nombre de mesures, essentiellement analytiques, pour surveiller les lots vaccinés et dépister, chez ceux-ci, les cas d'infection par le virus sauvage qui pourraient survenir malgré la vaccination. Les outils disponibles incluent la surveillance d'oiseaux sentinelles non vaccinés (difficilement envisageable dans le cas présent), ainsi que différentes analyses sérologiques destinées à dépister les réponses à certaines protéines virales non présentes dans le vaccin utilisé. Chaque vaccin doit être accompagné du test DIVA adapté et les tests utilisés devraient être validés comme étant adaptés à l'usage envisagé (c'est-à-dire une surveillance sérologique de l'infection au sein des populations vaccinées à l'aide de tel ou tel vaccin). Cette validation apparaît comme un élément important de réassurance pour l'approbation de la stratégie DIVA proposée par les instances sanitaires internationales (acte délégué associé à la Loi de Santé Animale au niveau européen et OMSA et échanges bilatéraux pour les échanges extra-européens), d'une part, et pour l'acceptation de la stratégie vaccinale par les partenaires commerciaux, d'autre part.

Pour autant, le Gecu rappelle que :

- la disponibilité d'outils sérologiques, même validés techniquement sur des sujets vaccinés par un laboratoire national, ne vaut pas reconnaissance et approbation par les instances internationales (OMSA) ;
- la mise en place de la stratégie DIVA et des produits certifiés indemnes par cette stratégie ne vaut pas reconnaissance et approbation de la part des partenaires commerciaux au niveau international ; dans l'état actuel des choses et tant que ces étapes de reconnaissance ne sont pas franchies, la perspective d'une vaccination des galliformes n'est envisageable qu'en la réservant à des segments de production des élevages non destinés à l'export.

3.2. Evaluer la pertinence et les modalités de mise en place d'une stratégie vaccinale chez les galliformes pour la prochaine saison à l'automne 2022

Compte tenu des éléments développés dans la 1^{ère} partie de cet avis, en particulier la quantité limitée de vaccin disponibles, la réflexion a été menée sur un plan strictement scientifique, en s'affranchissant des contraintes réglementaires et commerciales (i.e. des modalités et délais d'approvisionnement, de contraintes d'administration des vaccins et des conditions d'application dans les filières).

Qu'il s'agisse de vaccination préventive ou de vaccination d'urgence, les objectifs de la vaccination seront de limiter 1) les introductions de virus IAHP dans des élevages de galliformes (à l'origine de la création de foyers primaires) et 2) les risques de diffusion à partir des foyers primaires.

La réflexion a été menée en priorité sur l'espèce *Gallus gallus*, objet de la première partie de la présente saisine et seule espèce parmi les galliformes pour laquelle les vaccins actuellement disponibles ont une AMM.

Les experts du Gecu soulignent les limites de l'exercice :

- les experts du Gecu ont eu accès à des données limitées sur les vaccins disponibles. L'intérêt d'une vaccination est uniquement envisageable si le vaccin permet *a minima* une protection clinique des animaux vaccinés et une diminution de l'excrétion suffisante pour réduire la circulation virale dans le lot de volailles contaminé. Si l'hypothèse de cette efficacité n'était pas confirmée, le rapport coût/bénéfice d'une telle vaccination serait négatif ;
- la vaccination des palmipèdes n'étant pas envisagée dans cet avis, les bénéfices d'une vaccination des seuls galliformes seront donc limités, notamment du fait de l'importance numérique des élevages de palmipèdes et de leur répartition sur l'ensemble du territoire, de leur forte réceptivité au virus et de leur capacité d'excrétion plus importante que celle des *Gallus gallus* (risque de diffusion important). L'intérêt d'une vaccination des seuls galliformes serait donc *a priori* uniquement envisageable dans des zones sans ou avec très peu d'élevages de palmipèdes, sauf à ce que l'objectif soit seulement de protéger cliniquement des animaux de très haute valeur génétique ;
- le délai d'installation de l'immunité (3-4 semaines en moyenne) ne permet pas d'envisager la vaccination des volailles à cycle de vie courte, pour lesquels l'intérêt d'une vaccination serait très limité (exemple : les poulets de chair).

Les experts du Gecu ont étudié les cas de figure suivants :

- la vaccination en urgence en anneau péri focal en cas de foyer ;
- la vaccination préventive :
 - o en accompagnement d'un cloisonnement géographique pour prévenir les diffusions entre zones ;
 - o des élevages stratégiques (à haute valeur génétique et/ou à haute valeur ajoutée).

La pertinence de l'une ou l'autre de ces stratégies est présentée dans les paragraphes suivants.

Cette expertise a été conduite en tenant compte de la situation épidémiologique actuelle.

3.2.1. Bilan sur la situation épidémiologique

Les experts soulignent que la France est confrontée à une situation épidémiologique inédite sur son territoire. Depuis la mi-mai 2022 et tout au long de l'été, de manière totalement inhabituelle pour cette période de l'année, un niveau inégalé de mortalité et de détections associées de virus IAHP H5N1 a été observé sur les oiseaux sauvages présents en importantes colonies sur leurs sites de nidification (certains Laridés et fous de Bassan - *Morus bassanus*), tant en France sur les façades littorales de la Manche et de l'Atlantique que dans

d'autres pays de l'Europe de l'Ouest. Certaines souches de virus IAHP identifiées en 2022 ont entraîné des mortalités massives chez certaines espèces d'oiseaux (fous de Bassan et sterne Caugek - *Thalasseus sandvicensis*), en revanche, d'autres espèces (canards et oies) ont été moins impactées par des mortalités. Cette intense circulation de virus s'est accompagnée, sur la même période, de la détection de deux nouveaux génotypes mis en évidence chez des oiseaux sauvages (dont des individus appartenant à des espèces migratrices, telles que l'oie cendrée - *Anser anser*) et en élevages de volailles. Enfin, au moins huit nouvelles incursions de virus appartenant à un génotype précédemment identifié en France pendant l'hiver 2021-2022 ont également été caractérisées chez des oiseaux sauvages, des oiseaux captifs et des volailles, signalant la fréquence importante de ces introductions sur le territoire français, vraisemblablement par l'intermédiaire d'oiseaux sauvages infectés. Toutefois, à ces nombreuses nouvelles introductions de virus IAHP H5N1 s'ajoutent au moins trois récentes détections (en juillet et août 2022 chez des oiseaux sauvages morts collectés en Vendée et Deux-Sèvres, et en juillet 2022 chez des oiseaux captifs détenus dans le Bas-Rhin) de virus apparentés aux souches responsables de l'épizootie majeure dans la région Grand-Ouest. Il est vraisemblable que ces souches de virus aient circulé de façon enzootique et inapparente sur ce territoire depuis le mois de mai 2022 et aient été introduites dans la région Grand-Est. Avec l'arrivée et le passage des oiseaux migrateurs en France, le risque de circulation intense et d'introduction en élevage des virus IAHP H5 risque encore de s'amplifier sur l'ensemble du territoire.

Ces éléments épidémiologiques récents viennent renforcer les conclusions d'une note publiée le 23 septembre 2022 par la plateforme ESA (Epidémiosurveillance santé animale)⁴ qui mentionne que la situation épidémiologique évoque une :

- « Hypothèse forte d'une endémisation de la maladie dans le compartiment sauvage ;
- très probable importante contamination des voies de migration des oiseaux sauvages ;
- possible sous-évaluation de l'étendue des zones où des virus IAHP sont présents au sein des populations d'oiseaux sauvages ».

Ces hypothèses peuvent conduire dans les semaines à venir à une forte augmentation du risque d'introduction (foyer primaire) ainsi que du risque de diffusion (foyer secondaire).

La variété des espèces d'oiseaux sauvages infectés, les souches virales circulantes (dont certaines étaient présentes au printemps dernier) et l'étendue de l'implantation territoriale de l'IA qui n'est plus cantonné à la façade strictement atlantique, inquiètent les experts, car ces éléments pourraient être les premiers signes d'une endémisation large de l'IA sur le territoire national.

Les experts soulignent que, compte tenu de ce risque d'endémisation de l'IA dans la faune sauvage, avec un risque d'introduction et de circulation virale pouvant s'étendre au-delà des zones humides à risque particulier (ZRP), la stratégie de lutte doit évoluer. Pour autant, les experts n'excluent pas en plus le risque d'introduction de l'IA sur le territoire national lié à l'arrivée et au passage en cours des oiseaux migrateurs.

Par conséquent, la France est confrontée aux risques cumulés d'introduction de nouveaux virus de l'IA et de diffusion des virus déjà présents sur son territoire, ce qui augmente d'autant le possible niveau de circulation de l'IA, que ce soit par la faune sauvage ou par les activités humaines.

