THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En EFSA : Ecologie Fonctionnelle et Sciences Agronomiques

École doctorale GAIA

Unité de recherche Animal, Santé, Territoires, Risques et Ecosystèmes (ASTRE)

Evaluation de l'efficacité des stratégies de vaccination contre l'influenza aviaire dans les réseaux de production de volailles en lien avec les mobilités humaines, matérielles et animales

Présentée par Claire HAUTEFEUILLE

Le 1er avril 2021

Sous la direction de Marisa PEYRE
Encadrement : Gwenaëlle DAUPHIN

Devant le jury composé de

Christine FOURICHON, Professeur, UMR BIOEPAR Oniris/Inrae	Rapporteur
Benoit DURAND, Directeur de recherche, UMR EpiMAI Anses	Rapporteur
Jean-Luc GUERIN, Professeur, UMR IHAP ENVT/Inrae	Examinateur
Marius GILBERT, Directeur de recherche, SpELL, FNRS	Examinateur
Catherine MOULIA, Professeur, Université de Montpellier	Examinatrice
Marisa PEYRE, Chercheure, UMR ASTRE, Cirad/Inrae	Directrice de thèse
Gwenaëlle DAUPHIN, Docteur, Ceva Santé animale	Invitée

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Liste des productions scientifiques

Articles acceptés

Article 1. Hautefeuille, C., Dauphin, G., Peyre, M., 2020. Knowledge and remaining gaps on the role of animal and human movements in the poultry production and trade networks in the global spread of avian influenza viruses - A scoping review. PLoS ONE 15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230567

Article 2. Hautefeuille, C., Azzouguen, B., Mouchel, S., Dauphin, G., Peyre, M., 2020. Evaluation of vaccination strategies to control an avian influenza outbreak in French poultry production networks using EVACS® tool. Preventive Veterinary Medicine.184,105-129 https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105129

Articles en cours de rédaction

Article 3. Hautefeuille, C., Goutard, F., Muñoz, F., Dauphin, G., Peyre, M. Risk assessment of avian influenza viruses spread within French broiler production network

Article 4. Hautefeuille, C., Fournié, G., Grosbois, V., Dauphin, G., Peyre, M., Pleydell, D. Use of epidemiological modelling to assess vaccination protocols against avian influenza in French broiler production network

Communication orale

Hautefeuille, C., Azzouguen, B., Mouchel, S., Dauphin, G., Peyre, M., Evaluation of vaccination strategies against avian influenza in French poultry production networks: application of the EVACS tool, Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine 2020 annual conference, On-line conference, May-June 2020.

Communications poster

Hautefeuille C. and Peyre M. EVACS: a decision tool to evaluate strategies against avian influenza. *International Symposium on Avian Influenza*. Brighton, UK, April 15-18th 2018 (Annexe 5).

Hautefeuille C., Azzouguen B., Mouchel S., Dauphin G. and Peyre M. Evaluation of vaccination strategies against Newcastle disease and avian influenza in French poultry production networks: Application of the EVACS tool. *World Veterinary Poultry Association Congress*. Bangkok, Thailand, September 16-20th 2019 (Annexe 6).

Mémoire de stagiaire encadré pendant la thèse :

Billal Azzouguen, Master 2. Evaluation de stratégies vaccinales contre l'influenza aviaire hautement pathogène et la maladie de Newcastle au sein des filières dindes, canards à rôtir et canards à foie gras en France: Application de l'outil EVACS. Soutenu le 02/07/2019, Université Toulouse III

Remerciements

Cette thèse a été réalisée dans le cadre d'une Convention Industrielle de Formation par la Recherche (Cifre) en collaboration entre le Cirad et Ceva Santé Animale avec le financement d'une bourse de l'Association Nationale Recherche Technologie (ANRT). Mes premiers remerciements vont donc à Ceva Santé Animale pour m'avoir permis de conduire ce travail de recherche, au Cirad pour m'avoir accueillie dans les meilleures conditions pour mener à bien cette thèse et l'ANRT pour avoir accepté de financer cette Cifre.

A **Marisa Peyre**, ma directrice de thèse, pour m'avoir fait confiance pour la réalisation de cette thèse, pour ton expertise et pour ton soutien à chaque étape de ce travail.

A **Gwenaëlle Dauphin**, ma co-encadrante de thèse, pour le partage de ton expertise, tes relectures assidues et pour le lien avec Ceva qui a ainsi été plus facile malgré la distance.

J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous deux, toujours avec positivité et bienveillance.

A **Christine Fourichon**, **Benoit Durand**, **Jean-Luc Guérin** et **Marius Gilbert**, membres de mon jury de thèse, d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

A **Christian Ducrot**, **Guillaume Fournié, Nathalie Vachiery** et **Catherine Moulia**, membres de mon comité de suivi de thèse : pour vos recommandations avisées et votre bienveillance. Je tiens à remercier particulièrement **Guillaume**, pour ton aide précieuse dans la conception du modèle épidémiologique.

A **Nicolas Gaidet-Drapier**, pour avoir accepté de diriger cette thèse à ses débuts, avoir participer à mon premier comité de suivi de thèse et avoir répondu à mes questionnements sur les oiseaux migrateurs.

Ceva Santé Animale

Je remercie particulièrement **Pierre-Marie Borne** et **Sylvain Comte**, sans qui cette thèse n'aurait pas pu avoir lieu. Je remercie également **Jean-Cassien de Foucauld** pour ses conseils lors de ma première année de thèse.

Je remercie toutes les personnes de la filiale Ceva Poultry France pour leur aide précieuse dans l'application de l'outil EVACS aux filières avicoles françaises :

A **Simon Mouchel** pour avoir répondu à mes nombreuses questions sur les filières, m'avoir fait découvert les différents sites Ceva France ainsi que le milieu de l'accouvage.

A **Nicolas Cadieu** pour avoir permis la réalisation de ce travail en France.

A **Stéphanie Castagnos**, **Benoit Mousset**, **Grégory Gervaison**, **Thierry Langlade** et **Jean Leorat** pour leurs réponses à mes nombreuses questions sur les filières avicoles françaises.

Aux experts des filières avicoles françaises

A l'ensemble des personnes ayant participé à l'atelier de participatif dans le cadre de l'application de l'outil EVACS en France : **Yannick Carré**, **Laure Dommergue**, **Paul Grignon-Dumoulin**, **Marie Laborde**, **Yann Le Potier** et **Axelle Pieus**. Je tiens à remercier particulièrement **Yannick Carré** pour avoir répondu à mes nombreuses sollicitations avant et après cet atelier sur la filière poulet de chair.

A **Maxime Chaumet** pour ses réponses à mes questions sur la filière poule pondeuse.

A **Emmanuelle Henninot** pour ses informations sur la filière pintade.

A l'équipe de l'UMR IHAP de l'ENVT, **Mathilde Paul** et **Claire Guinat** pour leurs expertises sur l'influenza aviaire et sur la filière canards gras et particulièrement à **Mattias Delpont** pour son aide sur la biosécurité des élevages de volailles français.

A l'équipe de l'Anses Ploufragan, notamment **Axelle Scoizec** et **Rodolphe Thomas** pour leur aide précieuse pour la construction de la grille d'évaluation du niveau de biosécurité.

A l'ensemble des experts ayant participé à mon enquête sur le risque de diffusion des virus influenza aviaire et de la maladie de Newcastle au sein des filières avicoles françaises.

Cirad

Je remercie toutes les personnes de l'UMR ASTRE pour leur accueil bienveillant au sein de l'unité, et tout particulièrement :

A **Betty Medouga** et **Clémence Rinaudo** pour la gestion administrative de mon existence au Cirad. A **Catherine Richard** pour la relecture et l'aide à la mise en page de ce manuscrit.

A **Sylvain Falala**, de la Veille Sanitaire Internationale, pour l'aide à la réalisation de nombreuses cartes sous R.

A **Flavie Goutard**, sans qui l'étude d'évaluation des risques ne serait pas allée bien loin, pour tes précieuses recommandations.

A **Facundo Muñoz**, d'avoir pu te rendre disponible pour m'aider dans l'analyse des résultats de l'évaluation des risques.

A **David Pleydell** et **Vladimir Grosbois** pour avoir pris le temps de m'aider dans la construction et l'application du modèle épidémiologique.

A **Madiou Bah**, pour ton aide précieuse avec la gestion du cluster et m'avoir permis de faire tourner les simulations épidémiologiques dans les temps.

A **Alizé Mercier,** pour ton soutien et tes nombreux encouragements du début jusqu'à la fin en participant à la relecture de ce manuscrit.

A **Mariline** et **Marie-Jeanne**, mes co-doctorantes et collègues de bureau, pour les nombreuses respirations scientifiques ou non.

A l'ensemble des doctorants Astriens, notamment **Sarah**, **Geoffrey**, **Noellie**, **Célia**, **Yannis**, **Antoine** et **Roger** pour les discussions réconfortantes surtout en fin de thèse.

Aux doctorantes du bâtiment E de l'UMR Green : **Delphine**, **Anne-Jeanne** et **Juliette** pour parler enfin d'autre chose que de santé animale !

Aux stagiaires **Billal Azzouguen** et **David Centis** dont les travaux de stage ont été essentiels pour cette thèse.

A toutes les autres personnes de l'unité qui m'auront soutenue à un moment ou un autre de ce travail soit en en discutant, soit justement en n'en discutant pas. Je pense particulièrement à **Elena**, **Francesca**, **Pachka**, **Gabriel**, **Morgane**, **Alexis et Marie-Anne**.

De façon plus personnelle

A mes **parents**, pour m'avoir toujours encouragée à faire de longues études, vous n'avez pas été déçus !

A mes sœurs **Camille** et **Isabelle**, pour la joie que vous m'apportez.

Aux autres membres de **ma famille**, pour votre présence à mes côtés.

A ma **belle-famille**, pour votre soutien en toutes circonstances.

A **Coraline** et **Thomas**, merci de faire partie de cette équipe de tri qui n'ira certainement pas aux JO de 2024 mais qui nous encourage à réaliser des exploits (de toute nature) régulièrement !

A mes amies vétos, **Yolaine**, **Mathilde** et **Cassandra**, pour me rappeler qu'il n'y a pas que le monde de la recherche dans la vie.

A tous mes autres ami.e.s, qui ont suivi ce travail de plus loin, merci d'être là.

A **Lou**, grâce à qui je n'ai pas fait une seule insomnie à cause de ma thèse !

A **Quentin**, pour son amour et son soutien sans faille.

Je dédie ce travail à mes grands-parents : Jeannine, Marie-Joseph et Armand.

Sommaire

Liste des productions scientifiques 1

Remerciements 3

Sommaire 7

Abréviations 11

Liste de définitions 12

Liste des figures 13

Liste des tableaux 18

Introduction générale 22

Partie I - L'influenza aviaire dans une production avicole mondialisée 28

Chapitre 1. Les virus de l'influenza aviaire 29

1.1 Généralités 29

1.2 Epidémiologie de l'influenza aviaire 35

1.3 Impact de l'influenza aviaire 54

1.4 Moyens de lutte contre l'influenza aviaire 59

1.5 Références 68

Chapitre 2. Production avicole mondiale 80

2.1 Production et consommation de produits issus de volailles 80

2.2 Description des différents modes de production 84

2.3 Mondialisation des échanges de volailles 98

2.4 Références 100

Chapitre 3. Rôle des mobilités humaines et animales au sein des réseaux de production avicole dans la diffusion mondiale des virus influenza aviaires 105

3.1 Résumé de l'article 1 105

3.2 Article 1 : Revue de littérature sur le rôle des mobilités humaines et animales au sein des réseaux de production et de commerce de volaille dans la diffusion mondiale des virus influenza aviaires **106**

3.3 Conclusion **142**

Conclusion de la partie I ***143***

Partie II – Développement d'un outil d'aide à la décision permettant d'établir les stratégies de vaccination contre l'influenza aviaire au sein des réseaux de production avicoles ***145***

Chapitre 4. EVACS : Un outil d'évaluation de stratégies vaccinales appliqué à la lutte contre l'influenza aviaire hautement pathogène au sein des réseaux de production de volailles 148

4.1 Synthèse de la situation épidémiologique en France **148**

4.2 Résumé de l'article 2 **152**

4.3 Article 2 : Application de l'outil EVACS sur les filières avicoles françaises **154**

4.4 Conclusion **187**

Chapitre 5. Développement d'un modèle d'évaluation des risques pour prendre en compte le risque de diffusion virale au sein du réseau de production étudié ***188***

5.1 Résumé de l'article **188**

5.2 Article 3 : Evaluation des risques de diffusion des virus de l'influenza aviaire au sein du réseau de production de poulets de chair en France **189**

5.3 Conclusion **240**

Chapitre 6. Modèle générique de diffusion des virus de l'influenza aviaire au sein des réseaux de production de volailles ***241***

6.1 Résumé de l'article **241**

6.2 Article 4 : Utilisation d'un modèle épidémiologique pour évaluer des protocoles de vaccination au sein du réseau de production de poulet de chair en France **243**

6.3 Conclusion **280**

Conclusion de la partie II ***281***

Partie III – Discussion générale et perspectives ____ *284*

Chapitre 7. Discussion générale ____ *285*

7.1 EVACS : un outil innovant d'évaluation de stratégies de contrôle ____ **285**

7.2 Apport de cet outil pour une gestion nationale de la grippe aviaire ____ **287**

7.3 Apport de l'application de l'outil à la filière France ____ **291**

7.4 Limites de l'outil ____ **291**

7.5 Références ____ **295**

Chapitre 8. Perspectives ____ *298*

8.1 Perspectives d'amélioration de l'outil ____ **298**

8.2 Perspectives de nouvelles applications ____ **301**

8.3 Perspectives d'application de l'outil pour une gestion internationale des virus influenza aviaires ____ **306**

8.4 Références ____ **308**

Conclusion de la partie III ____ *312*

Conclusion générale ____ *313*

Annexes ____ *314*

Annexe 1 : "Supplementary files" de l'article 1 : Knowledge and remaining gaps on the role of animal and human movements in the poultry production and trade networks in the global spread of avian influenza viruses – a scoping review ____ *314*

Annexe 2 : "Supplementary files" de l'article 2: Evaluation of vaccination strategies to control an avian influenza outbreak in French poultry production networks using EVACS tool ____ *333*

Annexe 3: "Supplementary files" de l'article 3: Risk assessment of avian influenza viruses spread within French broiler production network ____ *355*

Annexe 4 : "Supplementary files" de l'article 4: Use of epidemiological modelling to assess vaccination protocols against avian influenza in French broiler production network ____ *359*

Annexe 5 : Poster "EVACS: a decision tool to evaluate strategies against avian influenza" _____ *367*

Annexe 6 : Poster "Evaluation of vaccination strategies against Newcastle disease and avian influenza in French poultry production networks: Application of the EVACS tool" _____ *368*

Résumé _____ *369*

*Abstract*_____ *369*

Abréviations

ADNS : Animal Disease Notification System (Système de notification des maladies animales)

Anses : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Cirad : Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement

Covid : Coronavirus disease (maladie au coronavirus)

DGAl : Direction Générale de l'Alimentation (Direction du Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation)

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (essai d'immuno-absorption enzymatique)

EVACS : Evaluation of Vaccination Strategies (Evaluation de strategies vaccinales)

FAO : Food and Agricultural Organization of the United Nations (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture)

IA : Influenza Aviaire

IAFP : Influenza Aviaire Faiblement Pathogène

IAHP : Influenza Aviaire Hautement Pathogène

IDG : immunodiffusion double sur gélose

IHA : inhibition de l'haemagglutination

MERS-Cov : Coronavius du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

OIE : Office International des Epizooties (Organisation mondiale de la santé animale)

OMS : Organisation mondiale de la santé

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

SARS-CoV : syndrome respiratoire aigu sévère coronarivus

Liste de définitions

Filière de production avicole : ensemble des activités qui concourent à la production de produits issus de volailles (viande et œufs) de la sélection génétique à la découpe et commercialisation des produits.