⁴ [IAHP en France : une situation alarmante ! | PLATEFORME ESA \(plateforme-esa.fr\)](#), consultée le 27/10/2022

3.2.2. Vaccination en urgence en anneau péri focal en cas de foyer

Cette stratégie de vaccination aurait pour objectif de limiter le risque de diffusion de l'IAHP à partir d'une petite zone infectée pour protéger les zones voisines. Pour que cette stratégie vaccinale soit efficace, les experts recommandent qu'elle soit appliquée de manière centripète, dans un rayon supérieur à celui des actuelles zones de protection et de surveillance, et en la couplant à la mise en place d'un abattage préventif dans les élevages les plus proches des élevages déjà infectés. La vaccination en urgence en anneau péri focal en cas de foyer doit être assortie d'une surveillance renforcée pour détecter toute éventuelle circulation virale, la surveillance événementielle étant compromise par le fait que la vaccination des *Gallus gallus* permet de protéger ces volailles contre les signes cliniques d'une infection par l'IAHP.

Les experts soulignent toutefois que les éléments précédemment énoncés (capacité du vaccin à diminuer l'excrétion du virus chez les volailles infectées non détectées, non vaccination des élevages de palmipèdes situés dans cette zone et délai d'installation de l'immunité d'environ 3-4 semaines) limitent fortement l'intérêt d'une telle stratégie de vaccination.

Par ailleurs, certains mouvements obligatoires, comme par exemple les transferts de poussins ou le transport d'aliments par des camions circulant librement en interzone, représentent un risque majeur de diffusion du virus (cf. avis Anses 2021-SA-0022), ce qui limite aussi fortement l'intérêt d'une telle stratégie de vaccination.

Les experts soulignent également que, compte tenu de la situation épidémiologique, qui s'accompagne d'un risque actuel d'introduction important du virus de l'IA par la faune sauvage en élevage, la vaccination des seuls *Gallus gallus* serait uniquement possible dans les zones où elle apporterait un réel bénéfice, donc dans des zones où le risque d'introduction par la faune sauvage serait très faible.

Par conséquent, dans les conditions actuelles de réalisation d'une vaccination IAHP (notamment le délai de mise en place de l'immunité et le délai de mise en place de la vaccination autour des foyers) et en tenant compte des limites épidémiologiques précédemment énoncées, l'intérêt d'une vaccination en urgence des *Gallus gallus* en anneau péri focal en cas d'épizootie semble quasi nul par rapport à l'ensemble des efforts déployés et des moyens alloués.

Les experts ne recommandent donc pas une vaccination péri focale en urgence des *Gallus gallus*. Cette vaccination pourrait être efficace uniquement si elle était appliquée de manière très large autour des foyers et si l'ensemble des volailles (palmipèdes compris) était vacciné.

3.2.3. Vaccination préventive

Les programmes de vaccination préventive sont des stratégies vaccinales à mettre en place habituellement lorsque des zones géographiques sont indemnes d'IA.

Plusieurs stratégies ont été envisagées et étudiées par les experts. Elles prennent en compte la combinaison de différents critères comme la densité d'élevage, la situation géographique, la situation épidémiologique, le type de production ou la quantité limitée de doses de vaccin disponible, et répondent à des objectifs distincts.

3.2.3.1. Vaccination préventive avec cloisonnement géographique

Cette stratégie de vaccination aurait pour objectif de protéger l'ensemble d'une zone géographique encore indemne, à forte densité d'élevage de volailles, de la diffusion du virus de l'IA à partir d'une autre zone contaminée. Il s'agirait ainsi de cloisonner une zone en créant des zones immunisées qui joueraient le rôle de « coupe-feu » en cas d'épizootie, protégeant ainsi une zone à forte densité de volailles de l'extension de cette épizootie. Cette stratégie devrait bien entendu être accompagnée en parallèle d'un cloisonnement de toutes les activités en lien avec les élevages avicoles (livraisons, enlèvements d'animaux, tournées des techniciens d'élevage, des intervenants d'élevage etc.) pour être efficace. Les zones « coupe-feu » pourraient donc uniquement concerner des zones d'élevages de volailles de densité faible à modérée en périphérie de zones à forte densité, compte tenu du contexte de quantité limitée de doses de vaccins disponibles.

Les experts soulignent les limites d'une telle stratégie :

- cette stratégie ne permettrait pas de protéger la zone géographique à forte densité d'élevage de volailles d'une introduction du virus de l'IA par la faune sauvage migratrice ou autochtone (si le virus H5N1 était devenu enzootique) ; elle permettrait uniquement de protéger la zone d'une diffusion à partir d'une autre zone infectée ;
- l'intérêt d'une vaccination des seuls *Gallus gallus* serait *a priori* uniquement envisageable dans des zones sans ou avec très peu d'élevages de palmipèdes (et de dindes), dans la mesure où ces derniers ne seraient pas vaccinés et dans des zones d'élevage de volailles à densité faible à modérée. Les experts indiquent que le ratio de 20 % d'élevages non vaccinés *versus* 80 % d'élevages immuns (ratio théorique à dire d'experts, qui ne tient pas compte de l'existence d'élevages de différentes espèces ayant des capacités d'excrétion distinctes) permettrait probablement, dans ces zones et malgré la présence de 20 % d'autres espèces dont des canards, d'obtenir une certaine protection des élevages de *Gallus gallus*.

Pour étudier cette question, les experts ont recherché si des zones avec de plus faibles densités d'élevages de volailles et comportant principalement des élevages de *Gallus gallus*, existent entre des zones de forte densité d'élevages de volailles. Les données fournies en date du 16 septembre 2022 par la DGAL ont été utilisées. Ce sont des données de recensement des élevages de volailles pouvant recevoir des *Gallus gallus*, des palmipèdes ou d'autres espèces (dindes, pintades, gibier à plume). Pour que cette stratégie puisse se mettre en place, les experts ont estimé qu'au moins 80 % des ateliers d'une zone de densité faible à modérée devaient être des ateliers de *Gallus gallus* pour pouvoir envisager que la seule vaccination de cette espèce permette de limiter fortement les risques de diffusion de proche en proche au travers de cette zone. La Figure 1 présente les résultats de ce travail à l'échelle des cantons.

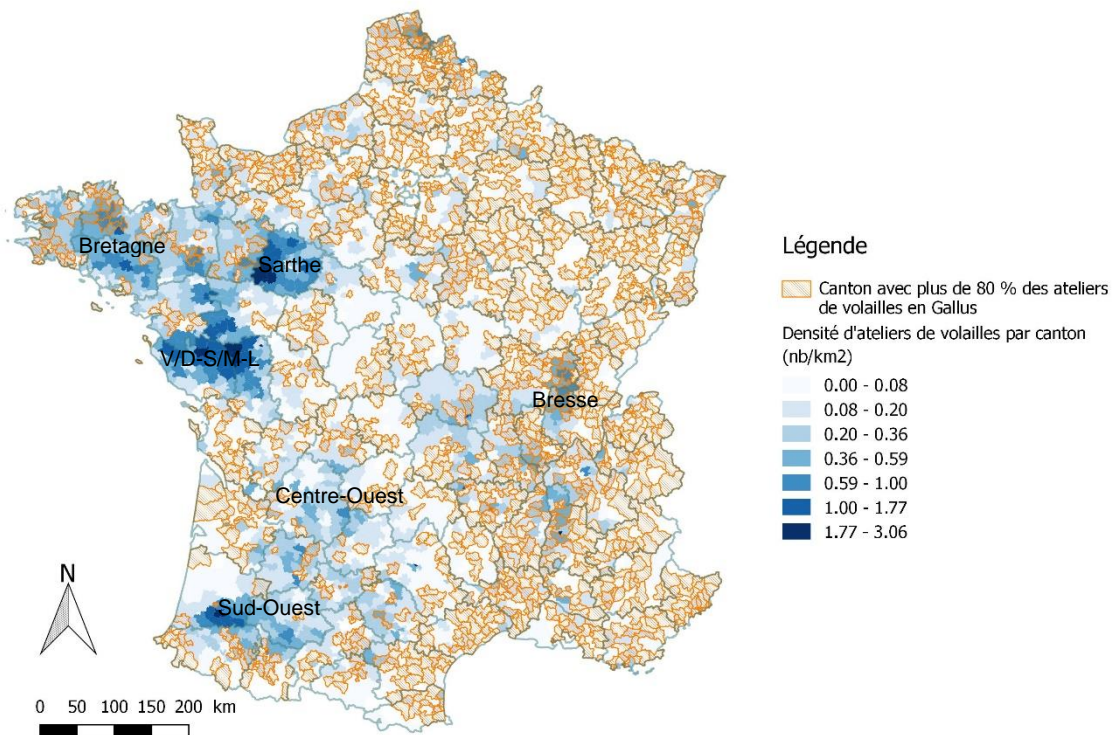


Figure 1. Carte de croisement des densités d'ateliers de volailles et de la proportion d'ateliers de *Gallus gallus* par canton en France continentale

(données fournies par la DGAL : données rafraîchies le 16 septembre 2022)

Cette approche montre qu'il n'existe pas de telles zones qui permettraient d'envisager de cloisonner les bassins de production de la Bretagne, de Vendée/Deux-Sèvres/Maine-et-Loire et de la Sarthe entre eux. De même, il n'apparaît pas possible d'envisager cette stratégie pour cloisonner entre eux les bassins de production du Sud-Ouest et du Centre-Ouest.

Compte tenu des données mises à disposition dans le délai imparti, le Gecu n'a pas identifié de zones correspondant aux critères détaillés plus haut.

Pour ces raisons, compte tenu du périmètre de la saisine qui envisage uniquement la vaccination des *Gallus gallus*, les experts ne recommandent pas l'application d'une vaccination préventive dans le cadre d'un cloisonnement géographique.

3.2.3.2. La vaccination préventive par type de production

Les experts ont envisagé ici deux scénarios de stratégie vaccinale préventive, chacun des scénarios dépendant du nombre de doses qui pourraient être disponibles :

- scénario 1 : peu de doses de vaccins sont disponibles.
L'objectif serait de protéger en priorité les élevages à haute valeur génétique et/ou à haute valeur ajoutée (i.e. des élevages stratégiques) vis-à-vis du risque de diffusion du virus de l'IA à partir d'un autre élevage. Il s'agit ici des élevages de sélection ;
- scénario 2 : de nombreuses doses de vaccins sont disponibles.

Ce scénario vient en complément du 1^{er} scénario et aurait pour objectif la protection des élevages les plus exposés vis-à-vis du risque d'introduction du virus à partir de la faune sauvage autochtone. Les experts ont estimé que, pour les *Gallus gallus*, il s'agissait des volailles à vie longue et vivant en plein air.

3.2.3.2.1. Protection des élevages de sélection

L'hypothèse de départ étant un nombre limité de doses de vaccin disponibles, les experts ont estimé que, dans ce cas de figure, il était prioritaire, en cas d'épizootie, de protéger d'abord les élevages à haute valeur génétique et/ou à haute valeur ajoutée (i.e. des élevages stratégiques) vis-à-vis du risque d'introduction du virus de l'IA à partir d'un autre élevage. Il s'agit des élevages de sélection.

La vaccination de ces élevages permettrait :

- de diminuer le risque qu'ils soient infectés ;
- et en cas d'infection malgré la vaccination, de protéger cliniquement ces volailles à haute valeur génétique, ce qui pourrait permettre de relancer la production une fois l'épizootie terminée⁵.

Les experts rappellent que ces élevages sont habituellement caractérisés par un très bon niveau d'application des mesures de biosécurité et que, de ce fait, ils présentent un risque d'introduction faible de virus IAHP à partir de la faune sauvage. Les experts soulignent toutefois que beaucoup d'intervenants (inséminateurs, couvoirs etc.) pénètrent dans ces élevages de sélection, pouvant augmenter ainsi les risques d'introduction de virus. Par ailleurs, un risque d'introduction à partir d'élevages voisins infectés est d'autant plus important que ces élevages de sélection sont situés en zone à forte densité d'élevages. Ces élevages de sélection seraient par conséquent à vacciner en priorité lorsqu'ils sont situés en ZRD et éventuellement en ZRP.

Les experts notent que, compte tenu du périmètre de la saisine qui ne prévoit pas la vaccination des palmipèdes, la protection des élevages de sélection serait plus difficile à obtenir lorsqu'ils sont entourés d'élevages de palmipèdes, les canards étant plus réceptifs et excréant plus que les *Gallus gallus*, pour les souches circulant actuellement. Cela est également le cas pour les élevages de dindes, cette espèce étant également très réceptive, avec néanmoins un niveau d'excrétion estimé par les experts moindre en comparaison des élevages de canards.

Il aurait été également souhaitable de vacciner les élevages de *Gallus gallus* autour de ces élevages stratégiques, mais cette vaccination paraît difficilement réalisable car :

- 1) l'hypothèse de départ est un nombre limité de doses de vaccins disponibles, ce qui ne permet *a priori* pas d'étendre la vaccination aux autres élevages que ces élevages stratégiques ;
- 2) la vaccination des seuls *Gallus gallus* rend l'efficacité d'une telle vaccination toute relative.

Les experts soulignent cependant que la vaccination des élevages de volailles à proximité des élevages stratégiques serait à envisager à court ou moyen terme lorsqu'il y aura à la fois des vaccins utilisables chez les autres espèces de volailles que les *Gallus gallus* et un nombre suffisant de doses de vaccins disponible. Les experts préconisent en particulier d'attendre

⁵ Cela rentre dans le cadre d'un protocole de sauvegarde. La législation autrement n'autorise pas le maintien de lot infecté.

qu'une vaccination efficace soit disponible chez les palmipèdes pour cette éventuelle extension de vaccination aux élevages à proximité.

Si le nombre de doses le permettait, la prise en compte des élevages de multiplication (pondeuses de reproduction) serait également à recommander dans les ZRD et éventuellement dans les ZRP, selon les mêmes critères que ceux développés pour les élevages de sélection.

Les experts soulignent que cette vaccination doit être assortie d'une surveillance renforcée, qui permettrait de vérifier qu'il n'y a pas de circulation virale malgré la vaccination, paramètre d'autant plus important pour les volailles destinées à l'export. Cette surveillance pourrait consister en la réalisation de tests RT-PCR régulièrement et fréquemment.

Les experts recommandent également, en cas d'épizootie, un abattage préventif autour de ces sites stratégiques pour renforcer leur protection.

Dans l'hypothèse d'un nombre limité de doses de vaccins, les experts recommandent de vacciner en priorité les élevages de sélection de *Gallus gallus* situés en ZRD et éventuellement en ZRP.

La vaccination des élevages situés autour de ces sites stratégiques serait également souhaitable, mais elle ne serait envisageable que lorsqu'il y aura à la fois des vaccins utilisables chez les autres espèces de volailles que les *Gallus gallus* et un nombre suffisant de doses de vaccins disponible

Si le nombre de doses le permettait, la prise en compte des élevages de multiplication serait également à recommander dans les ZRD et éventuellement en ZRP, selon les mêmes critères que ceux développés pour les élevages de sélection.

Une telle vaccination devrait être accompagnée d'un protocole de surveillance virologique renforcé pour détecter précocement, dans l'éventuelle absence de signe clinique, toute contamination par un virus sauvage (développement d'une stratégie DIVA).

3.2.3.2.2. Protection des élevages de *Gallus gallus* à vie longue et élevés en plein air

L'hypothèse de départ étant un nombre conséquent de doses de vaccins disponibles, ce scénario serait à appliquer en complément du précédent, qui permettrait de protéger les sites stratégiques (i.e. les élevages de sélection et les élevages de multiplication de *Gallus gallus*). Le surplus de doses disponibles serait utilisé pour protéger les élevages les plus exposés vis-à-vis du risque d'introduction du virus de l'IA à partir de la faune sauvage, compte tenu de la possible endémisation de l'IA dans la faune sauvage.

Il s'agirait ici de vacciner en priorité les *Gallus gallus* à vie longue et vivant en plein air et, par conséquent, par ordre décroissant, en fonction du nombre de doses de vaccin disponibles :

- les pondeuses plein air ;
- puis les autres *Gallus gallus* élevés en plein air (volailles label, etc.).

Les experts estiment que ces vaccinations devraient avoir lieu dans les zones où le risque d'introduction et de diffusion est le plus important. Elles devraient donc être appliquée dans les zones denses en élevages et/ou à risque particulier, i.e. les ZRD et éventuellement en ZRP.

Les experts soulignent à nouveau qu'une vaccination préventive de ces élevages de *Gallus gallus* n'assurerait qu'une protection partielle à moins qu'elle ne soit réalisée dans des zones sans élevages de palmipèdes et de dindes.

Les experts soulignent également que si le virus IAHP H5N1 devenait enzootique dans la faune sauvage européenne, la stratégie vaccinale devrait évoluer à moyen terme afin de tenir compte de cette évolution. En effet, dans ce cas de figure, le risque d'introduction et de diffusion deviendrait permanent sur l'ensemble du territoire. Il serait alors logique de se rapprocher de la stratégie appliquée à la lutte contre la maladie de Newcastle, qui vise à protéger les volailles contre un virus implanté dans la faune sauvage de manière permanente.

Si les deux hypothèses suivantes étaient confirmées, à savoir la possible endémisation de l'IA sur le territoire et l'accès à un grand nombre de doses de vaccins contre l'IA, les experts recommanderaient de vacciner en priorité, en plus des élevages de *Gallus gallus* de sélection et multiplication, les élevages de poules pleins air situés en ZRD et éventuellement en ZRP.

Si le nombre de doses le permettait, la prise en compte des autres élevages de *Gallus gallus* de plein air, serait également à recommander ainsi que celle des dindes de sélection et de multiplication (cf. infra).

Les experts rappellent que la vaccination n'est qu'un outil supplémentaire de lutte contre l'IA et ne se suffit pas à elle-même. Il est particulièrement important de porter ce message auprès des professionnels de l'élevage afin d'éviter une possible démobilitation des éleveurs quant à l'application des mesures de biosécurité une fois la vaccination réalisée. Ainsi, la biosécurité, à la différence de la vaccination, est la principale approche permettant de prévenir les introductions de tous les virus IA, y compris ceux non ciblés par le vaccin et dont l'émergence est toujours possible (cf. épizootie de 2015-2016).