Réseau de production avicole : ensemble d'entités dans lesquelles sont présents des oiseaux (couvoirs et élevages) et liées entre elles par divers mouvements (oiseaux, humain, matériel).

Liste des figures

Introduction générale 22

Partie I - L'influenza aviaire dans une production avicole mondialisée 28

Chapitre 1. Les virus de l'influenza aviaire..... 29

Figure 1 : Répartition des cas d'IAHP dans l'avifaune sauvage à l'échelle mondiale entre septembre 2014 et mars 2016 (données FAO, réalisation VSI). 38

Figure 2 : Schéma du cycle migratoire des anatidés migrateurs dans les zones tempérées et boréales de l'hémisphère nord (source : (Anses, 2017))..... 40

Figure 3 : Distribution mondiale des foyers domestiques d'influenza aviaire hautement pathogène de sous-type H5N1 en 2006 (données FAO, réalisation VSI). 46

Figure 4 : Foyers domestiques (élevages), foyers d'avifaune sauvage captive (captifs) et cas dans l'avifaune sauvage (sauvages) liés à des virus IAHP H5N8 de septembre 2014 à mars 2016 (données FAO, réalisation VSI). 47

Figure 5 : Foyers domestiques (élevages), foyers d'avifaune sauvage captive (captifs) et cas dans l'avifaune sauvage (sauvages) liés à des virus IAHP H5N8 de mai 2016 à juillet 2018 (données FAO, réalisation VSI). 49

Figure 6 : Foyers domestiques et cas dans l'avifaune sauvage liés à des virus IAHP H5N8 de septembre 2018 à août 2019 (données FAO, réalisation VSI). 50

Figure 7 : Foyers domestiques liés à des virus IAHP de novembre 2019 à juillet 2020 (données FAO, réalisation VSI). 52

Figure 8 : Cas faune sauvage liés à des virus IAHP de novembre 2019 à juillet 2020 (données FAO, réalisation VSI). 52

Figure 9 : Foyers domestiques liés à des virus IAHP d'août 2020 à décembre 2020 (données FAO, réalisation VSI). 53

Figure 10 : Cas faune sauvage liés à des virus IAHP d'août 2020 à décembre 2020 (données FAO, réalisation VSI). 53

Figure 11 : Distribution géographique des cas humains liés au virus H5N1 entre janvier 2003 et décembre 2020 (données OMS)..... 55

Figure 12 : Distribution de foyers en élevage et des cas humains liés aux virus H7N9 en 2017 (HP : hautement pathogène, FP : faiblement pathogène, données FAO)..... 56

Figure 13 : Photos illustant les différents modes de vaccination : A – Vaccination de poussin au couvoir, B- Vaccination in ovo au couvoir, C- Vaccination en élevage avec seringue, D- Vaccination en élevage avec appareil de vaccination (copyright : Ceva Santé Animale). 65

Chapitre 2. Production avicole mondiale..... 80

Figure 1 : Effectifs de volailles à travers le globe en 2018 (Ritchie and Roser, 2017) 81

Figure 2 : Production d'œufs dans le monde en 2018 (Ritchie and Roser, 2017) 82

Figure 3 : Production mondiale de poulets en 2016 (données FAO) 83
Figure 4 : Répartition de la production mondiale de canards en 2016 (données FAO) 83
Figure 5 : Répartition de la production mondiale de dinde en 2016 (données FAO). 84
Figure 6 : Répartition de la production mondiale d'oies et de pintades en 2016 (données FAO). 84
Figure 7 : Schéma pyramidal du croisement de 4 lignées pures pour aboutir à une lignée commerciale d'après Allais et Le Roy *et al*. (Allais, 2018; Le Roy *et al*., 2014) (Copyright photos: Ceva Santé animale) 87
Figure 8 : Représentation schématique des deux modes d'intégration : verticale et horizontale..... 94
Figure 9 : Distribution mondiale des exportations d'oiseaux vivants en 2012 (données FAO) 99
Figure 10 : Distribution mondiale des importations d'oiseaux vivants en 2012 (données FAO) 99
Figure 11 : Distribution mondiale de l'exportation de viande de poulet en 2012 (données FAO).... 100
Figure 12 : Distribution mondiale de l'importation de viande de poulet en 2012 (données FAO) ... 100

Chapitre 3. Rôle des mobilités humaines et animales au sein des réseaux de production avicole dans la diffusion mondiale des virus influenza aviaires..... 105

Fig 1. Flow chart diagram of the study selection process for inclusion in this scoping review 112
Fig 2. The different compartments of avian influenza virus circulation and links between them: demonstrated circulation (plain arrow); suspected circulation (dash arrow). 115

Conclusion de la partie I 143

Partie II – Développement d'un outil d'aide à la décision permettant d'établir les stratégies de vaccination contre l'influenza aviaire au sein des réseaux de production avicoles 145

Figure 1 : Schéma du fonctionnement de l'outil EVACS 146

Chapitre 4. EVACS : Un outil d'évaluation de stratégies vaccinales appliqué à la lutte contre l'influenza aviaire hautement pathogène au sein des réseaux de production de volailles 148

Figure 1 : Répartition du nombre de foyers associés à divers sous-types de H5 hautement pathogène en France entre octobre 2015 et mars 2016 (source : ADNS, réalisation VSI) 149
Figure 2 : Répartition du nombre de foyers associés au sous-type H5N8 en France entre octobre 2016 et mars 2017 (source : DGAl, réalisation VSI) 150
Figure 3 : Répartition des foyers en élevage et des cas dans la faune sauvage dus aux sous-types H5N8 et H5Nx entre le 1er novembre 2020 et 25 janvier 2021 (source : DGAl, réalisation VSI) 151
Fig. 1: Schematic representation on how the EVACS tool works 159
Fig. 2. French broiler production network. The type of nodes represents the different types of production (indoor (I) or free-range (FR); integrated (int) or independent (ind)): grandparents (GP)

and breeders (BR) (point), hatcheries (H) (diamond), commercial broilers (Bro) (circle). (DOC: day-old chicks, M: million) 169
Fig. 3. Overall immunity level per production type (total population (total pop), grand-parent (GP) and breeder (BR) of all sectors, broiler, layer; turkey, duck and guinea fowl) according to the different vaccination strategies at national level (S1 to S7) 174
Fig. 4. Spatial distribution of the poultry population immunity against AI according to the different vaccination strategies (S) tested in the model. 175

Chapitre 5. Développement d'un modèle d'évaluation des risques pour prendre en compte le risque de diffusion virale au sein du réseau de production étudié..... 188

Figure 1: Different transmission pathways studied in our study 194
Figure 2: Scenario tree to assess the risk of not detecting an infected farm 195
Figure 3: Scenario tree to assess the risk of virus transmission from an infected farm to a free farm through a given pathway 197
Figure 4: Schematic representation of the different areas composing a broiler farm (based on (ITAVI, 2019)) 200
Figure 5: Distribution of the probability of highly pathogenic avian influenza infection detection by a farmer before three days of infection (left) and after three days of infection (right) in broiler farm (red) and breeder farm (blue) 205
Figure 6: Distribution of the farm biosecurity level according to the different farm types 207
(A- Integrated indoor broiler farms, B- Independent indoor broiler farms, C- Integrated free-range broiler farms, D- Independent free-range broiler farms, E- Future breeder farms, F- Breeder farms) (according to 7 experts in 2020). Figures axis: Level: Biosecurity levels: 1 (very low), 2 (low), 3 (good), 4(high) and 5 (very high); Estimate: Proportion of farms the experts attributed to each biosecurity level. Boxplot provides the minimum (end of the lower line), first quartile (far lower of the box), median (line in the centre of the box), third quartile (far higher of the box) and the maximum (end of the higher line). Extra dots are outliers 208
Figure 7: Distribution of the probability of avian influenza virus introduction or release according to the pathway type (Red : Person, Orange : Chick, Light green : Pick-up of birds (pullet or slaughter), Green : Egg, Light blue : Feed, Blue: Manure, Purple: Dead bird, Pink: Shared material) and farm biosecurity level (B: Biosecurity levels: 1: very low, 2: low, 3: good, 4: high, 5: very high) estimated by six experts on avian influenza epidemiology 212
Figure 8: Distribution of probability of virus introduction in the professional area if the virus is present in the public area according to the farm biosecurity level. 215
Figure 9: Distribution of probability of virus introduction in a production unit if the virus is present in the professional area according to the farm biosecurity level 216
Figure 10: Distribution of probability that the virus enters in direct contact with birds if the virus is present in the production unit according to the farm biosecurity level 216

Figure 11: Distribution of the probability that a movement occurred during the day according to the different types of pathways and types and sub-types of farms. Pathways: Person (red), Feed (green), Manure (blue), Dead bird (purple) 217
Figure 12: Frequency of pathway occurrence in integrated indoor broiler farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (Broiler I int same A: Indoor farm integrated in the same farmer association, Broiler I int other A: Indoor farm integrated in another farmer association, Broiler I ind: Indoor farm independent, Broiler FR: Free-range farm) 222
Figure 13: Frequency of pathway occurrence in independent indoor broiler farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (Broiler I int: Indoor farm integrated, Broiler I ind: Indoor farm independent, Broiler FR: Free-range farm) 223
Figure 14: Frequency of pathway occurrence in integrated free-range broiler farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (Broiler FR int same A: Free-range farm integrated in the same farmer association, Broiler FR int other A: Free-range farm integrated in another farmer association, Broiler FR ind: Free-range farm independent, Broiler I: Indoor farm) 224
Figure 15: Frequency of pathway occurrence in independent free-range broiler farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (Broiler FR int: Free-range farm integrated, Broiler FR ind: Free-range farm independent, Broiler I: Indoor farm). 225
Figure 16: Frequency of pathway occurrence in breeder farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (F breeder: future breeder) 226
Figure 17 : Frequency of pathway occurrence in future breeder farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (F breeder: future breeder) 227

Chapitre 6. Modèle générique de diffusion des virus de l'influenza aviaire au sein des réseaux de production de volailles 241

Figure 1: Schematic representation of the compartmental model used within each production chain. S: susceptible farms, I: infected farms, R: recovered farms, V: vaccinated farms, M: farms with maternal immunity, ES: susceptible empty farms, ER: recovered empty farms, EI: infected empty farms and D: depopulated farms. Sub-compartments are omitted for simplicity. 248
Figure 2: Schematic representation of the French broiler production network. This representation is the same for indoor and free-range production networks. Breeder and grand-parent farms are combined and called selection farms. 252
Figure 3: Cumulated incidence from simulated epizootics for one year as a function of the number of outbreaks and the vaccination protocol (logarithmic scale). The simulated epizootics were ranked according to their size (number of outbreaks at the end of the simulation process). The vaccination protocols were tested twice: without breeder and grand-parent vaccination, i.e. absence of

maternal immunity (on the left) and with breeders and grand-parents vaccination, i.e. presence of maternal immunity (on the right) 265

Conclusion de la partie II 281

Figure 1 : Représentation schématique du fonctionnement de l'outil EVACS à la fin de cette thèse. 283

Partie III – Discussion générale et perspectives 284

Chapitre 7. Discussion générale 285

Chapitre 8. Perspectives 298

Conclusion de la partie III 312

Conclusion générale 313

Annexes 314

Liste des tableaux

Introduction générale *22*

Partie I - L'influenza aviaire dans une production avicole mondialisée *28*

Chapitre 1. Les virus de l'influenza aviaire *29*

Chapitre 2. Production avicole mondiale *80*

Tableau 1 : Classification des élevages de volaille proposée par la FAO (Rushton *et al*., 2005) **85**

Tableau 2 : Durée d'élevage en fonction de différentes espèces, selon la réglementation française **90**

Tableau 3 : Exemples de durée moyenne de production de poulet de chair dans différents pays **91**

Tableau 4 : Proportion de la production nationale de volaille effectuée en élevage de secteur 4 (villageois ou familiale) en 2008 (source : (Ahuja and Sen, 2008)) **98**

Chapitre 3. Rôle des mobilités humaines et animales au sein des réseaux de production avicole dans la diffusion mondiale des virus influenza aviaires *105*

Table 1. Classification of the 86 references focusing on risk factors of avian influenza spread according to the compartment studied and/or the transmission pathway studied. Light grey: less than 5 references, medium grey: between 5 and 20 references, dark grey: more than 20 references. **116**