Cas particulier des galliformes autres que *Gallus gallus*

Les dindes (*Meleagris gallopavo*) sont très réceptives et très sensibles au virus de l'IA (importantes chutes de ponte chez les dindes de reproduction, mortalité rapide et importante en cas d'infection par les virus hautement pathogènes). À cela s'ajoute la possibilité de réassortiments du virus chez cette espèce, notamment avec des virus influenza infectant les mammifères (des cas d'infections chez la dinde par des virus influenza porcins ou des virus influenza H1N1 humains saisonniers ont été décrits⁶). Ceci conduit à la plus grande vigilance quant au risque zoonotique qui pourrait en découler.

Compte tenu de ces éléments et de l'importance de la production de dindes en France, les experts ont estimé qu'il faudrait envisager prioritairement la vaccination de cette espèce à l'étape de sélection et de multiplication par rapport aux *Gallus gallus* pleins air et aux autres galliformes telles que les cailles et les pintades.

Les vaccins existants au moment de la rédaction de l'avis n'ont pas d'AMM pour *Meleagris gallopavo*. Des vaccins pourraient éventuellement être utilisables, même si les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir précisément leur efficacité. En cas de

⁶ Avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif à la prévention de la transmission à l'Homme des virus influenza porcins et aviaires. 10 décembre 2021. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1142>

choix de vaccination de *Meleagris gallopavo* par les pouvoirs publics, les experts recommandent d'appliquer la même priorisation et les mêmes critères que ceux qui ont été développés pour l'espèce *Gallus gallus*, l'effort étant à porter en priorité aux élevages stratégiques puis dans un second temps aux élevages de plein air.

Compte tenu de l'absence de données relatives à l'efficacité des vaccins existants pour *Meleagris gallopavo*, les experts recommandent que des expérimentations soient rapidement développées dans le domaine public à l'échelle européenne pour pallier ce manque. Les experts du Gecu indiquent qu'une étude chez la dinde avec le vaccin Vectormune HVT-AI serait en cours en Italie et il semblerait que d'autres expérimentations soient en cours dans différents pays, y compris en *Gallus gallus*. Les experts, recommandent un partage de ces informations au plus tôt entre les autorités sanitaires des pays porteurs de ces expérimentations.

3.3. Conclusions et recommandations des experts du Gecu

Compte tenu :

- des données très limitées sur les vaccins disponibles, notamment en ce qui concerne leur efficacité ;
- de la quantité limitée de doses de vaccins disponibles actuellement annoncée par les fabricants et des délais de production nécessitant au mieux 6 à 8 mois ;
- de la nécessité de disposer de plusieurs vaccins pour la protection des volailles à vie longue ;
- de la stratégie DIVA à développer en fonction des vaccins choisis pour la campagne vaccinale, tout en validant leur efficacité ;
- du fait que les seuls moyens de diagnostic actuellement disponibles pour contrôler une circulation virale chez les volailles vaccinées, et dont les performances analytiques sont connues, sont des tests virologiques (écouvillons) ou la mise en place de sentinelles non vaccinées (ce qui n'est pas envisageable dans le cas présent) ;

les conditions ne sont pas réunies pour une mise en place de la vaccination chez les galliformes pour l'automne 2022.

La réflexion a cependant été menée sur un plan strictement scientifique, en s'affranchissant des contraintes réglementaires et commerciales (i.e. des modalités et délais d'approvisionnement, de contraintes d'administration des vaccins et des conditions d'application dans les filières).

Aussi, compte tenu :

- des délais extrêmement contraints de réalisation de cette expertise ;
- de la situation épidémiologique inédite sur le territoire national ;
- du fait que la vaccination des palmipèdes n'est dans l'immédiat pas envisageable, alors qu'il s'agit de l'espèce la plus réceptive et certainement la plus excrétrice (avec le virus circulant actuellement) parmi les volailles domestiques et que ces élevages sont largement répartis sur le territoire national ;
- du délai d'installation de l'immunité, qui est de 3 à 4 semaines en moyenne,
- du fait que la vaccination est un outil complémentaire dans la lutte contre l'IAHP et que cette mesure ne saurait se suffire à elle-même ;

les experts du Gecu ont étudié la pertinence et les modalités de mise en place de différentes stratégies vaccinales chez les galliformes et ils :

- ne recommandent pas une vaccination des élevages de galliformes en urgence en anneau péri focal en cas de foyer ;
- ne recommandent pas la mise en place d'une vaccination préventive des galliformes dans le cadre d'un cloisonnement géographique ;
- ont évalué la pertinence d'une vaccination préventive qui serait réalisée en fonction de la quantité de doses de vaccins disponibles et de la valeur (tant génétique qu'économique) des élevages :
 - o en cas de vaccins disponibles en quantité limitée, les experts recommanderaient de vacciner en priorité, dans les ZRD et éventuellement en ZRP, les élevages de *Gallus gallus* de sélection, puis, si le nombre de doses le permettait, de vacciner les élevages de multiplication ;
 - o en cas de vaccins disponibles en grande quantité et si l'endémisation de l'IA était confirmée, les experts recommanderaient, en plus de la vaccination des élevages de sélection/multiplication, de vacciner en priorité les élevages de poules pondeuses plein air situés en ZRD et éventuellement en ZRP, puis les autres élevages de *Gallus gallus* en plein air ;
- recommandent, si les pouvoirs publics prenaient la décision de vacciner les galliformes autres que *Gallus gallus*, de vacciner en priorité, par rapport à toutes les autres espèces y compris les *Gallus gallus* plein air, les dindes (*Meleagris gallopavo*), en appliquant la même priorisation et les mêmes critères que ceux qui ont été développés pour l'espèce *Gallus gallus*, l'effort étant à porter en premier lieu sur les élevages de sélection/multiplication.

En conclusion, cet avis fournit les premiers éléments pour engager une réflexion avec les fabricants de vaccins afin de développer une stratégie nationale vaccinale efficace de lutte contre l'IA pour l'automne 2023. Les experts indiquent que des vaccins plus performants que ceux actuellement disponibles sont en cours de développement et qu'il sera intéressant dans l'avenir de les inclure dans la réflexion.

En outre, cette stratégie nationale de vaccination devra être réévaluée à l'aune de la situation épidémiologique et de la disponibilité et de l'efficacité des vaccins pour les palmipèdes.

Par ailleurs, les experts regrettent :

- que la stratégie vaccinale sur laquelle ils ont été interrogés ait ciblé les *Gallus gallus*, espèce moins réceptive au virus IA que les palmipèdes domestiques ou *Meleagris gallopavo*, alors que le virus IA peut infecter toutes les espèces de volailles ;
- qu'une expertise de fond sur ce sujet historique ait été à traiter en urgence.

Les experts rappellent les prérequis nécessaires au succès d'une vaccination IAHP, prérequis qui avaient été soulignés dans le rapport du Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux (CGAAER) de juin 2021 (CGAAER, 2021) et qui ne sont pas actuellement atteints :

- la nécessité de disposer d'un vaccin adapté aux virus circulants ;
- l'importance de pouvoir vacciner plusieurs espèces (et en particulier celles qui sont

- les plus réceptives au virus de l'IA) ;
- et la nécessité de disposer d'une surveillance post-vaccinale efficace.

Les experts recommandent donc également :

- d'envisager d'avoir à disposition plusieurs vaccins différents pour mener une politique vaccinale efficace, notamment pour la réalisation de vaccinations de rappels qui renforcent l'immunité ;
- de renforcer les mesures de biosécurité dans les élevages de volailles, que ce soit pour diminuer le risque de contamination à partir de la faune sauvage ou celui lié aux mouvements de véhicules, de matériels, d'oiseaux ou d'humains. La vaccination n'est en effet qu'un moyen complémentaire aux autres moyens de lutte. En réduisant le niveau de la charge virale excrétée par un lot vacciné qui s'infecterait, la vaccination permettrait de rendre d'autant plus efficace toutes les mesures de biosécurité pour limiter les contacts indirects entre élevages ;
- de renforcer la communication et la formation en matière de biosécurité auprès des éleveurs de volailles, la vaccination n'étant qu'une mesure complémentaire dans l'arsenal des outils de lutte contre l'IA. Chaque acteur doit en effet rester mobilisé dans l'application des mesures de biosécurité, même après la vaccination des animaux ;
- la mise en place d'une surveillance renforcée des lots de volailles vaccinées, qui sera réalisée avec des tests de bonne sensibilité et spécificité. Cette surveillance devra être accompagnée et appliquée soit par stratégie DIVA soit par RT-PCR ;
- l'importance de mettre à jour les vaccins régulièrement en fonction de l'évolution des souches circulantes ;
- de garder à l'esprit les contraintes législatives encadrant les modalités d'utilisation des vaccins ;
- que l'administration française envoie des signaux forts aux firmes pharmaceutiques afin que celles-ci envisagent ou complètent le développement de vaccins mieux adaptés et intègrent les besoins français dans leurs schémas de production et de livraison de vaccins ;
- que tout soit mis en œuvre pour disposer, dans le cadre du plan de vaccination qui aura été choisi, de stratégies DIVA adaptées et validées ;
- d'engager une réflexion pour adapter les programmes de surveillance en IA en élevages en cas de vaccination ;
- d'engager dès à présent une réflexion sur l'évolution de la réglementation française suite à l'application de la stratégie vaccinale et ce pour l'ensemble des espèces cibles ;
- que des expérimentations soient rapidement développées pour étudier et tester l'efficacité des vaccins chez *Meleagris gallopavo*.

4. CONCLUSIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du Gecu « IA HP Vaccination galliformes » relatives à l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination au regard de l'IA hautement pathogène chez les galliformes.

Si la vaccination chez les galliformes n'apparaît pas envisageable pour la fin de cette année, l'Agence souligne la nécessité de poursuivre la réflexion avec les fabricants de vaccins afin de développer une stratégie nationale vaccinale efficace de lutte contre l'IA pour l'ensemble des volailles d'ici à l'automne 2023, au vu en particulier de l'évolution de la situation épidémiologique. Cette réflexion devra notamment tenir compte des travaux en cours en réponse aux différentes saisines sur le sujet de l'IA, en particulier celle relative à l'évaluation de la vaccination chez les palmipèdes qui nécessite le développement d'un vaccin efficace chez cette espèce. L'Anses souligne que le développement des vaccins doit être adapté aux souches circulantes chez les galliformes comme chez les palmipèdes.

L'Anses rappelle également que les mesures de biosécurité sont les piliers de base pour lutter contre l'IA et que les efforts déjà engagés ces dernières années doivent être approfondis et poursuivis sur l'ensemble des filières volailles, en parallèle de la réflexion évoquée supra (avec ou sans perspective de vaccination). A ce titre, comme indiqué dans le rapport d'AST 2022-AST-0098 (Anses 2022), des efforts de formation pratique, en situation, sont nécessaires pour permettre aux éleveurs et aux intervenants en élevage de continuer à progresser.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Influenza aviaire, vaccination, stratégie, *Gallus gallus*

Avian Influenza, vaccination, strategy, *Gallus gallus*

BIBLIOGRAPHIE

Anses (2017). Avis relatif à l'ajustement des niveaux de risque d'infection par l'influenza aviaire hautement pathogène, quelle que soit la souche, des oiseaux détenus en captivité sur le territoire métropolitain à partir des oiseaux sauvages (saisine 2016-SA-0245) ; 10 juillet 2017. Anses, 19p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2016SA0245.pdf>

Anses. (2021). Avis relatif à un retour d'expérience sur la crise influenza aviaire hautement pathogène 2020-2021 (1ère partie). (Saisine 2021-SA-0022) ; 26 mai 2021. Maisons-Alfort : Anses, 79 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2021SA0022.pdf>

Anses. (2022). Bilan IAHP 2022. Synthèse des travaux effectués par l'Anses (saisine 2022-AST-0098). Maisons-Alfort : Anses, 38 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO2022AST0098Ra.pdf>

Balzli, C. L., Bertran, K., Lee, D. H., Killmaster, L., Pritchard, N., Linz, P., Swayne, D. E. (2018). The efficacy of recombinant turkey herpesvirus vaccines targeting the H5 of highly pathogenic avian influenza virus from the 2014–2015 North American outbreak. *Vaccine*, 36(1), 84-90.

Bertran, K., Kassa, A., Criado, M. F., Nuñez, I. A., Lee, D. H., Killmaster, L., Swayne, D. E. (2021). Efficacy of recombinant Marek's disease virus vectored vaccines with computationally optimized broadly reactive antigen (COBRA) hemagglutinin insert against genetically diverse H5 high pathogenicity avian influenza viruses. *Vaccine*, 39(14), 1933-1942.

Capua, I., Marangon, S. (2007). The use of vaccination to combat multiple introductions of Notifiable Avian Influenza viruses of the H5 and H7 subtypes between 2000 and 2006 in Italy. *Vaccine*, 25(27), 4987-4995.

CGAAER, (2021). Rapport n°21046. Place de la vaccination dans la lutte contre l'influenza aviaire hautement pathogène.

Marangon, S., Capua, I., Pozza, G., & Santucci, U. (2004). Field experiences in the control of avian influenza outbreaks in densely populated poultry areas. *Developments in biologicals*, 119, 155-164.

Pantin-Jackwood, M. J., DeJesus, E., Costa-Hurtado, M., Smith, D., Chrzastek, K., Kapczynski, D. R., Suarez, D. L. (2019). Efficacy of two licensed avian influenza H5 vaccines against challenge with a 2015 US H5N2 clade 2.3. 4.4 highly pathogenic avian influenza virus in domestic ducks. *Avian diseases*, 63(1), 90-96.

SANTE/7144/2020 : Draft REGULATION (EU) on rules for the use of veterinary medicinal products for the purpose of prevention and control of certain animal diseases

Sartore, S., Bonfanti, L., Lorenzetto, M., Cecchinato, M., Marangon, S. (2010). The effects of control measures on the economic burden associated with epidemics of avian influenza in Italy. *Poultry science*, 89(6), 1115-1121.

Suarez, D. L. (2012). DIVA vaccination strategies for avian influenza virus. *Avian diseases*, 56(4s1), 836-844.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis relatif à l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène chez les galliformes (saisine 2022-SA-0139). Maisons-Alfort : Anses, 46 p.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, intuitu personae, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE D'EXPERTISE COLLECTIVE EN URGENCE « IAHP VACCINATION GALLIFORMES »

Présidente

Mme Barbara DUFOUR – Professeur émérite Ecole nationale vétérinaire d'Alfort + Epidémiologie, évaluation de risque, maladies réglementées

Membres

Mme Mariette DUCATEZ – Directrice de recherche INRAE + Virologie, épidémiologie moléculaire

M. Benoît DURAND – Chef d'unité Epidémiologie Anses, laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort + Epidémiologie, santé animale

M. Nicolas ETERRADOSSI – Directeur Anses Ploufragan, Plouzané, Niort + Filière avicole, infectiologie, vaccinologie

M. Jean HARS – Retraité de l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS) + Santé publique vétérinaire -surveillance et gestion des maladies transmissibles animaux sauvages/domestiques

M. Pascal MESSIN - Vétérinaire praticien SELARL Vétérinaire « Le Lézard Bleu » + Pratique vétérinaire en aviculture

M. Eric NIQUEUX - Responsable adjoint LNR influenza aviaire, Anses Ploufragan ; Plouzané, Niort + Virologie, LNR Influenza

Mme Mathilde PAUL - Enseignant-chercheur Ecole nationale vétérinaire de Toulouse + Epidémiologie, influenza aviaire

Mme Axelle SCOIZEC – Epidémiologiste vétérinaire Anses Ploufragan, Plouzané, Niort + Epidémiologie, influenza aviaire

Mme Anne VAN DE WIELE - Coordinatrice des actions sanitaires faune sauvage, Office Français de la Biodiversité + Influenza aviaire faune sauvage, épidémiologie, système d'information, surveillance

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Karine PETIT – Cheffe de projet scientifique – Unité d'évaluation des risques liés au bien-être, à la santé et à l'alimentation des animaux, et aux vecteurs – Direction de l'évaluation des risques (DER), Anses

Mme Caroline BOUDERGUE – Adjointe à la Cheffe de l'unité Evaluation des risques liés au bien-être, à la santé et à l'alimentation des animaux, et aux vecteurs – Direction de l'évaluation des risques (DER), Anses

Secrétariat administratif

M. Régis MOLINET- Direction de l'évaluation des risques

Contributeurs scientifiques de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) :

Mme Sophie BARRETEAU, Adjointe au directeur en charge du département Evaluation scientifique – Département Evaluation scientifique, ANMV

Mme Caroline GUITTRÉ, Rapporteur/expert de dossiers pour les médicaments immunologiques. Membre du GT Immunology working group (EMA) – Unité Coordination – Département Evaluation scientifique, ANMV

Mme Christine MIRAS, Rapporteur/expert de dossiers pour les médicaments immunologiques. Membre suppléant au CVMP (EMA) – Unité Coordination – Département Evaluation scientifique, ANMV

Mme Céline RENOARD, Coordinatrice scientifique - Département Evaluation scientifique, ANMV

M. Jean Claude ROUBY: Référent scientifique Médicaments Immunologiques et Thérapies innovantes – Département Evaluation scientifique, ANMV

ANNEXE 2 : SAISINE



Direction Générale
de l'Alimentation

Paris, le 29 juillet 2022

Dossier suivi par : Célia LOCQUET
Service des actions sanitaires
Sous-direction de la santé et du bien-être
animal
Bureau de la santé animale
Réf. : 22060005
Tél. : 01 49 55 56 85
Mél. : celia.locquet@agriculture.gouv.fr

SDSBEA-2022-145-D

La Directrice Générale de
l'Alimentation

à

Monsieur le Directeur Général
Agence nationale de sécurité
sanitaire de l'alimentation, de
l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex

Objet : Saisine de l'Anses relative à l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène

Conformément aux articles L. 1313-1 et 1313-3 du Code de la santé publique, j'ai l'honneur de solliciter l'avis de l'Anses, relatif à l'élaboration d'un plan officiel de vaccination national au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP).