Table 2. Classification of the selected studies on animal and human movements and AI spread within poultry production and trade networks according to the type of network studied, the objectives, the type and location of the study **118**

Table 3. Description of the results of the 48 selected references which studied animal, human and fomite movements within poultry production and trade networks **122**

Table 4. Risk characterisation of AI spread through the different routes within national poultry production networks identified by this literature review **128**

Conclusion de la partie I *143*

Partie II – Développement d'un outil d'aide à la décision permettant d'établir les stratégies de vaccination contre l'influenza aviaire au sein des réseaux de production avicoles 145

Chapitre 4. EVACS : Un outil d'évaluation de stratégies vaccinales appliqué à la lutte contre l'influenza aviaire hautement pathogène au sein des réseaux de production de volailles 148

Tableau 1 : Protocoles de vaccination sélectionnés (c'est-à-dire offrant le meilleur rapport coût-bénéfice) en fonction de chaque filière étudiée. 154

Table 1. Vaccination protocols tested.....162

Table 2. Vaccination strategies tested at the total poultry production level 164

Table 3. Inputs parameters for the immunity modelling 166

Table 4. Cost-benefit analysis of the different vaccination protocols 171

Table 5. List of the selected protocol per sector.....173

Table 6. Cost-benefit analysis of the different vaccination strategies 176

Chapitre 5. Développement d'un modèle d'évaluation des risques pour prendre en compte le risque de diffusion virale au sein du réseau de production étudié..... 188

Table 1: Listing of the different types of farms studied according to the farming type, the production type and the integration level of farms in the French broiler production sector 194

Table 2: Probability that an infected farm is not detected.....196

Table 3: Probability that an infected farm (farm A) not detected transmit the virus to a free farm (farm B) for a given pathway 198

Table 4: List of the different studied pathways and farm area of virus introduction according to this pathway 199

Table 5: Probability that a virus coming into contact with birds after introduction into a free farm of a given biosecurity level 200

Table 6: Simplification made according to the probability and the pathway concerned and justification validated by two experts of the broiler production sector.....202

Table 7: Correspondence between confidence level and score.....203

Table 8: Probabilities of infection detection according to the type of farm and the time of infection (median value [Quartile 1 – Quartile 3])..... 206

Table 9: Probabilities of avian influenza virus introduction or release according to the pathway type and the biosecurity level (median value [Quartile 1 – Quartile 3]) estimated by 6 experts in 2020 213

Table 10: Frequency of occurrence for the person, feed and manure and dead bird management pathways according and the different type of farms as target and source (median value [Quartile 1 – Quartile 3]) 219

Table 11: Probabilities of avian influenza virus transmission from an infected farm to a free farm (values in %). White: under 1%, medium grey: between 1 and 2%, dark grey: more than 2%..... 229

Chapitre 6. Modèle générique de diffusion des virus de l'influenza aviaire au sein des réseaux de production de volailles 241

Table 1: Listing of the different types of farms studied according to the farming type, the production type and the integration level of farms in the French broiler production sector. GP: grand-parent..... 251

Table 2: Number of farms per farm type and infectious status 255

Table 3: Between farm transmission rates according to production type and farm-type. ..256

Table 5. Vaccination protocols tested. Selection farms combined breeder and grand-parent farms of both farming types (indoor and free-range). 261

Table 6: Results of the sensitivity analysis. 263

Table 7: Cumulative incidence after 30 days of simulation period according to the different values of detection and transmission (B*ij*) parameters. In grey: selected scales 264

Table 8: Size of simulating epizootics for one year (median and maximum number of outbreaks) according to the different vaccination protocols with or without vaccination of breeders (i.e. in absence or presence of maternal immunity). 265

Table 9: Number of epizootic events according to the vaccination protocol without vaccination in selection farms (in absence of maternal immunity) and the size of epizootic (i.e. number of outbreaks at the end of the simulation process, 365 days) (Total number of simulated epizootics of 1000) 266

Table 10: Number of epizootic events according to the vaccination protocol with vaccination in selection farms (in presence of maternal immunity) and the size of epizootic (i.e. number of outbreaks at the end of the simulation process, 365 days) (Total number of simulated epizootics of 1000) 267

Table 11: Number of simulations that reach that are extinct and the time to reach this level (median, max) according to the different vaccination protocols without vaccination in selection farms (in absence of maternal immunity). 268

Table 12: Number of simulations that reach that are extinct and the time to reach this level (median, max) according to the different vaccination protocols with vaccination in selection farms (in presence of maternal immunity). 268

Conclusion de la partie II 281

Partie III – Discussion générale et perspectives 284

Chapitre 7. Discussion générale 285

Chapitre 8. Perspectives 298

Conclusion de la partie III 312

Conclusion générale 313

Annexes 314

Introduction générale

En cette période de crise sanitaire, une pandémie mondiale parcourt le monde, entraine la mort de millions de personnes, impacte la vie économique et sociale de milliards de personnes et nous amène vers une des crises économiques les plus importantes depuis la seconde guerre mondiale. La prévention et le contrôle rapide des maladies émergentes infectieuses sont très clairement devenus une priorité absolue. Les études préliminaires tendent à penser que le virus syndrome respiratoire aigu sévère coronarivus 2 (SARS-CoV-2) provoquant la maladie liée au coronavirus 2019 et appelée en anglais coronavirus disease 2019 (Covid-19), nouveau coronavirus responsable de cette pandémie, serait d'origine animale. En effet, des études de phylogénie ont montré une grande proximité génétique entre ce virus et des virus retrouvés chez des chauve-souris, avec certainement passage par un hôte intermédiaire encore non identifié (Forster *et al*., 2020; Ji *et al*., 2020; Li *et al*., 2020). L'émergence de cette infection nous rappelle que 75% des maladies infectieuses humaines sont d'origine animale (OIE, 2020). La Covid-19 n'est pas la seule maladie zoonotique (c'est-à-dire transmissible à l'humain) connue. D'autres coronavirus tels que SRAS-Cov-1 ou le coronavius du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-Cov) ont également provoqué des épidémies associées à une forte mortalité chez l'homme (Rabaan *et al*., 2020). Pour ces deux virus, l'origine animale a été démontrée (civette et chameau). Avant l'émergence des maladies à coronavirus, les grandes pandémies du 20e siècle ont toutes eu pour origine des virus influenza animaux : grippe espagnole de 1918 ayant causé entre 50 et 100 millions de morts et liée à un virus de sous-type H1N1 émergent à la suite d'une adaptation de virus influenza aviaire faiblement pathogène (IAFP) aux mammifères, grippe asiatique de 1957 (H2N2) ayant causé 70 000 morts et la grippe de Hong Kong de 1968 (H3N2) ayant causé 56 000 morts, ces deux virus responsables ont émergé à la suite d'une recombinaison entre des virus influenza humain et aviaire faiblement pathogène, et grippe de Mexico en 2009 (H1N1) ayant causé 200 000 morts et issue de virus d'origine porcin (Cox *et al*., 2016). Ces virus influenza posent toujours un risque majeur avec la circulation de virus potentiellement zoonotiques chez la volaille et le porc.

Si ces virus ont été décrits pour la première fois dès la fin du 19ème siècle (Perroncito, 1878), l'intérêt autour des virus influenza aviaire (IA) va resurgir avec les premiers cas humains en 1997 et la vague panzootique de 2005-2006 qui va conduire à l'infection des élevages de volaille dans au moins 24 pays d'Europe, du Moyen-Orient, d'Asie et d'Afrique (FAO, 2020). Les virus impliqués étaient de sous-type H5N1 et ont causé plus de 700 cas humains depuis 1997 (Cox *et al.*, 2016). Depuis, d'autres sous-types ont été à l'origine de nouvelles vagues panzootiques, touchant uniquement les oiseaux à travers le monde, dont certains sont également zoonotiques. Les cas de contamination chez l'humain à ces virus ont été majoritairement associés à un contact direct avec des oiseaux, les personnes touchées étant des personnes travaillant dans les élevages ou dans des marchés de volailles vivantes (Bui *et al*., 2018). Le nombre de personnes atteintes reste modéré (plus 700 cas déclarés pour H5N1 et plus de 500 cas déclaré pour H7N9) mais avec un taux de létalité élevé (estimé à 38% pour H7N9) (Cox *et al*., 2016). Par ailleurs, il n'est pas impossible qu'une mutation de différentes souches de virus IA, telles que H5 ou H7, ou une recombinaison de ces virus avec des virus influenza saisonnier humain finisse par conduire à l'émergence d'une nouvelle souche zoonotique ayant acquis la capacité de transmission facile entre humains. L'apparition potentielle de cette nouvelle souche zoonotique cristallise les craintes autour de ces virus et fait de la surveillance et du contrôle de ces sous-types un enjeu de santé publique majeur (Cox *et al*., 2016).

En parallèle de cet enjeu de santé publique, la surveillance et le contrôle des virus IA représentent également un enjeu de sécurité alimentaire. En effet, l'introduction de ces virus dans les élevages de volaille entraine une baisse de production et une mortalité importante – avant même la perte totale de la production due aux mesures d'abattage dans le cadre du contrôle de la maladie. Or, la viande de volaille est la viande la plus consommée au monde (FAO, 2016). Dans le contexte d'une population mondiale en constante augmentation et de plus en plus consommatrice de protéines d'origine animale, la production de viande de volaille a été multipliée par 14 entre le début des années soixante et aujourd'hui. Sur cette même période, la consommation d'œufs a également été multipliée par deux. La crise sanitaire liée à la peste porcine africaine qui frappe lourdement les élevages porcins asiatiques depuis août 2018 entraine une chute de la production de viande de porc (Blome *et al*., 2020). La demande de viande de porc

dans ces pays ne pouvant être satisfaite et les prix de viande de porc ayant considérablement augmenté, la consommation s'est donc déplacée vers la viande de volaille, accélérant l'augmentation de la production de ce type de viande dans ces pays (USDA, 2019). Bien que 92% des volailles de chair soient issues des élevages commerciaux de type intensif, les modes de production de volaille sont très variables, allant de l'élevage à très haut niveau de biosécurité contenant des centaines de milliers d'oiseaux jusqu'à l'élevage villageois ou les basses-cours qui ont une importance économique et culturelle dans certains pays (Mottet and Tempio, 2017; Rushton *et al*., 2005). Les élevages commerciaux sont liés entre eux au sein de filières de production qui regroupent l'ensemble des acteurs intervenant dans la production de viande de volaille : du sélectionneur qui produit la génétique des poussins, à l'abattoir à la sortie desquels le produit fini est obtenu, en passant par les différents types d'élevages, les producteurs d'aliment, les marchés d'animaux vivants selon les zones géographiques et les services vétérinaires et se déclinent à l'échelle locale, nationale et internationale. Ce constat nous amène à une première question : **quels sont les liens existants entre les différents élevages au sein des réseaux de production avicoles et quels sont leurs rôles dans le risque de diffusion des virus IA au sein de ces réseaux ?**

La protection des filières avicoles contre les maladies aviaires et particulièrement contre l'IA est un enjeu économique considérable. Au niveau local, la protection des élevages permet la survie économique des éleveurs et la sécurité alimentaire locale. Au niveau national, la protection des filières avicoles assure la protection de l'économie nationale, fortement liée à l'agriculture, du fait des impacts indirects de ces crises sanitaires sur les industries agro-alimentaires et de la distribution et sur les consommateurs. Au niveau international, le contrôle des virus IA donne l'assurance de pouvoir exporter des volailles ou des produits issus de volaille (viande, œufs). Comme pour toutes les infections, il existe différents modes de contrôle des virus IA : en préventif, en prophylaxie et en urgence. La plupart des pays indemnes d'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) préviennent les introductions des virus IA dans leurs filières avicoles à l'aide de strictes mesures de biosécurité. Ces mesures de biosécurité permettent également de prévenir l'introduction de toutes les autres maladies touchant sévèrement l'élevage avicole comme la maladie de Newcastle, la bronchite infectieuse, l'anémie infectieuse, la maladie de Marek, les

mycoplasmes, etc. Si une introduction virale survient, des mesures en urgence sont alors mises en place : surveillance renforcée et limitation des mouvements dans une zone autour des élevages infectés et abattage des oiseaux des élevages infectés, voire abattage des oiseaux des élevages indemnes situés à proximité des élevages infectés. Le préventif repose généralement sur deux piliers : la surveillance et la biosécurité des élevages. Ces piliers essentiels sont souvent dépendants de la structure des filières avicoles et des volontés politiques. Un seul outil peut compléter la gestion préventive des virus IAHP : la vaccination. Le contrôle prophylaxique des virus IAHP est quant-à-lui essentiellement basé sur la vaccination. Cependant, toutes ces mesures de contrôle (surveillance, abattage, vaccination) ont un coût qui doit être comparé aux bénéfices apportés par cette mesure (McLeod, 2009). Dans le cas de la vaccination, les pays qui vaccinent perdent souvent la possibilité d'exporter ces oiseaux et les produits issus de volaille. La seconde question qui découle de ces observations est la suivante : **comment définir des stratégies de contrôle et notamment des stratégies vaccinales efficientes en considérant les risques de diffusion de ces virus au sein des réseaux de production avicole ?**

Dans la première partie de ce travail, nous étudierons la diffusion des virus IA au sein des filières avicole à l'aide de trois chapitres : Chapitre 1) présentation générale des virus IA et des différentes panzooties au fil des siècles ; Chapitre 2) présentation des différents types de filières avicole, en fonction des modes de consommation, commercialisation et de production mondiale des produits issus de volailles ; Chapitre 3) une revue systématique de la littérature sur le rôle des mobilités humaines, matérielles et animales dans la diffusion des virus IA au sein des réseaux de production de volaille.

La deuxième partie de ce travail traite des approches d'évaluation de stratégies de contrôle utilisant la vaccination pour aider les décideurs (services vétérinaires, politiques, acteurs privés des filières) dans leur choix de stratégies de vaccination les plus adaptées à leurs moyens financiers et opérationnels ainsi qu'à leurs contextes social et épidémiologique. L'outil EVACS (Evaluation of vaccination strategies) est un outil informatique permettant d'évaluer et de comparer des stratégies de vaccination développé en 2013 au Cirad (Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement) et appliqué par la suite dans le cadre de la lutte contre l'IAHP en collaboration avec Ceva santé animale dans des pays asiatiques

(Vietnam, Bangladesh, Indonésie) et africains (Egypte, Tunisie) (Peyre *et al.*, 2016). Cet outil repose sur l'analyse de réseau du secteur de production étudié et fournit le niveau d'immunité et le rapport coût-bénéfice en fonction de chaque stratégie vaccinale testée.