I- Contexte :

a) Situation épidémiologique de la France vis-à-vis de l'influenza aviaire hautement pathogène

Au cours de la dernière décennie, l'Europe a connu de nombreuses crises majeures vis-à-vis du virus de l'influenza aviaire, dont quatre ont particulièrement touché la France au cours des saisons 2015-2016, 2016-2017, 2020-2021 et 2021-2022.

L'épizootie de 2021-2022 a été particulièrement dramatique pour la France, avec environ 1400 foyers détectés dans le compartiment domestique et la mise à mort d'environ 18 millions de volailles. Cette saison s'est traduite par trois vagues : après quelques cas dans le Nord en novembre, la première vague s'est manifestée dans le Sud-ouest dès le mois de décembre, puis une deuxième vague a débuté fin février dans une région jusqu'alors épargnée par l'influenza aviaire, le Grand-ouest, d'une très grande intensité, avec 860 foyers recensés. Enfin, une troisième vague a touché la région du Centre-ouest à partir d'avril, se manifestant principalement dans les départements du Lot et de la Dordogne.

Outre le nombre de foyers particulièrement élevé, la saison 2021-2022 a mis en évidence une certaine vulnérabilité quant à la protection des lignées de volailles reproductrices. De nombreux grand-parentaux et des parentaux ont été infectés par un virus influenza aviaire hautement pathogène, mettant en péril la génétique aviaire française. Des mesures de sauvegarde inédites ont été déployées afin de préserver ce secteur de la filière avicole.

Les résultats des investigations épidémiologiques réalisées par l'Anses sur cette épizootie d'IAHP 2021-2022 et présentés dans l'avis scientifique et technique 2022-AST-0098 mettent en cause, comme hypothèse majeure, l'introduction primaire du virus par l'avifaune sauvage infectée dans des élevages

exposés à cette dernière, dans un contexte de très forte pression virale environnementale. Parmi les facteurs de diffusion énoncés dans le rapport 2022-AST-0098, une compréhension et mise en application imparfaites des mesures de biosécurité au sein des élevages et de leurs activités annexes a permis la propagation (diffusion secondaire) du virus. D'autres facteurs de diffusion sont également avancés : une excrétion pré-clinique des virus durant plusieurs jours par les palmipèdes infectés, une manifestation frustrée de l'infection chez les galliformes, une transmission aéroportée à faible distance, un débordement des capacités d'euthanasie et d'élimination des cadavres et la densité et diversité des élevages dans les régions Sud-Ouest et Grand-Ouest.

b) Vaccination contre les virus de l'influenza aviaire hautement pathogène

Les crises sanitaires à répétition impliquent de revoir la stratégie de prévention et de lutte à mettre en place dans les élevages avicoles français.

Plusieurs mesures sont actuellement envisagées pour prévenir de futures épizooties : renforcement de la biosécurité, détection plus précoce des foyers, surveillance programmée, ainsi que la vaccination des volailles vis-à-vis des virus de l'IAHP.

La vaccination est une solution qui viendra compléter l'arsenal de prévention et/ou de lutte actuellement en place.

- **Règlementation en vigueur et travaux en cours**

L'article 46 du règlement (UE) 2016/429 du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2016 relatif aux maladies animales transmissibles (« législation sur la santé animale ») définit au point 2 de l'article 46 les critères d'utilisation des médicaments vétérinaires dans le cadre de la prévention et de la lutte contre les maladies animales.

Cet article est précisé par un acte délégué portant sur l'utilisation des produits vétérinaires, en cours de validation par la Commission européenne pour une publication au Journal Officiel d'ici la fin de l'année 2022 (projet référencé 2020/7144). Ce texte réglementaire apportera en particulier des précisions quant à l'utilisation des vaccins contre les maladies animales réglementées.

L'annexe XVIII de ce texte porte sur l'IAHP et limite l'usage de la vaccination à la vaccination préventive et à la vaccination protectrice d'urgence.

Dans l'attente de cet acte délégué, la directive 2005/94/CE concernant des mesures communautaires de lutte contre l'influenza aviaire continue de s'appliquer, et ce jusqu'au 21 avril 2024, en vertu de l'application de l'article 272 dudit règlement (UE) 2016/429. Cette directive prévoit la possibilité d'une vaccination d'urgence ou d'une vaccination préventive avec un vaccin bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché de l'Union. Toutefois, conformément à l'article 110.2 du règlement (UE) 2019/6, l'Agence nationale du médicament vétérinaire pourrait, en cas d'urgence, autoriser l'utilisation d'un médicament vétérinaire immunologique non autorisé au sein de l'Union.

En parallèle de l'élaboration de l'acte délégué susmentionné, la Commission européenne a décidé de saisir l'EFSA afin d'obtenir un avis scientifique de référence concernant la vaccination contre l'influenza aviaire hautement pathogène. Ce mandat portera sur les sujets suivants :

- Mise à jour des vaccins au regard de l'influenza aviaire hautement pathogène actuellement disponibles ;
- Stratégies vaccinales ;
- Surveillance dans les zones/établissements où est pratiquée la vaccination ;
- Adaptation des mesures de gestion du risque et des restrictions dans les zones/établissements où est pratiquée la vaccination.

Le projet de ce mandat est présenté en annexe de la présente saisine. L'avis est attendu en 2023.

- Vaccins contre les virus de l'influenza aviaire hautement pathogène autorisés ou en cours de développement dans l'Union européenne et certains pays tiers

Le tableau ci-dessous en date du 05/05/2022, issu de la note d'information de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), recense les différents vaccins autorisés dans l'Union européenne et les pays tiers contre l'influenza aviaire H5 :

Tableau synthétique :

Nom du vaccin & nature	Espèce de destination retenue par le fabricant	Statut du vaccin
Zoetis		
Avian Influenza Vaccine H5N1 Subtype, Inactivated (clade 2.3.4.4)	Poule	Licence conditionnelle aux USA
Avian Influenza Vaccine H5N3 Subtype, Inactivated (pas le clade d'intérêt)	Poule	Autorisé dans certains pays tiers
Boehringer-Ingelheim Animal Health		
Volvac B.E.S.T. AI+ND (Baculovirus, ND+H5)	Poule	Autorisé dans certains pays tiers
Huvepharma		
"AI DNA vaccine" (clade 2.3.4.4)	Poule	En cours de développement
CEVA		
"Duck H5-SRV vaccine" (Vaccin à ARN - clade 2.3.4.4b)	Canard	En cours de développement
Vectormune AI (HVT type 3 +H5)	Poule	Autorisé aux USA
MSD (Intervet)		
"H5 subunit vaccine" Protéine de fusion (HA & anticorps)	Poule	En cours de développement
Nobilis Influenza H5N2, Inactivated (souche A/duck/Potsdam/1402/86)	Poule	Autorisation communautaire

En France, à l'heure actuelle, seul le vaccin Nobilis dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'espèce visée dans l'AMM est *Gallus gallus*. Il faut noter que dans le cadre de la cascade, en niveau de risque élevé sur le territoire national, ce vaccin est utilisé sur les oiseaux dans les parcs zoologiques lorsque les conditions ne permettent pas de les mettre à l'abri.

Enfin, le Ministère chargé de l'agriculture a lancé le 10 mai une expérimentation terrain visant à évaluer les solutions vaccinales contre l'influenza aviaire hautement pathogène (VIAHP) chez les palmipèdes, en étudiant deux vaccins (CEVA et Boehringer-Ingelheim). Les résultats de cette expérimentation sont attendus pour le premier trimestre 2023. Aucun vaccin ne sera donc disponible chez les palmipèdes à l'automne 2022.

- Terminologie

Bien que le règlement délégué sur l'utilisation des médicaments vétérinaires ne soit pas publié, les définitions issues du projet de règlement ont été utilisées pour cette saisine :

« Vaccination préventive » : administration d'un vaccin à des oiseaux dans des zones géographiques non touchées, à des fins préventives autres que la vaccination protectrice d'urgence.

« Vaccination d'urgence » : administration d'un vaccin à des oiseaux pour contrôler la propagation de

l'IAHP en réponse à des foyers conformément à l'article 69 de la LSA. ¹

Cette vaccination d'urgence peut être soit :

- i) « *suppressive* » quand la vaccination d'urgence est limitée aux oiseaux détenus dans les foyers ou les établissements en lien épidémiologique. Ces oiseaux sont ultérieurement mis à mort (article 12, 4 b) du règlement 2020/687) ou
- ii) « *protectrice d'urgence* » quand la vaccination d'urgence est mise en œuvre en réponse à un foyer sur des oiseaux à risque d'infection détenus dans des établissements situés dans des zones dans lesquelles l'IAHP n'est pas suspectée ou confirmée.

II- Objets de la saisine

Dans ce contexte, et en tenant notamment compte des différents éléments mentionnés au point I du présent document, nous sollicitons l'avis de l'Anses pour :

a) Evaluer la disponibilité des vaccins et leurs conditions d'utilisation à l'automne 2022

Cette évaluation prendra en compte les vaccins disposant actuellement d'une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne mais aussi dans les pays tiers. Elle reposera notamment sur la possibilité que possède l'ANMV d'autoriser, en cas d'urgence, l'importation de médicaments vétérinaires non autorisés en Union européenne. Cette analyse sera réfléchiée dans un cadre de vaccination préventive ou de vaccination d'urgence.

Cette étude comportera :

- Une évaluation de l'état des lieux des vaccins disponibles,
- Un état des lieux des tests diagnostiques permettant de différencier l'infection de la vaccination avec les vaccins disponibles en précisant si possible leurs caractéristiques (sensibilité, spécificité),
- Un schéma d'autorisation des vaccins selon l'utilisation prévue : vaccination préventive ou vaccination d'urgence,
- L'évaluation de la disponibilité, du stock et de la réactivité pour produire le vaccin,
- Un calendrier de production envisageable.

b) Evaluer la pertinence et les modalités de mise en place d'une stratégie vaccinale chez les galliformes pour la prochaine saison à l'automne 2022

Sur la base des disponibilités évaluées dans la 1^{ère} partie de cette saisine, il vous est demandé d'évaluer :

- La pertinence d'une vaccination en précisant les objectifs de la vaccination (limiter la diffusion, protéger un segment de la production, etc),
- Le niveau de priorité entre une stratégie de vaccination préventive et une stratégie de vaccination d'urgence selon différents types d'élevage/animaux,

- Les critères nécessaires pour recourir à la vaccination (par exemple la situation épidémiologique dans les pays traversés par les courants migratoires de l'avifaune sauvage, type de virus...),
- La faisabilité de mise en place pour décembre 2022.

Il vous est également demandé de fournir des recommandations pour l'élaboration par l'autorité compétente d'un plan national de vaccination, en tenant compte des spécificités techniques (principaux types de production, y compris le secteur des animaux reproducteurs) et géographiques (concentration des établissements et de types de production de certaines régions) de la filière avicole française. Ces recommandations devront préciser *a minima* :

- le(s) vaccin(s) possible(s) à utiliser (nom et nature du vaccin) ;
- le(s) partie(s) du territoire(s) et/ou le nombre d'élevages/animaux à vacciner ;
- le(s) espèce(s) de volailles et le(s) stade(s) de production à vacciner ;
- le(s) schéma(s) vaccinal(aux) à respecter (nombre de doses à administrer, mode d'administration).

Nous vous remercions de bien vouloir apporter une réponse à cette question d'ici le 31 octobre 2022.

- c) Dans un second temps, au vu des résultats obtenus dans le cadre de l'expérimentation en cours sur deux vaccins sur des lots de palmipèdes de la filière foie gras, nous vous demandons d'évaluer la pertinence et les modalités de mise en place d'une stratégie vaccinale chez les palmipèdes pour la saison 2023

Nous vous remercions de bien vouloir apporter une réponse à cette question d'ici le 1^{er} mars 2023.

Ces évaluations permettront de solliciter la plateforme nationale d'épidémiologie en santé animale pour élaborer les protocoles de surveillance de l'infection adaptés à un contexte vaccinal et les protocoles d'évaluation de la couverture vaccinale. Le cas échéant, elles permettront également d'établir un plan officiel de vaccination national dans le cadre de la prévention et la lutte contre l'influenza aviaire hautement pathogène. Ce plan sera ensuite présenté à la Commission européenne et aux autres Etats membres avant d'être appliqué dans le cadre de la lutte contre l'influenza aviaire hautement pathogène en France.

Nos services se tiennent à votre disposition pour apporter toute information complémentaire.

La Directrice Générale adjointe de l'Alimentation
Emmanuelle SOUBEYRAN

EMMANUELLE
SOUBEYRAN ID

Signature numérique de
EMMANUELLE SOUBEYRAN ID
Date: 2022.07.29 18:34:47
+02'00'

ANNEXE 3 : RCP DU VACCIN NOBILIS INFLUENZA H5N2

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Nobilis Influenza H5N2 émulsion pour injection pour les poules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose de 0.5 ml contient :

Principe actif :

Virus de l'influenza aviaire inactivé, sous-type H5N2 (souche A/duck/Potsdam/1402/86), induisant un titre HI $\geq 6.0 \log_2$, lors du test d'activité).

Adjuvant :

Paraffine liquide légère : 234.8 mg

Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion pour injection.

Emulsion homogène de couleur blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Poule.

4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Immunisation active des poules contre l'influenza aviaire de type A, sous-type H5.

Les anticorps sériques peuvent persister pendant au moins 12 mois après l'administration de deux doses de vaccin.

4.3 Contre-indications

Ne pas administrer par voie intramusculaire chez des poussins de moins de 2 semaines d'âge.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

L'innocuité de ce vaccin a été testée chez la poule. Lors de l'utilisation chez d'autres espèces d'oiseaux considérées comme sensibles à ce virus, l'emploi chez ces espèces devra être réalisé avec précaution et il est recommandé de tester la vaccination sur un nombre limité d'animaux avant d'envisager une vaccination massive. Le niveau d'efficacité chez d'autres espèces peut être différent de celui observé chez la poule.

Le niveau d'efficacité obtenu peut varier en fonction du degré d'homologie antigénique entre la souche vaccinale et le virus sauvage circulant.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Aucune.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Pour l'utilisateur :

Ce produit contient de l'huile minérale. L'injection accidentelle/auto-injection peut provoquer de fortes douleurs et un gonflement, notamment en cas d'(auto-)injection dans une articulation ou un doigt de la main, et, dans de rares cas, conduire à la perte de ce doigt si un examen médical n'est pas effectué rapidement. En cas d'auto-injection accidentelle, même en quantité minimale, demander immédiatement conseil à un médecin et lui montrer la notice. Si la douleur persiste au-delà de 12 heures à compter de l'examen médical, consulter à nouveau le médecin.

Pour le médecin :

Ce produit contient de l'huile minérale. Même une faible quantité de ce produit auto-injectée accidentellement peut provoquer un œdème intense susceptible d'entraîner, par exemple, une nécrose ischémique voire la perte d'un doigt. Il est impératif de recourir IMMEDIATEMENT à des soins chirurgicaux dispensés par un spécialiste. Une incision et une irrigation rapides de la zone injectée peuvent s'avérer nécessaires, notamment si les tissus mous ou le tendon d'un doigt sont touchés.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Un œdème diffus transitoire peut très fréquemment survenir au point d'injection, persistant pendant environ 14 jours.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités) ;
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités) ;
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités) ;
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités) ;
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

4.7 Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie durant de la ponte.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres

Aucune information n'est disponible concernant l'innocuité et l'efficacité de ce vaccin lorsqu'il est utilisé avec un autre médicament vétérinaire. Par conséquent, la décision d'utiliser ce vaccin avant ou après un autre médicament vétérinaire doit être prise au cas par cas.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Laisser le vaccin atteindre une température de + 15°C - + 25°C.

Agiter correctement avant l'emploi.

Utiliser des seringues et des aiguilles stériles.

Il est recommandé d'utiliser un système de vaccination multi-injection fermé.

A partir de 8-14 jours d'âge : administrer 0.25 ml par voie sous-cutanée.

A partir de 14 jours jusqu'à 6 semaines d'âge : administrer 0.25 ou 0.5 ml par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

A partir de 6 semaines et plus : administrer 0.5 ml par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Futures pondeuses et reproductrices : administrer une seconde dose de 0.5 ml 4-6 semaines après la première vaccination.

Aucune information n'est disponible sur la vaccination en présence d'anticorps maternels.

L'immunisation des poussins issus d'oiseaux vaccinés devra par conséquent être décalée jusqu'à ce que ces anticorps aient décliné.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Aucun autre signe que ceux décrits au point 4.6 après l'administration d'une double dose.

4.11 Temps d'attente

Zéro jour.

5. PROPRIÉTÉS IMMUNOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: produits immunologiques pour oiseaux ; vaccins viraux inactivés, virus influenza aviaire.

Code ATC-vet : QI01AA23 - Immunisation active contre le virus influenza aviaire de type A, sous-type H5.

L'efficacité a été évaluée sur la base de résultats préliminaires chez la poule. Une réduction des signes cliniques, de la mortalité et de l'excrétion virale ont été observés après épreuve virulente 3 semaines après la vaccination.

Si le virus sauvage circulant possède une neuraminidase différente de celle présente dans le vaccin (N2), il peut être possible de différencier les oiseaux vaccinés des oiseaux infectés en utilisant un test de diagnostic qui détecte les anticorps contre la neuraminidase.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Paraffine liquide légère.

Polysorbate 80.

Oléate de monosorbitan.

Glycine.

6.2 Incompatibilités majeures

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments vétérinaires.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente :

Flacon PET : 2 ans.

Flacon verre : 1 an.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : utiliser dans les 8 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre + 2° C et + 8° C). Ne pas congeler.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Boîte carton contenant un flacon verre hydrolytique de type II ou polyéthylène téréphtalate (PET) de 250 ou 500 ml.

Les flacons sont fermés avec un bouchon en caoutchouc nitril et scellés avec une capsule en aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales

ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE VACCIN HPAI – BOEHRINGER-INGELHEIM

A noter que l'exactitude des informations fournies par l'industriel n'a pas été vérifiée par l'ANMV (date du questionnaire : 09/09/2022).