Le Chapitre 4 de cette thèse porte sur l'application de l'outil EVACS sur un pays européen, la France. Cet outil n'avait encore jamais été appliqué au contexte des pays industrialisés comme la France. De plus, l'outil EVACS ne prend pas en compte les risques de diffusion des virus entre les élevages au sein des filières de production et ne permet pas d'évaluer les performances des stratégies de vaccination en terme de contrôle de la diffusion de la maladie. Ce travail de thèse comble ces limites en proposant dans le Chapitre 5 un modèle d'évaluation du risque et dans le Chapitre 6 un modèle épidémiologique de diffusion virale entre les élevages prenant en compte ces risques.

La dernière partie de cette thèse est consacrée à une discussion sur l'intérêt de l'utilisation de cet outil d'évaluation dans la lutte contre les virus IA à l'échelle nationale (Chapitre 7)et sur les perspectives d'utilisation de cet outil EVACS de l'échelle locale à l'échelle internationale pour prévenir l'apparition de nouvelles panzooties (Chapitre 8).

Références :

Blome, S., Franzke, K., Beer, M., 2020. African swine fever – A review of current knowledge. Virus Research 287, 198099. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198099

Bui, C.M., Adam, D.C., Njoto, E., Scotch, M., MacIntyre, C.R., 2018. Characterising routes of H5N1 and H7N9 spread in China using Bayesian phylogeographical analysis. Emerging microbes & infections 7, 184. https://doi.org/10.1038/s41426-018-0185-z

Cox, N.J., Trock, S.C., Uyeki, T.M., 2016. Public health implications of animal influenza viruses, in: Animal Influenza. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 92–132. https://doi.org/10.1002/9781118924341.ch5

FAO, 2020. EMPRES-i - Global Animal Disease Information System. http://empres-i.fao.org/eipws3g/ (consulté le 17/08/20).

FAO, 2016. FAOSTAT. http://www.fao.org/faostat/en/#data (consulté le 12/04/20).

Forster, P., Forster, L., Renfrew, C., Forster, M., 2020. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. Proceedings of the National Academy of Sciences 117, 9241–9243. https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117

Ji, W., Wang, W., Zhao, X., Zai, J., Li, X., 2020. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. Journal of Medical Virology 92, 433–440. https://doi.org/10.1002/jmv.25682

Li, C., Yang, Y., Ren, L., 2020. Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species. Infection, Genetics and Evolution 82, 104285. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104285

McLeod, A., 2009. The economics of avian influenza, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 537–560.

Mottet, A., Tempio, G., 2017. Global poultry production: current state and future outlook and challenges. World's Poultry Science Journal 73, 245–256. https://doi.org/10.1017/S0043933917000071

OIE, 2020. Une seule santé. https://www.oie.int/fr/pour-les-medias/une-seule-sante/ (consulté le 26/08/20).

Perroncito, E., 1878. Epizoozia tifoide nei gallinacei. Annali Accad. Agri. Torino. 87–126.

Peyre, M., Choisy, M., Sobhy, H., Kilany, W.H., Gély, M., Tripodi, A., Dauphin, G., Saad, M., Roger, F., Lubroth, J., Jobre, Y., 2016. Added Value of Avian Influenza (H5) Day-Old Chick Vaccination for Disease Control in Egypt. Avian Dis. 60, 245–252. https://doi.org/10.1637/11131-050715-ResNote

Rabaan, A.A., Al-Ahmed, S.H., Haque, S., Sah, R., Tiwari, R., Malik, Y.S., Dhama, K., Yatoo, M.I., Bonilla-Aldana, D.K., Rodriguez-Morales, A.J., 2020. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. Infez Med 28, 174–184. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.07.032

Rushton, J., Viscarra, R., Bleich, E.G., McLeod, A., 2005. Impact of avian influenza outbreaks in the poultry sectors of five South East Asian countries (Cambodia, Indonesia, Lao PDR, Thailand, Viet Nam) outbreak costs, responses and potential long term control. World's Poultry Science Journal 61, 491–514. https://doi.org/10.1079/WPS200570

USDA, 2019. Livestock and poultry: World markets and trade. African swine fever (ASF): Asia outlook for 2020. https://downloads.usda.library.cornell.edu/usda-esmis/files/73666448x/g445ct12h/ff365k146/Livestock_poultry.pdf (consulté le 27/01/21).

Partie I - L'influenza aviaire dans une production avicole mondialisée

Chapitre 1. Les virus de l'influenza aviaire

1.1 Généralités

1.1.1 Les virus influenza de type A

Les virus influenza aviaires (IA) appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae et au genre virus influenza de type A. Ce sont des virus à ARN segmenté de polarité négative, enveloppés, de forme sphérique ou filamenteuse et dont le diamètre varie de 80 à 120 nanomètres. L'enveloppe virale est un dérivé de la membrane cellulaire et comporte des glycoprotéines virales (King *et al*., 2012). Tous les virus influenza A possèdent huit segments d'ARN monocaténaire de polarité négative, codant pour au moins 10 protéines virales différentes. Les protéines structurales qui constituent le virus mature sont les protéines de surface, qui incluent l'hémagglutinine et la neuramidase et la protéine membranaire M2 qui possède une activité de canal ionique (King *et al*., 2012; Suarez, 2008).

Les virus influenza A sont classés en fonction de leurs glycoprotéines de surface en 16 sous-types d'hémagglutinine (H1 à H16) et en neuf sous-types de neuraminidase (N1 à N9). Les virus influenza A de sous-types H1 à 16 sont tous retrouvés chez les oiseaux aquatiques sauvages (Long *et al*., 2019; Suarez, 2016).

Chaque souche de virus est identifiée selon une nomenclature officielle, qui suit l'ordre suivant (WHO, 1980) :

• le type du virus ;

• son hôte primaire ;

• son origine géographique ;

• le numéro d'ordre de la souche ;

• l'année de l'isolement ;

• la description antigénique du sous-type auquel elle appartient, entre parenthèses.

Par exemple, le premier isolement du virus H5N1 qui a engendré une épizootie internationale à partir de 1999 a été effectué en Chine sur une oie en 1996 : A/goose/Guangdong/1/1996 (Gs/GD/96) (Wan, 2012).

1.1.2 Les virus de l'influenza aviaire

Les virus IA sont divisés en deux groupes suivant leur pathogénicité (OIE, 2018) :

- Les virus influenza aviaires sont définis comme hautement pathogènes (IAHP) lorsqu'ils ont un indice de pathogénicité supérieur à 1,2 par inoculation de la souche virale à des poulets âgés de 6 semaines en conditions expérimentales par voie intraveineuse ou provoquant une mortalité d'au moins 75 % chez les poulets âgés de 4 à 6 semaines infectés par voie intraveineuse. Pour les virus de sous-type H5 ou H7 pour lesquels les critères précédents ne sont pas observés, le séquençage du site de clivage du gène de l'hémagglutinine devra être effectué et la souche virale sera classée comme étant hautement pathogène si la présence de multiples acides aminés basiques est observée et si le motif de séquence d'acides aminés est similaire à une séquence observée pour d'autres virus IAHP isolés précédemment (Offlu, 2020).
- Les virus influenza aviaires faiblement pathogènes (IAFP) sont tous les virus IA qui ne sont pas hautement pathogènes.

Les virus IA à notification obligatoire sont tous les virus IAHP et tous les virus IA de sous-type H5 ou H7 hautement ou faiblement pathogènes (OIE, 2018).

Les virus IAHP peuvent émerger de deux façons (Dhingra *et al*., 2018) : l'acquisition d'un site de clivage multi-basique de la molécule d'hémagglutinine d'un virus IAFP qui deviendra alors IAHP (phénomène appelé « conversion ») et l'échange de segments génétiques entre virus conduisant à l'émergence d'un nouveau IAHP (phénomène appelé « réassortiment »). La différence entre un virus hautement ou faiblement pathogène peut donc seulement être provoquée par le changement d'un acide aminé sur le site de clivage de l'hémagglutinine (Suarez, 2008). Pour une raison encore inconnue, seuls les sous-type H5 et H7 peuvent présenter le phénotype d'un virus IAHP (Suarez, 2008), d'où le séquençage systématique et obligatoire pour ces deux sous-types (Offlu, 2020).

1.1.3 L'infection à virus influenza aviaire

1.1.3.1 Hôtes

Bien que les virus IA aient été détectés dans un très grand nombre d'espèces d'oiseaux sauvages (Olsen *et al*., 2006), les oiseaux aquatiques sauvages appartenant aux ordres des Ansériformes (canards, oies, etc.) et des Charadriiformes (mouettes, sternes, etc.) sont considérés comme étant les hôtes naturels et les principaux réservoirs des virus IA. En effet, de nombreux virus IA issus des différents sous-types identifiés ont été isolés à partir d'oiseaux de ces ordres (Webster *et al*., 1992).

Du coté des volailles domestiques, les virus IA ont été détectés dans de nombreuses espèces : poulet, dinde, canard, oies, pintade, caille, faisan, perdrix, émeu, pigeon, autruche ainsi que des passereaux et psittacidés domestiques (Alexander, 2000).

Les virus de l'IA peuvent facilement franchir la barrière d'espèces, entre différentes espèces d'oiseaux mais également vers les mammifères. Les virus influenza de type A retrouvés chez les mammifères ont tous pour origine un virus influenza de type A aviaire (Long *et al*., 2019). Les mammifères chez lesquels ces virus ont été retrouvés sont les humains, les porcs et les chevaux mais également d'autres espèces de mammifères domestiques comme le chien, le chat, le furet, le vison et le cochon d'inde ainsi que des mammifères sauvages comme la chauve-souris ou des mammifères aquatiques (Long *et al*., 2019).

1.1.3.2 Virulence

Bien que ce ne soit pas le seul support de virulence, le site de clivage de l'hémagglutinine est le déterminant majeur de la virulence du virus pour les poulets et les gallinacées (Ha *et al*., 2001). En effet, les acides aminés basiques multiples présents sur le site de clivage de l'hémagglutinine des souches les plus virulentes sont reconnus par des protéases intracellulaires de type furine qui sont présentes dans un grand nombre d'organes, ce qui explique la dissémination de ces virus dans l'ensemble des tissus de l'hôte infecté (Perdue, 2008). A l'inverse, le site de clivage de l'hémagglutinine des souches faiblement virulentes ne contient qu'une seule arginine. Elle ne peut être clivée que par des enzymes cellulaires de type trypsine qui sont présentes dans un nombre restreint de cellules du tractus respiratoire et intestinal, ce qui limite l'infection à ces organes (Perdue, 2008). D'autres gènes codent pour

des protéines qui peuvent être impliquées dans la pathogénicité. Par exemple, les gènes non structurels codent pour les protéines NS1 et NS2, qui inhibent les réponses immunitaires de l'hôte, et les gènes du complexe polymérase codent entre autre pour la protéine PB1-F2 qui induit l'apoptose cellulaire en se fixant sur les parois des mitochondries (Perdue, 2008).

1.1.3.3 Pathogénicité

Une infection à un virus IAFP ne provoque pas une forte mortalité et peut même être asymptomatique. Les signes cliniques les plus fréquemment associés à une infection à un virus IAFP sont : une atteinte respiratoire modérée à sévère, une diminution de la consommation d'eau et de nourriture ou une chute de ponte qui peut être sévère pour les élevages de pondeuses (Suarez, 2008). A l'inverse, une infection à un virus IAHP se traduit généralement par une élévation brutale de la mortalité, avec des morts subites sans symptômes et une morbidité élevée. Le taux de mortalité est généralement plus élevé dans le cas d'une infection à virus IAHP (50 à 100%) qu'à virus à IAFP, même si elle peut tout de même 70% dans des situations de co-infections. La période d'incubation correspond à la durée comprise entre l'exposition et le début des signes cliniques. Cette période d'incubation peut être de quelques heures pour des oiseaux inoculés expérimentalement à 3 à 14 jours pour des oiseaux infectés naturellement (Swayne, 2008a). Selon l'OIE, la période d'incubation est fixée à 21 jours (OIE, 2018).

La pathogénicité des souches varie selon l'espèce concernée. La classification de l'OIE repose sur la pathogénicité observée chez des poulets, de l'espèce *Gallus gallus* en conditions expérimentales. Les espèces d'oiseaux appartenant à la famille des gallinacées (poulet, dinde, pintade, caille) sont généralement plus sensibles au virus IAHP que des oiseaux appartenant à la famille les anatidés (canards, oies) (Lee *et al*., 2016; Saito *et al*., 2009; Yuan *et al*., 2014) ou de l'ordre des Colombiformes (pigeons) (K. Liu *et al*., 2020). Cependant, il existe certaines souches virales mieux adaptées aux canards avec une pathogénicité plus élevée que chez les poulets, comme par exemple la souche H5N8 (clade 2.3.4.4) présente en Europe en 2016 (Leyson *et al*., 2019). L'émeu et l'autruche (ordre des Struthioniformes) sont également sensibles à la maladie (Clavijo *et al*., 2003; Leigh Perkins and Swayne, 2002).

1.1.3.4 Contamination et excrétion

La voie d'entrée des virus IA peut être respiratoire ou digestive et le virus peut être excrété par les deux voies. L'excrétion par voie respiratoire se fait par production d'un aérosol infectieux qui entre en jeu dans la transmission directe de l'infection d'un individu infecté à un individu sensible. L'excrétion par voie fécale entraine une contamination de l'environnement. La contamination de l'environnement joue un rôle majeur dans la transmission indirecte de l'infection par le biais de vecteurs passifs (eau, aliment, matériel, personne s'occupant des oiseaux) et dans la diffusion de l'infection au sein de l'élevage mais également entre élevages et dans l'environnement. La période latente correspond à la durée comprise entre l'infection et l'excrétion du virus. Généralement, elle dure entre 7 à 10 jours. Il n'a pas été observé d'infection latente à virus IA, comme cela peut être observé pour d'autre virus aviaire comme les herpèsvirus (Swayne, 2008a).