Nom du vaccin
Volvac B.E.S.T. AI + ND
Nombre de doses disponibles (à la date de consultation du fabricant)
0 dose
Statut administratif
Enregistré dans les pays suivants : Mexique, Jordanie, Egypte, Iraq
Composition
Système d'expression baculovirus, exprimant H5 HP (pas le clade 2.3.4.4): au moins 256 unités hémagglutinines Virus de la maladie de Newcastle, souche LaSota : au moins 128 unités hémagglutinines Huile minérale: ≈ 275.5 mg
Forme pharmaceutique
Emulsion pour injection
Statut de l'espèce de destination Poule
Poussin (chair, pondeuse, reproducteur)
Indications :absence/réduction de l'excrétion du virus infectieux ; absence/réduction de signes cliniques, lésions, mortalité, autre
Prévention de la mortalité et des signes cliniques associés à une infection par le virus de l'influenza aviaire HP, souches H5N1, H5N8 et H5N2 et par le virus de la maladie de Newcastle
Posologie, schéma vaccinal, voie d'administration
Poussin à partir de 10 jours d'âge : 1 dose de 0,5 ml par voie sous-cutanée
Mise en place de l'immunité
Entre 10 et 14 jours
Utilisation possible pendant la ponte (sans chute)
N/A
Durée de péremption
24 mois
Autres espèces aviaires pour lesquels la vaccination avec ce vaccin serait possible
Essai en cours chez le canard Utilisation envisageable chez la dinde

ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE VACCIN HPAI – CEVA

A noter que l'exactitude des informations fournies par l'industriel n'a pas été vérifiée par l'ANMV (date du questionnaire : 09/09/2022)

Nom du vaccin
Vectormune HVT-AI
Nombre de doses disponibles (à la date de consultation du fabricant ; doses non réservées à la France)
30 à 40 millions de doses
Statut administratif
Enregistré dans les pays suivants : États-Unis, Bangladesh, Biélorussie, Cambodge, Egypte, Jordanie, Koweït, Liban, Mexique, Ouzbékistan, Pakistan, Tunisie, Turquie, UEMOA, Vietnam
Composition
1 dose de vaccin : Vecteur HVT (Marek, sérotype 3, souche FC126) et insert H5 (pas le clade 2.3.4.4) : 50-90%
Forme pharmaceutique
Vaccin vivant congelé et solvant
Statut de l'espèce de destination Poule
Poussin de 1 jour d'âge
Indications :absence/réduction de l'excrétion du virus infectieux ; absence/réduction de signes cliniques, lésions, mortalité, autre
Aide à la prévention de l'influenza aviaire et de la maladie de Marek. Réduction d'excrétion entre 1 et 3 log ₁₀ EID ₅₀ /mL
Posologie, schéma vaccinal, voie d'administration
Poussin de 1 jour d'âge : 1 dose de 0,2 ml par voie sous-cutanée
Mise en place de l'immunité
Mal documentée (pas d'interférence avec les anticorps d'origine maternelle)
Utilisation possible pendant la ponte (sans chute)
N/A (vaccin destiné au couvoir pour les oiseaux de remplacement : poulettes et poulet de chair type 'label')
Durée de péremption
24 mois
Temps d'attente
21 jours
Autres espèces aviaires pour lesquels la vaccination avec ce vaccin serait possible
Selon la firme, « un projet spécifique en Italie sur les dindes a démarré ».

ANNEXE 6 : QUESTIONNAIRE VACCIN HPAI – MSD

A noter que l'exactitude des informations fournies par l'industriel n'a pas été vérifiée par l'ANMV (date du questionnaire : 13/09/2022)

Nom du vaccin
Nobilis Influenza H5N2
Nombre de doses disponibles (à la date de consultation du fabricant ; doses normalement réservées aux zoos de France)
329 000 doses (correspond à 236 flacons de 500 ml) ; prochaine production de 252 flacons de 500 ml, prévue pour le 18/10/22 Production pour pays tiers : 28-30 millions de doses Une rationalisation de l'utilisation de ces doses permettrait une redistribution vers la France, pour la filière Poule.
Statut administratif
AMM communautaire
Composition
Principe actif : Virus de l'influenza aviaire inactivé, sous-type H5N2 (souche A/duck/Potsdam/1402/86), induisant un titre HI $\geq 6.0 \log_2$, lors du test d'activité). Adjuvant : Paraffine liquide légère : 234.8 mg
Forme pharmaceutique
Emulsion pour injection
Statut de l'espèce de destination Poule
Espèce Poule (pas de statut spécifique)
Indications : absence/réduction de l'excrétion du virus infectieux ; absence/réduction de signes cliniques, lésions, mortalité, autre
Immunisation active des poules contre l'influenza aviaire de type A, sous-type H5.
Posologie, schéma vaccinal, voie d'administration
A partir de 8-14 jours d'âge : administrer 0.25 ml par voie sous-cutanée. A partir de 14 jours jusqu'à 6 semaines d'âge : administrer 0.25 ou 0.5 ml par voie sous-cutanée ou intramusculaire. A partir de 6 semaines et plus : administrer 0.5 ml par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Futures pondeuses et reproductrices : administrer une seconde dose de 0.5 ml 4-6 semaines après la première vaccination. Aucune information n'est disponible sur la vaccination en présence d'anticorps maternels. L'immunisation des poussins issus d'oiseaux vaccinés devra par conséquent être décalée jusqu'à ce que ces anticorps aient décliné.
Mise en place de l'immunité
Une réduction des signes cliniques, de la mortalité et de l'excrétion virale a été observée après épreuve virulente 3 semaines après la vaccination
Utilisation possible pendant la ponte (sans chute)
/
Durée de péremption
Flacon PET : 2 ans ; flacon verre : 1 an
Autres espèces aviaires pour lesquels la vaccination avec ce vaccin serait possible
Utilisé chez les oiseaux de volière. Mise en garde dans le RCP : « L'innocuité de ce vaccin a été testée chez la poule. Lors de l'utilisation chez d'autres espèces d'oiseaux considérées comme sensibles à ce virus, l'emploi chez ces espèces devra être réalisé avec précaution et il est recommandé de tester la vaccination sur un nombre limité d'animaux avant d'envisager une vaccination massive. Le niveau d'efficacité chez d'autres espèces peut être différent de celui observé chez la poule »

ANNEXE 7 : QUESTIONNAIRE VACCIN RGH5N1 – ZOETIS

A noter que l'exactitude des informations fournies par l'industriel n'a pas été vérifiée par l'ANMV (date du questionnaire : 14/09/202

Nom du vaccin
Poulvac Flufend H5N1 RG (anciennement "Avian Influenza Vaccine H5N1 Subtype, Inactivated")
Nombre de doses disponibles (à la date de consultation du fabricant)
Zoetis ne souhaite pas que des données chiffrées soient publiées concernant les nombres de doses et les délais de fabrication pour éviter que cela puisse être interprété comme un quelconque engagement de sa part
Statut administratif
Licence conditionnelle aux Etats-Unis (valide jusqu'en Février 2024)
Composition
Influenza virus H5N1 inactivé (pas d'autre information)
Forme pharmaceutique
Sous forme liquide
Statut de l'espèce de destination Poule
Espèce Poule
Indications :absence/réduction de l'excrétion du virus infectieux ; absence/réduction de signes cliniques, lésions, mortalité, autre
Aide à la prévention de l'influenza aviaire Zoetis rajoute: "The Zoetis RG-AI H5N1 HA (2014/2015) shares 96.1% amino acid sequence identity with the European H5N1 HA (2021/2022), due to a slight drift of circulating strains over the years. The Zoetis RG-AI H5N1 (2014/2015) HA also shares 96.1% identity with the HA of the HPAIV H5N8 circulating in South Africa in 2017 and conferred clinical protection and drastic reduction of shedding against this virus (see above results described in Figures 2-3). Therefore, it is reasonable to suggest that this vaccine expressing the HA of lineage gs/GD 2.3.4.4 could be a vaccine candidate to control the currently circulating HPAIV H5N1 in Europe. By the end of October Zoetis will publish a study about virus excretion reduction data for this vaccine".
Posologie, schéma vaccinal, voie d'administration
Espèce Poule, à partir de 3-4 semaines d'âge : 1 dose de 0,5 ml par voie sous-cutanée Une 2 ^e injection est recommandée, 3-4 semaines après la 1 ^{ère} injection, pour des oiseaux à durée de vie longue
Mise en place de l'immunité
Pas d'étude disponible
Utilisation possible pendant la ponte (sans chute)
Pas d'étude disponible
Durée de péremption
24 mois
Autres espèces aviaires pour lesquels la vaccination avec ce vaccin serait possible
Des données d'efficacité avec le vaccin RGH5N3 sont disponibles chez le canard : compte-tenu des similarités entre les vaccins RGH5N3 et RGH5N1 (les 2 ayant été obtenus sur la base d'une plateforme technologique de génétique inverse), le fabricant estime que l'efficacité du vaccin RGH5N1 serait la même.