1.1.4 Diagnostic

1.1.4.1 Prélèvements

Lorsqu'un foyer est suspecté, il est recommandé de réaliser 20 prélèvements cloacaux et 20 prélèvements oropharyngés sur des oiseaux présentant des signes de la maladie (Terregino, 2009). Si l'unité épidémiologique contient moins de 20 oiseaux, tous les oiseaux devraient être prélevés. Si les échantillonnages cloacaux ne peuvent pas être réalisés, des prélèvements de fèces fraîches peuvent convenir. Au minimum 5 oiseaux devraient être collectés parmi ceux présentant des signes cliniques patents en vue d'un examen post-mortem. Par ailleurs, 20 échantillons de sang devraient également être prélevés sur des oiseaux malades ou apparemment guéris. Bien que cela ne soit pas obligatoire, des prélèvements de l'environnement peuvent également être réalisés (Hood *et al*., 2020).

1.1.4.2 Virologie

Les tests virologiques s'appliquent sur les écouvillons trachéaux, oropharyngés et cloacaux ainsi que sur les prélèvements d'organes. Pour l'identification et la caractérisation du virus, deux méthodes sont possibles :

- Après isolement viral sur œuf embryonné, l'utilisation d'antisérum de référence permet de caractériser le sous-type d'hémagglutinine et de neuraminidase. La détermination du pouvoir pathogène de la souche peut être testée sur l'animal (indice de pathogénicité par voie intraveineuse) (OIE, 2015; Terregino and Capua, 2009) ;
- Test moléculaire RT-PCR (*Reverse transcription - Polymerase Chain Reaction*) de détection et typage permettant de détecter la présence du gène de protéine de matrice ou de nucléoprotéine combiné à un autre test RT-PCR de sous-typage pour déterminer l'hémagglutinine/la neuraminidase et séquençage de son site de clivage pour définir le caractère hautement ou faiblement pathogène de la souche (pathotypage) (Cattoli and Monne, 2009; OIE, 2015).

L'isolement viral est la méthode de référence mais est laborieuse et chronophage. Elle doit être utilisée pour l'identification du premier foyer et pour obtenir du virus isolé pour une analyse de laboratoire ultérieure (OIE, 2015). Les méthodes PCR peuvent être utilisées pour une confirmation rapide des autres foyers et doivent être standardisées par les laboratoires de référence de l'OIE.

1.1.4.3 Sérologie

Les prélèvements de sang seront utilisés pour détecter la présence d'anticorps anti-virus IA quel que soit le sous-type viral. En effet, l'infection aux virus IA induit la production d'anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes appartenant au type A (protéine M et nucléoprotéine) et contre les protéines hémagglutinine et neuraminidase définissant le sous-type (Terregino and Capua, 2009). La présence d'anticorps peut être détectée par trois tests différents (OIE, 2015):

- Le test IDG (immunodiffusion double sur gélose) qui est une méthode qualitative mais qui permet une détection assez précoce des anticorps (5 à 6 jours après infection) chez la poule et la dinde. Il n'est pas fiable chez le canard et n'a pas été validé pour les autres espèces.
- Les test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), qui sont compétitifs pour plusieurs espèces ou indirect pour le poulet ou la dinde, existent à la fois pour la détection des anticorps dirigés contre la protéine NP pour une sérologie des influenza de type A et

pour la détection des anticorps contre des sous-types spécifiques, en particulier H5, H7 et H9.

Le test IHA (inhibition de l'*haemagglutination*) permet de sous-typer les virus (sérum connu, antigène inconnu) après isolement et est également la technique de sérologie la plus répandue, permettant notamment la surveillance post-vaccinale. Les tests ELISA et d'IHA permettent de différencier les oiseaux vaccinés non infectés des oiseaux vaccinés et infectés, selon le type de vaccin utilisé et la méthode sérologique. L'ELISA est une méthode plus standardisée que l'IDG et l'IHA (kits prêts-à-l'emploi) mais est plus coûteuse et nécessite des équipements de laboratoire plus sophistiqués, comme un spectromètre. Cependant, les méthodes sérologiques, même conjuguées, ne permettent pas de déterminer avec certitude le sous-type viral circulant (AFSSA, 2008). Le diagnostic sérologique est très limité lors d'infection avec un tableau clinique aigüe car les oiseaux meurent ou sont abattus avant d'avoir produit des anticorps. Cependant, ces tests sont utilisés pour contrôler la réponse immunitaire suite à une vaccination.

1.2 Epidémiologie de l'influenza aviaire

1.2.1 Cycle de transmission de l'influenza aviaire

1.2.1.1 Transmission entre les oiseaux

Le réservoir naturel des virus IA sont les anatidés sauvages (Long *et al*., 2019; Stallknecht and Brown, 2008). La transmission des virus IA d'un oiseau à un autre va dépendre de la proximité génétique entre les deux individus de la même espèce et du degré d'adaptation à l'hôte des souches virales concernées. La transmission intra-espèce est donc plus facile, surtout si le virus est bien adapté à l'espèce concernée. De même, la transmission inter-espèce a plus facilement lieu entre des espèces proches génétiquement, c'est-à-dire appartenant au même taxon comme entre le poulet, la dinde ou la pintade (ordre des Galliformes, famille des Phasianidae) ou comme entre les anatidés sauvages et les canards domestiques (ordre des Ansériformes, famille des Anatidés) (Swayne, 2008a). La transmission inter-espèces entre espèces éloignées génétiquement, par exemple entre les anatidés sauvages et les poulets domestiques, nécessite une adaptation virale, notamment par le réassortiment. Les souches virales de sous-types H1 à H13 isolées dans les espèces de Galliformes sont toutes issues de l'avifaune

sauvage (Long *et al*., 2019). Si la transmission horizontale directe (contact entre individus) ou indirecte (par le biais de l'environnement infecté) est bien connue, la transmission verticale, c'est-à-dire de la mère au poussin dans l'œuf, semble avoir peu d'impact bien que décrite dans des études récentes (Uchida *et al.*, 2016; Yu *et al*., 2017).

1.2.1.2 Survie dans l'environnement

La survie dans l'environnement des virus IA est variable en fonction du mode d'excrétion, des conditions climatiques et de la souche virale. Les virus excrétés par aérosol ont une durée de vie très courte et participent essentiellement à une transmission directe à courte distance d'oiseaux à oiseaux. Même si parfois des transmissions sur de longues distances sont possibles, elles restent rares *(Guinat et al*., 2019b). Les virus excrétés par voie fécale ont une durée de vie dans l'environnement qui peut être de quelques heures en milieu chaud et sec à plusieurs mois en milieu froid et humide (Swayne, 2000). En effet, des virus IAHP H5N1 peuvent survivre dans du lisier de volaille jusqu'à 105 jours à des températures inférieures à 0°C, 35 jours à 4°C, 7 jours à 20°C et 4 jours à 32°C (Swayne, 2008a). Cette durée de survie dans l'environnement joue un rôle particulièrement important dans la transmission indirecte de l'infection au sein de l'élevage entre différents lots ainsi qu'entre différents élevages par le biais de matériel contaminé.

Le respect des mesures de nettoyage et de désinfection du bâtiment d'élevage et sur le parcours, si présent, permettent de limiter la survie des virus dans l'environnement et la transmission entre la faune sauvage et les élevages, au sein d'un élevage (entre lots) et entre élevages (Birnbaum and O'Brien, 2008). Ces mesures de nettoyage et désinfection sont également à appliquer sur le matériel utilisé au sein de l'élevage ainsi que sur les camions et les caisses de transport d'oiseaux vivants, de lisier, de fumier ou d'équarrissage. Le nettoyage est une étape préliminaire indispensable pour réussir à éradiquer le virus car la présence de matière organique limite l'efficacité des désinfectants (Meroz and Samberg, 1995). L'efficacité des ultra-violets sur l'inactivation virale est réduite par l'humidité relative (McDevitt *et al*., 2012) et est limitée dans les produits tels que le fumier ou le lisier (Birnbaum and O'Brien, 2008). L'utilisation de la variation de pH semble avoir peu d'effet sur l'infectivité de virus de sous-type H5N1 (Wanaratana *et al*., 2010). La chaleur sèche autour de 40°C permettrait d'inactiver les virus en quelques heures même si une durée de 3 jours semble recommandée

(Birnbaum and O'Brien, 2008). L'utilisation de désinfectants permet également d'obtenir une inactivation rapide des virus, avec un large panel de produits disponibles (Birnbaum and O'Brien, 2008).

1.2.1.3 Transmission entre les élevages

La transmission de l'infection entre élevages peut se faire selon trois modalités (Swayne, 2008a) :

- Par le biais d'oiseaux vivants infectés : Si les oiseaux ne sont pas dépistés et que l'infection n'est pas détectée, l'entrée d'oiseaux infectés dans l'élevage conduit forcément à l'infection de l'élevage.
- Par le biais de matériel contaminé : Cette modalité de transmission concerne les véhicules et le matériel servant au transport des intrants et des extrants de l'élevage (alimentation, fumier, œufs, etc.) mais également les personnes travaillant entre les élevages qui peuvent transporter du virus sur leur botte ou vêtements.
- Par le biais de l'environnement contaminé : Cette modalité de transmission concerne la transmission aéroportée (Zhao *et al*., 2019), par l'eau (Brown *et al*., 2007) ou par d'autres vecteurs mécaniques comme les rongeurs (Velkers *et al*., 2017).

Dans le cas de la transmission virale indirecte (matériel contaminé et environnement contaminé), de bonnes mesures de biosécurité peuvent permettre de limiter l'entrée du virus dans l'élevage. Les différentes voies de transmission entre élevages sont étudiées de façon approfondies dans une revue de littérature qui fait l'objet du Chapitre 3, tandis qu'un point détaillé sur les mesures de biosécurité en élevage est proposé dans le Chapitre 5.

1.2.1.4 Transmission vers les mammifères

Les volailles domestiques sont les hôtes intermédiaires qui permettent parfois une transmission virale entre le réservoir d'oiseaux sauvages et les mammifères, dont les humains (Joseph *et al*., 2017). La proximité physique entre les oiseaux et d'autres mammifères dans des élevages ou dans des marchés de volailles vivantes peut conduire à la transmission d'un virus IA qui va alors se trouver en contact avec des virus influenza de type A présent chez l'hôte mammifère. Un réassortiment entre les deux virus peut alors avoir lieu et provoquer l'émergence d'un nouveau virus adapté à l'hôte (Long *et al*., 2019). Les porcs peuvent être

infectés par des virus IA et des virus influenza de type A humains et participer à l'adaptation et à la transmission virale des virus IA vers l'humain (Long *et al*., 2019).

1.2.2 Rôle des oiseaux sauvages

Le premier isolement d'un virus IA sur un oiseau sauvage a été réalisé sur une sterne commune (*Sterna hirundo*) en Afrique du Sud en 1961 (Becker, 1966). Cette souche de H5N3 HP a longtemps été le seul virus IAHP isolé chez les oiseaux sauvages, jusqu'à la détection des souches asiatiques H5N1 (Stallknecht and Brown, 2008). Depuis, de nombreuses études et rapports ont montré la présence de virus IA sur l'ensemble des continents (Figure 1).

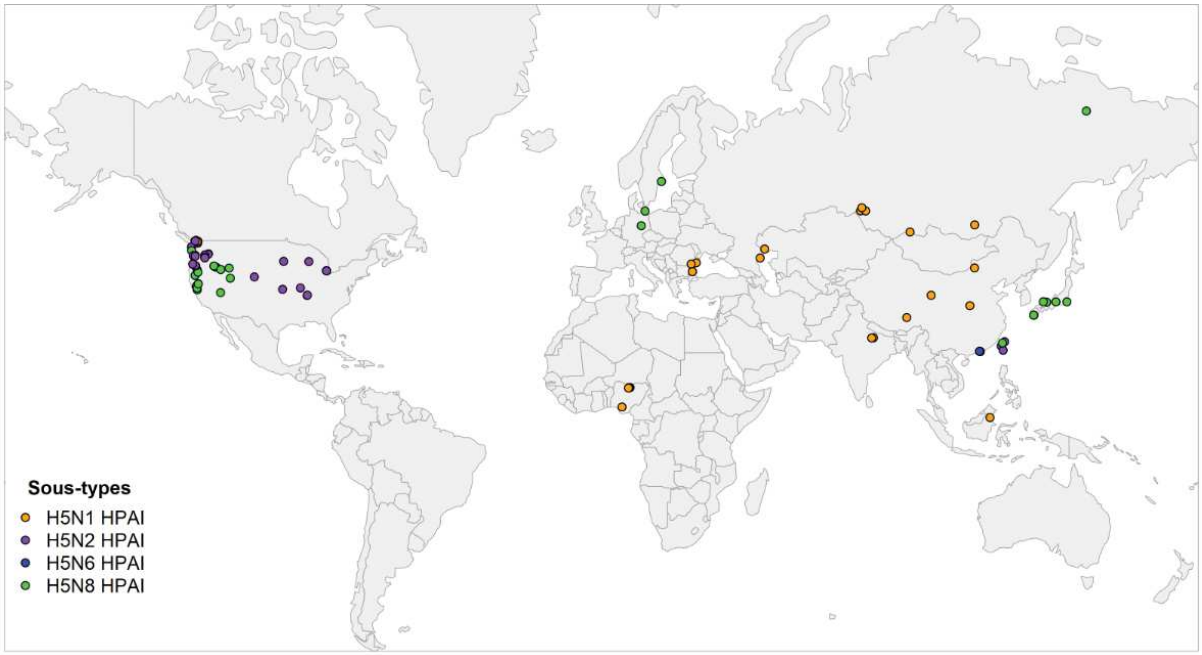


Figure 1 : Répartition des cas d'IAHP dans l'avifaune sauvage à l'échelle mondiale entre septembre 2014 et mars 2016 (données FAO, réalisation VSI).

Les sous-types observés chez les différentes espèces semblent varier. En effet, si les sous-types les plus fréquemment isolés chez le canard sont les H3, H4 et H6, les sous-types H13 et H16 semblent associés aux mouettes (Stallknecht and Brown, 2008). Par contre, d'un point de vue phylogénétique, il existe une séparation entre les sous-lignées eurasiennes et nord-américaines (Spackman *et al*., 2005).

Lors de la panzootie H5N1 de 2006, des oiseaux sauvages appartenant à ces ordres ont été touchés (Artois *et al*., 2009) : Ansériformes (canards, oies, cygnes), Charadriiformes (mouettes, goélands), Ciconiiformes (hérons, aigrettes), Falconiformes (buses, faucons),

Gruiformes (grues), Passeriformes (moineaux, corneilles), Pélécaniformes (cormorans, pélicans) et Strigiformes (chouettes). Une majorité des ordres concernés regroupent des espèces d'oiseaux aquatiques. Parmi ces ordres, celui des Ansériformes rassemble le plus grand nombre de cas observés et notamment dans la famille des anatidés qui comprend l'ensemble des espèces de canards (Liu *et al.*, 2005). L'importance des espèces de la famille des anatidés dans la multiplication et la diffusion des virus a été démontrée pour d'autres souches de virus IAHP (Caron *et al*., 2017; De Marco *et al*., 2003; Gaidet and Caron, 2016; Ip *et al*., 2008). La présence de virus IAHP a été détectée dans d'autres espèces migratrices sans qu'il ne soit possible de faire le lien entre la migration de ces espèces et la diffusion virale (Caron *et al*., 2017)**.** Par ailleurs, lors de l'épizootie IAHP H5N8 de 2016-17, une grande partie des espèces infectées en Europe étaient des espèces d'anatidés (30 sur 78 au total) (Plateforme ESA, 2017). Les laridés semble également être une famille d'espèces réservoirs des virus IA (Arnal *et al*., 2015).

Chez les anatidés migrateurs, la prévalence de l'infection varie dans le temps en fonction du cycle de migration (Stallknecht and Brown, 2008). En effet, le cycle de migration des anatidés migrateurs dans les zones tempérées et boréales de l'hémisphère nord est constitué de différentes phases (Anses, 2017) (Figure 2) :

- La nidification : déplacements limités des oiseaux qui restent à proximité de leur nid pour s'occuper des petits.
- La mue : les adultes ne peuvent plus voler pendant une dizaine de jours le temps de refaire leur plumage. Les femelles muent en général sur les zones de reproduction tandis que les mâles muent sur des sites spécifiques. Ils se regroupent sur de grandes étendues d'eau loin des prédateurs. Les migrations descendantes se font de façon indépendante entre les mâles et les femelles et juvéniles.
- La migration descendante : des sites de mues vers les zones d'hivernage.
- L'hivernage : formation des couples de reproducteurs. Les densités d'oiseaux peuvent être très importantes dans certaines zones d'hivernage.
- La migration remontante : les couples de reproducteurs remontent vers les sites de nidification. Les canards juvéniles qui ont atteint leur maturité sexuelle font partie de ces couples.

Ce schéma de migration est différent pour les autres espèces d'oiseaux migrateurs et peut varier dans le temps et l'espace en fonction des conditions climatiques.

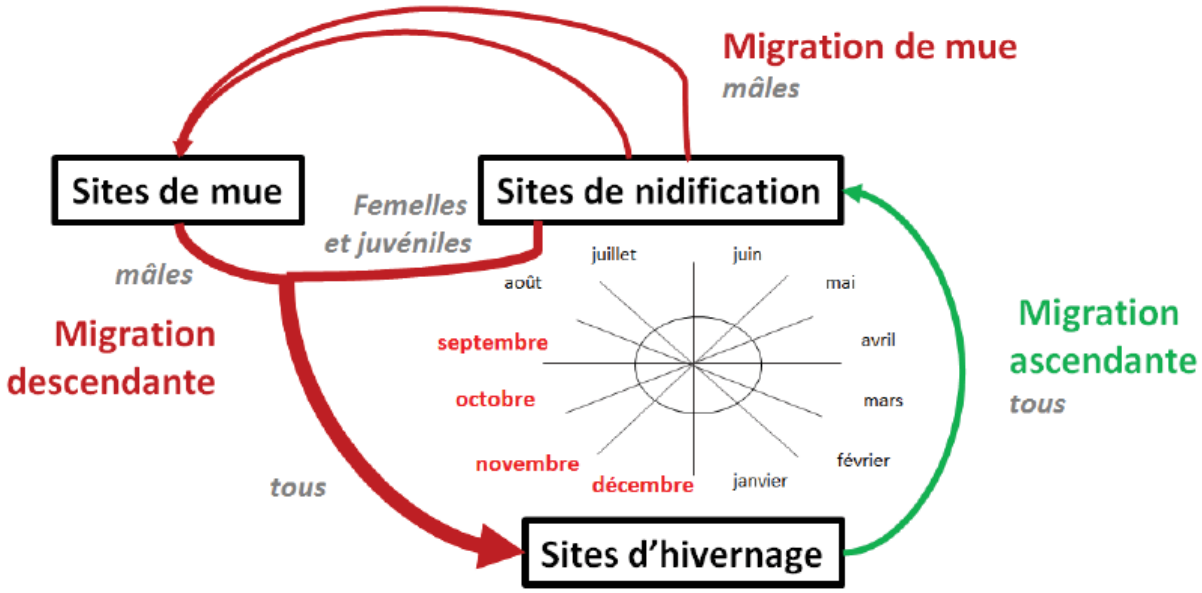


Figure 2 : Schéma du cycle migratoire des anatidés migrateurs dans les zones tempérées et boréales de l'hémisphère nord (source : (Anses, 2017))

Les flèches rouges indiquent les déplacements d'oiseaux les plus à risque d'introduction de virus IAHP en Europe de l'Ouest (France). La flèche verte indique le déplacement d'oiseaux le moins à risque d'introduction de virus IAHP en Europe de l'Ouest (France). Les mois en rouge correspondent à la période temporelle que les experts estiment la plus à risque d'introduction et de diffusion des virus IAHP en Europe de l'Ouest (France). Plus une flèche est épaisse, plus le nombre d'individus compris dans ces mouvements est important. Plusieurs flèches ont été utilisées pour les migrations de mue car les mâles quittent les sites de nidification à partir d'endroits différents pour se rejoindre sur des zones communes. L'Europe de l'Ouest (France) est principalement site d'hivernage pour ces espèces, même si cela peut varier en fonction des conditions climatiques.

Les anatidés migrants en Europe et en Asie partagent les mêmes sites de nidification et de mue en Sibérie. Ces derniers sont par ailleurs des lieux de rassemblement où des fortes concentrations d'oiseaux peuvent être observées. Ils peuvent donc ainsi être en contact avec de nouveaux virus pour lesquels ils sont immunologiquement naïfs (Sharshov *et al.*, 2017; The Global Consortium for H5N8 and Related Influenza Viruses, 2016). Comme pour les oiseaux domestiques, la transmission virale entre anatidés aquatiques peut avoir lieu par contact direct (aérosol contaminé) ou indirect (par le biais de l'environnement). Des études ont montré que les oiseaux appartenant à certaines espèces d'anatidés sauvages excrétaient massivement le virus quand ils sont infectés (Kang *et al.*, 2017; van den Brand *et al.*, 2018). Il est intéressant de noter que cette excrétion semble plus élevée pour les virus IAFP que les

virus IAHP (Hénaux and Samuel, 2011). Des virus ont également pu être isolés à partir de l'eau de surface de sites de regroupement de canards sauvages (Brown *et al*., 2007; Chen *et al*., 2019), ce qui laisse penser que la transmission des virus par l'eau est possible. Par ailleurs, certains virus IAHP peuvent résister pendant presqu'un an dans les sédiments des lacs à basse température (Nazir *et al*., 2011). Ces échanges sont favorables à des réassortiments viraux pouvant mener à l'émergence de nouvelle souches virales. Ce fut notamment le cas pour la souche H5N8 qui provoqua une panzootie en 2016-2018 (Lycett *et al*., 2019).

Lors de la migration descendante (vers les zones de reproduction), les adultes et les juvéniles voyagent ensemble. Les juvéniles étant particulièrement réceptifs aux virus IAHP, de par leur statut immunologique naïf vis-à-vis de ces virus, ce mélange des âges favoriserait la diffusion des virus au sein de la population et provoquerait de fortes mortalités pendant la migration (van Dijk *et al.*, 2014). Le renouvellement de la population de canards d'une année à l'autre est très élevé avec environ un tiers de la population qui est remplacée chaque année (Stallknecht and Brown, 2008).

Lors du séjour sur les sites de reproduction (ou d'hivernage), bien que les concentrations d'oiseaux puissent être élevées, les oiseaux présents sont ceux ayant survécu à la migration descendante et sont pour la plupart immunisés contre les infections circulantes dans la population (Anses, 2017). La migration remontante concerne des oiseaux adultes, les juvéniles ayant atteint leur maturité sexuelle, qui ont survécu à la migration descendante et qui sont donc immunisés contre les virus IAHP précédemment rencontrés. La diffusion virale est donc moins importante dans cette population.

En Amérique du Nord, la prévalence des virus IAHP chez les canards migrateurs est également dépendante du cycle de migration. De la même façon, au moment du regroupement des oiseaux avant la migration descendante, la prévalence chez les oiseaux juvéniles est estimée à 30% (Stallknecht and Brown, 2008). Pendant la migration, la prévalence diminue rapidement et dans les sites d'hivernage la prévalence est généralement assez faible (Stallknecht and Shane, 1988). De façon étonnante, une étude récente a montré que la migration à risque est la migration remontante au printemps (Humphreys *et al*., 2020).

Les mouvements migratoires précédemment décrits correspondent principalement à ceux observés chez les anatidés et les limicoles. Les mouvements des oiseaux migrateurs sont très

dépendants des espèces, certaines ne parcourant que quelques dizaines de kilomètres, d'autres plusieurs milliers (Rappole, 2013). Leurs couloirs migratoires respectifs se chevauchent donc dans le temps et dans l'espace. Dans certains endroits et à certaines périodes de l'année, une même zone géographique peut correspondre à une zone d'hivernage chez une espèce et à une zone de nidification chez une autre espèce (N. Gaidet, communication personnelle). Les mouvements migratoires sont donc très complexes et chaque observation ne peut être rattachée qu'à une espèce précise.

La transmission de virus IAHP des oiseaux sauvages aux oiseaux domestiques peut se faire par contact direct, notamment pour les oiseaux élevés en plein-air, ou par contact indirect via un environnement infecté. Une récente étude portant sur des élevages de poulet en plein air a cependant montré que les contacts directs sont probablement peu fréquents et que la transmission des virus se fait probablement par le biais de l'environnement infecté (Elbers and Gonzales, 2020). Les virus peuvent par contre être introduits dans l'élevage par des vecteurs physiques comme les humains, du matériel ou d'autres animaux à partir d'un environnement contaminé par des oiseaux sauvages (Alexander, 2007). Les élevages de volailles pour lesquels l'infection par l'avifaune est suspectée sont souvent localisés dans les zones humides où les oiseaux aquatiques migrateurs sont abondants (The Global Consortium for H5N8 and Related Influenza Viruses, 2016). Cette transmission de virus des oiseaux sauvages vers les oiseaux domestiques concerne essentiellement des virus IAFP (Alexander, 2007; Li *et al*., 2018). Ces virus sont difficilement détectables au sein des populations d'oiseaux domestiques (Singh *et al*., 2018) et peuvent muter au sein de ces populations en virus IAHP (Briand *et al*., 2018; Dhingra *et al*., 2018).

Même si des virus IA ont déjà été détectés chez des individus d'espèces non-migratrices (Brown *et al*., 2017), le rôle de ces oiseaux dans la diffusion virale est certainement très limité et restreint à l'échelle locale (Boon *et al*., 2007; Bosco-Lauth *et al*., 2019; Slusher *et al*., 2014; Urig *et al*., 2017). Certaines de ces espèces sont des oiseaux de proie chasseurs ou charognards qui se sont certainement contaminés en mangeant des oiseaux aquatiques migrateurs infectés (Adlhoch *et al*., 2020b).

1.2.3 Les épizooties d'influenza aviaire : de l'échelle locale à une diffusion mondiale

Deux grandes panzooties d'IAHP ont eu lieu en 2006 et en 2016 avec une période de stabilité entre ces deux pics contenant des épizooties ou des panzooties de moindre envergure (Awada *et al*., 2018). Plusieurs revues détaillées des différentes épizooties de l'IA ont déjà été publiées (Alexander and Brown, 2009; Lycett *et al*., 2019; Swayne, 2008b). Cette partie correspond à un résumé de ces revues.

1.2.3.1 Historique des infections à l'influenza aviaire

Les maladies aviaires présentant le même tableau clinique avec notamment une forte mortalité étaient regroupées comme étant une seule et même infection nommée peste aviaire (Alexander and Brown, 2009). Ce n'est qu'en 1878 que l'infection à IAHP est considérée comme décrite pour la première fois (Perroncito, 1878), la distinguant ainsi des autres maladies aviaires constituant la peste aviaire. Cependant, pendant près de 50 ans après cette description, l'infection à IAHP a continué à être confondue avec d'autres maladies aviaires, notamment avec la maladie de Newcastle décrite pour la première fois en 1926 (Doyle, 1927; Kraneveld, 1926). Ce n'est qu'en 1955 que des chercheurs montreront que ces virus ont des antigènes en commun avec les virus influenza A des mammifères, ce qui n'est pas le cas des virus de la maladie de Newcastle (Schäfer, 1955). Avant l'arrivée des tests diagnostiques sérologiques et virologiques, le diagnostic des maladies s'effectuait essentiellement sur les signes cliniques d'oiseaux après inoculation. Il était donc difficile pour les chercheurs de faire le lien entre les souches HP et les souches FP et ces dernières n'étaient pas incluses parmi les souches de virus de la peste aviaire (Alexander and Brown, 2009). Ce n'est que dans les années 50, avec l'augmentation du nombre de souches virales connues et l'apparition des tests de diagnostic comme les tests d'inhibition de l'hémagglutinine, de fixation du complément et de neutralisation virale que les différences et similarités entre les virus ont été identifiées. Les virus isolés jusqu'alors étaient uniquement des virus du sous-type H7. Dans le début des années 70, la surveillance des oiseaux sauvages, et notamment des oiseaux aquatiques, a permis de mettre en évidence leur rôle de réservoir des virus IA (Alexander and Brown, 2009).

La première épizootie d'IAHP décrite est donc celle qui a sévi en Italie entre 1877 et 1880 avec plusieurs foyers rapportés ensuite entre 1895 et 1906 (Alexander and Brown, 2009). La

maladie a ensuite touché de nombreux pays européens et probablement une partie de l'Afrique du Nord jusque dans les années 1930 (Kaleta and Rülke, 2008). Cette maladie a également été détectée dans quelques pays en Asie et en Amérique du Sud (Alexander and Brown, 2009). Dans les années 1920, les Etats-Unis d'Amérique ont été touchés par plusieurs épizooties qui ont régulièrement diffusé sur l'ensemble du pays (Swayne, 2008c). Entre 1930 et 1959, peu de foyers ont été déclarés dans le monde (Alexander and Brown, 2009). En effet, ce n'est qu'à partir de mai 1964, que l'IA (alors appelée « fowl plague », peste aviaire en français) a été introduite dans la liste A des maladies à déclaration obligatoire (Vittoz, 1964).

Entre 1959 et 1995, 15 émergences de virus IAHP ont été décrites : 14 chez des oiseaux domestiques et 1 chez des sternes sauvages en Afrique du Sud en 1961 (Becker, 1966). En 1959, le premier virus IAHP non H7 a été décrit en Ecosse. Il s'agissait d'un virus de sous-type H5N1 (A/chicken/Scotland/59 (H5N1)) (Pereira et al., 1965). En 1961, le virus détecté chez les sternes en Afrique du Sud était également un virus H5 mais cette fois de sous-type H5N3 (Becker, 1966). L'ensemble de foyers provoqués par ces émergences ont souvent été limités à quelques élevages ; cependant, dans certains cas, les élevages concernés contenaient déjà un très grand nombre d'oiseaux, du fait de l'industrialisation de la production de volaille dans les années 70 (Chapitre 2). Trois émergences ont cependant eu des conséquences importantes : une aux Etats-Unis en 1983-84, une au Mexique en 1994 et une au Pakistan en 1995. Les deux premières étaient associées à un virus IAHP de sous-type H5N2 avec la détection d'un virus IAFP de même sous-type dans les mois précédents l'apparition du virus IAHP. L'émergence au Pakistan était associée à un virus IAHP de sous-type H7N3. L'émergence aux Etats-Unis a pu être éradiquée grâce à des mesures d'abattage mais aura provoqué la mort ou l'abattage de 17 millions d'oiseaux. Au Mexique et au Pakistan une campagne de vaccination a été mise en place en complément de mesures de biosécurité. Mais cela n'a malheureusement pas suffi car ces sous-types étaient encore isolés au Mexique fin 2019 (OIE, 2019). Au Pakistan, la souche aviaire H7N3 serait à l'origine de l'émergence d'un nouveau virus influenza équin (Khan *et al.*, 2017).

1.2.3.2 Panzootie à IAHP de sous-type H5N1 de 1996-2009

Le premier virus IAHP A/goose/Guangdong/1/1996 (H5N1) a été isolé sur une oie dans la province de Guangdong en Chine en 1996 (Wan, 2012). Ce virus semblait circuler

particulièrement chez les canards domestiques (Sims *et al*., 2005). En 1997, ce sous-type viral a sévi à Hong Kong où une surveillance des marchés de volaille fut mise en place. Cette surveillance a montré la large circulation du virus chez les volailles domestiques. Au vu du risque zoonotique représenté par cette souche, l'abattage de l'ensemble des volailles de Hong Kong a été réalisé durant l'hiver 1997-98 (Shortridge *et al*., 1998). Cependant, des virus IAHP H5N1 apparaitront à nouveau en 2001, ce qui conduira à l'abattage de presque un million d'oiseaux en 2002 (Sims *et al*., 2003).

Entre décembre 2003 et février 2004, 8 pays d'Asie de l'Est et du Sud-Est ont reporté des foyers d'IAHP de sous-type H5N1 (Alexander and Brown, 2009). Malgré l'apparent succès des mesures de contrôle mises en place, une deuxième vague déferle à partir de juillet 2004. Bien que le virus touche l'ensemble des productions de volaille, les secteurs des canards domestiques élevés en plein-air, des volailles villageoises, des marchés de volaille vivantes et des coqs de combat semblent particulièrement importants dans la diffusion virale (Martin *et al*., 2006; Sims *et al*., 2005; Songserm *et al*., 2006). En 2005, le potentiel rôle des oiseaux sauvages aquatiques dans la diffusion virale est renforcé avec la découverte de la présence virale chez des oiseaux aquatiques prélevés autour du lac Qinghai, à l'ouest de la Chine (Liu *et al*., 2005).

A l'été 2005, une épizootie de IAHP de sous-type H5N1 génétiquement proche de ceux isolés au lac Qinghai a touché des élevages de volaille en Russie (Alexander and Brown, 2009). Ce même virus a également été identifié par la suite dans d'autres pays d'Asie de l'Ouest et en Europe de l'Est. En 2006, la panzootie IAHP H5N1 a concerné une cinquantaine de pays d'Asie, d'Europe et d'Afrique (FAO, Empres-i) (Figure 3). Début 2006, plusieurs oiseaux sauvages ont été identifiés comme infectés dans plusieurs pays d'Asie de l'Ouest et en Europe. La plupart d'entre eux étaient des oiseaux aquatiques, principalement des cygnes tuberculés (*Cygnus olor*).

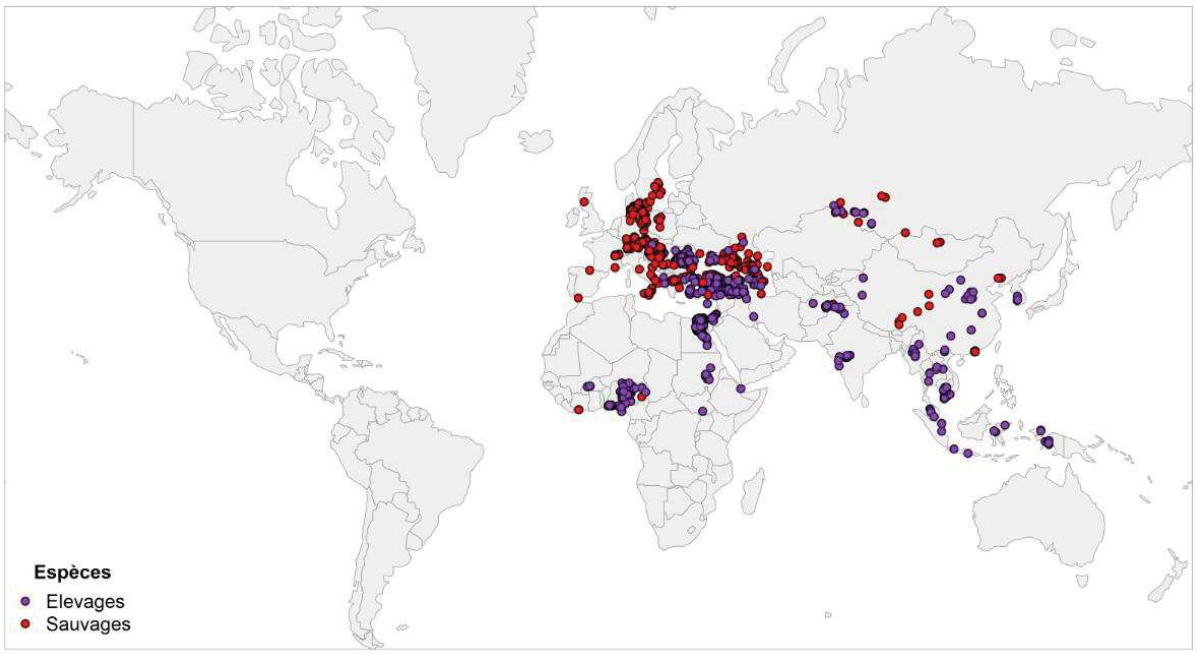


Figure 3 : Distribution mondiale des foyers domestiques d'influenza aviaire hautement pathogène de sous-type H5N1 en 2006 (données FAO, réalisation VSI).

Au cours de l'année 2008, des foyers à virus IAHP H5N1 sont observés dans au moins 24 pays d'Europe, du Moyen-Orient, d'Asie et d'Afrique. Chez les oiseaux sauvages, des infections ont été rapportées en Chine, à Hong Kong et au Royaume-Uni (FAO, 2020). Si cette infection a fini par être éradiquée dans certains pays notamment grâce à des mesures de surveillance, de biosécurité et d'abattage, les virus de cette souche sont devenus endémiques dans un grand nombre de pays, comme en Egypte, au Nigeria, en Chine, au Vietnam, au Népal, au Cambodge, en Indonésie et au Bangladesh (FAO, 2020).

1.2.3.3 Panzootie à IAHP de sous-type H5N8 de 2014-2020

a. Episode de 2014-2016

Fin 2014-début 2015, de nombreux foyers domestiques et cas dans la faune sauvage de IAHP H5N8 ont été observé en Asie, en Europe et en Amérique du Nord (The Global Consortium for H5N8 and Related Influenza Viruses, 2016). En Europe, 13 foyers domestiques liés à IAHP H5N8 ont été signalés dans plusieurs pays : l'Allemagne, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, l'Italie et la Hongrie (FAO, 2020). L'étude des voies de migration des oiseaux aquatiques sauvages et la phylogéographie des virus IA montrent que ces virus ont été transportés par des oiseaux migrateurs Ansériformes en provenance d'Asie de l'est ayant migré jusqu'en Europe par la

voie Atlantique ou jusqu'en Amérique du Nord par la voie du Pacifique en passant le détroit de Béring (Lee *et al.*, 2015; The Global Consortium for H5N8 and Related Influenza Viruses, 2016) (Figure 4).



Figure 4 : Foyers domestiques (élevages), foyers d'avifaune sauvage captive (captifs) et cas dans l'avifaune sauvage (sauvages) liés à des virus IAHP H5N8 de septembre 2014 à mars 2016 (données FAO, réalisation VSI).

En Amérique du Nord, ce virus H5N8 s'est réassorti avec des virus IAFP américains, aboutissant à un nouveau virus IAHP H5N2 qui a rapidement diffusé dans les élevages commerciaux des Etats-Unis entre janvier et juin 2015 (Bevins *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2018). Environ 50 millions d'oiseaux ont été concernés par l'infection ou par les mesures de contrôle (Ramos *et al.*, 2017). Ces mesures de contrôles ont été efficaces puisqu'aucun foyer domestique ni cas dans la faune sauvage n'a été détecté après l'automne 2015.

b. Episode de 2016-2018

En mai 2016, la surveillance d'oiseaux sauvages au lac Ubsu-Nur en république de Touva (Russie, proche de la frontière avec la Mongolie) a permis d'identifier une souche de virus IAHP H5N8 appartenant à la lignée asiatique IAHP H5N1 Gs/GD/96 clade 2.3.4.4 (Chen *et al.*, 2019). Cette nouvelle souche n'est pas en continuité directe avec la lignée IAHP H5N8 ayant circulé en 2015-16 en Europe. A partir de novembre 2016, en lien avec les migrations

hivernales, ce virus a été détecté en Inde, au Moyen-Orient et en Europe. Sur cette même période les premiers foyers ont été déclarés en Afrique, tout d'abord en Afrique du Nord puis en Afrique de l'Ouest (Sims *et al*., 2017) (Figure 5).

En Europe, entre la première détection du virus en juin 2016 et août 2017, plus de 2 000 foyers ont été reportés dans 30 pays européens : 55% étant des foyers domestiques et 45% des cas dans la faune sauvage (Napp *et al*., 2018). Parmi les foyers domestiques, 420 ont été reporté en France et 239 en Hongrie. Ce sont les deux pays les plus touchés par cette épizootie. Dans les deux cas, les élevages de canards représentaient une majorité des foyers (90% des foyers en France, 61% en Hongrie) (Napp *et al*., 2018). Parmi les cas dans l'avifaune sauvage, l'Allemagne a été le pays le plus touché (194 foyers), avec la Roumanie (90 foyers) et la Suède (87 foyers). Beaucoup d'espèces se sont avérées infectées (Napp *et al*., 2018). Les cygnes tuberculés (*Cygnus olor*), les cygnes chanteurs (Cygnus cygnus) et autres espèces de cygnes ont été les espèces les plus fréquemment trouvées atteintes (376 cas). Les autres espèces fréquemment porteuses de l'infection sont les canards colverts (Anas platyrhynchos) et les canards huppés (Aythya fuligula) (149 cas).

Des réassortiments ont eu lieu entre cette nouvelle souche H5N8 et des souches IAFP circulant en Europe. Ces réassortiments ont conduit à la génération et la transmission de plusieurs virus H5NX dont des virus H5N5 (Lycett *et al*., 2019). Ces souches H5NX ont causé de nombreux foyers domestiques et cas sauvages en Allemagne (Globig *et al*., 2018). Entre fin 2017 et début 2018, un nouveau réassortant H5N6 issu de la souche H5N8 2016-17 (différent de la souche H5N6 asiatique) a été identifié au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et en Allemagne. Cette souche a encore été détectée aux Pays-Bas et en Allemagne en automne 2018.

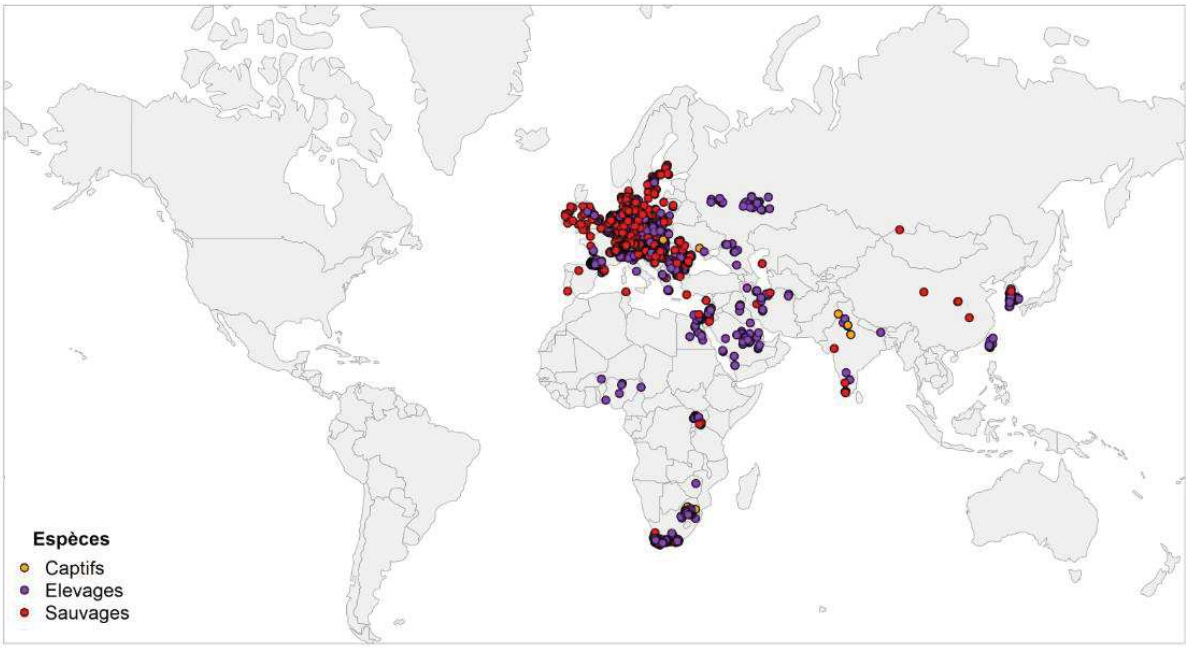


Figure 5 : Foyers domestiques (élevages), foyers d'avifaune sauvage captive (captifs) et cas dans l'avifaune sauvage (sauvages) liés à des virus IAHP H5N8 de mai 2016 à juillet 2018 (données FAO, réalisation VSI).

En Afrique, l'introduction des virus IAHP H5N8 de clade 2.3.4.4 est probablement associée aux migrations d'oiseaux européens hivernant en Afrique (Khomenko *et al*., 2018). Une forte mortalité chez ces oiseaux sauvages a été détectée dans un site de conservation en Tunisie dès novembre 2016. En parallèle, des infections aux virus IAHP H5N8 chez des oiseaux de basse-cour ont été signalés en novembre 2016 au Nigeria et décembre 2016 au Niger. A partir de la première incursion de ces virus fin 2016 en Afrique du Nord, l'infection s'est propagée sur le continent africain en suivant les voies de migration. Tout d'abord, un grand nombre de cas de faune sauvage et de foyers domestiques ont été observés autour du lac Victoria (Ouganda) et du lac Albert (République démocratique du Congo) de mi-décembre 2016 à février 2017 (Khomenko *et al*., 2018). Ensuite, en mai 2017, le premier foyer domestique a été détecté au Zimbabwe à proximité d'une zone humide et l'Afrique du Sud a été touchée à partir de juin 2017. Une introduction par la faune sauvage est très fortement suspectée pour ces foyers sud-africains (Abolnik *et al*., 2019).

Si l'introduction du virus dans ces pays est vraisemblablement due aux oiseaux migrateurs, la diffusion intense à l'échelle locale et le nombre d'élevages touchés est nettement associé avec le mode de production de volaille, sans lien avec les oiseaux sauvages (Adlhoch *et al*., 2020a;

Brown *et al*., 2017; Guinat *et al*., 2019a). La morbidité et la mortalité observées pour la souche H5N8 2016-17 étaient beaucoup plus élevées que celles observées pour la souche H5N8 2014-15, surtout chez les canards (Napp *et al*., 2018). Ces virus H5N8 clade 2.3.4.4.b ne semblent pas être transmissibles à l'homme (Lee *et al*., 2017; Valley-Omar *et al*., 2020; Yamaji *et al.*, 2020).

c. Episode de 2018-2019

Entre octobre 2018 et janvier 2019, quelques foyers en Europe, en Afrique et en Moyen-Orient (Figure 6). En Europe ces foyers ont essentiellement concerné la Bulgarie. Par ailleurs, les virus H5N6 apparus en Europe fin 2017 à partir de virus H5N8 continuent à circuler en Europe dans la faune sauvage sur cette période (Adlhoch *et al.*, 2020b).



Figure 6 : Foyers domestiques et cas dans l'avifaune sauvage liés à des virus IAHP H5N8 de septembre 2018 à août 2019 (données FAO, réalisation VSI).

1.2.3.4 Autre virus IAHP d'importance dans le monde

a. H5NX en France

En 2015-16, le Sud-Ouest de la France a été touché par plusieurs foyers d'IAHP avec plusieurs sous-types : H5N1, H5N2 et H5N9. Ces foyers ont concerné principalement des élevages de canards mais également des élevages de poulet et de pintades (Briand *et al*., 2017). Ces virus

sont des réassortants issus de virus IAFP circulant à bas bruit dans les élevages français associé à la lignée eurasienne. Ils ne sont pas en lien avec les virus IAHP H5 de clade 2.3.4.4 (Briand *et al*., 2018).

b. H5N6 en Asie

En 2014, deux réassortants différents H5N6 ont été détectés dans les provinces du Sichuan et de Jiangxi en Chine. Ces deux virus ont diffusé au sein des populations d'oiseaux domestiques et d'oiseaux sauvages (Bi *et al*., 2016; Yang *et al*., 2017). Ce sous-type s'est propagé dans plusieurs pays du Sud et de l'Est de l'Asie (Lycett *et al*., 2019) et est particulièrement surveillé en Asie du fait de l'apparition de cas humain (Adlhoch *et al*., 2019).

c. Situation actuelle (2019-2020)

Entre novembre 2019 et mai 2020, des virus IAHP H5N8 ont continué à circuler dans le monde, notamment en Europe où ils ont provoqué environ 300 foyers domestiques ou cas dans la faune sauvage (Figure 7 et Figure 8). D'après les analyses phylogénétiques, ces nouveaux virus H5N8 seraient issus d'un réassortiment entre des virus IAHP H5N8 d'Afrique et des virus IAFP d'Eurasie (Adlhoch *et al*., 2020b). Une analyse génétique des virus H5N2 et H5N8 circulant en Bulgarie montre qu'il s'agit de virus H5N8 en lien avec les virus H5N8 ayant circulé lors du précédent épisode (2018-2019). Concernant H5N8 dans le reste du monde, seul un foyer en Arabie Saoudite et un en Afrique du Sud ont été déclarés.

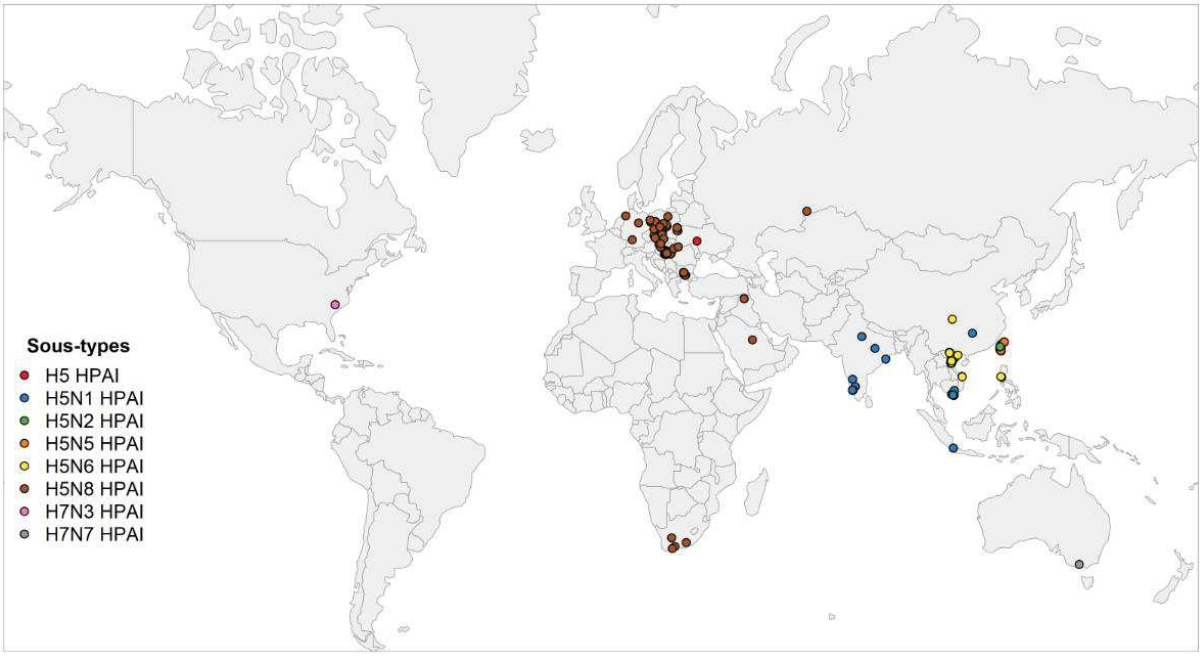


Figure 7 : Foyers domestiques liés à des virus IAHP de novembre 2019 à juillet 2020 (données FAO, réalisation VSI).

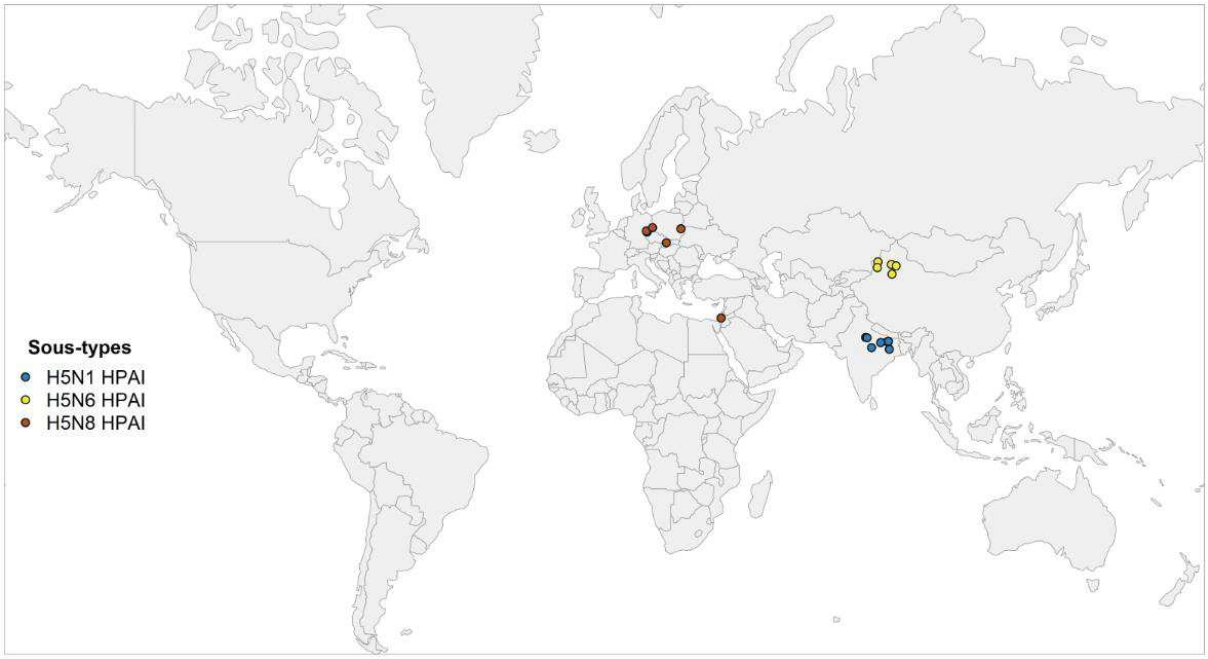


Figure 8 : Cas faune sauvage liés à des virus IAHP de novembre 2019 à juillet 2020 (données FAO, réalisation VSI).

La fin de l'année 2020 a été marquée une recrudescence des foyers et des cas faune sauvage liés à des virus de sous-types H5N8 en Asie et en Europe (Figure 9 et Figure 10). L'Asie a également été confrontée par plusieurs autres sous-types de virus H5 : H5N1, H5N5 et H5N6.



Figure 9 : Foyers domestiques liés à des virus IAHP d'août 2020 à décembre 2020 (données FAO, réalisation VSI).



Figure 10 : Cas faune sauvage liés à des virus IAHP d'août 2020 à décembre 2020 (données FAO, réalisation VSI).

1.3 Impact de l'influenza aviaire

1.3.1 Potentiel zoonotique des virus influenza aviaires

Au-delà de l'importance de ces virus en santé animale et des conséquences qu'ils peuvent avoir à l'échelle d'un élevage ou d'une filière de production de volaille, certains virus IA ont la capacité d'être transmissibles aux humains et parfois d'être transmissibles entre humains. Cette maladie sera alors appelée une zoonose. Bien qu'au départ tous les virus influenza humains contiennent des segments génétiques issus des virus IA, la transmission des virus IA à l'humain reste problématique.

1.3.1.1 Pandémies historiques liées au virus influenza aviaire

Au cours du 20ème siècle, trois pandémies ont été provoquées par des virus ayant pour origine des virus IA (Cox *et al*., 2016). La première est la grippe espagnole qui s'est répandue sur le globe entre 1918 et 1919. Le séquençage du virus H1N1 ayant provoqué cette pandémie a révélé que ce virus a probablement émergé suite à l'adaptation d'un virus IA aux mammifères. Selon les dernières estimations cette pandémie aurait provoqué entre 50 et 100 millions de morts soit entre 2,5 et 5% de la population mondiale. La seconde est la grippe asiatique de 1957 à 1958. Cette pandémie a été provoquée par un virus influenza A de sous-type H2N2 qui a conduit à la mort d'environ 70 000 personnes. La dernière est la grippe de Hong Kong, lié à un virus de sous-type H3N2 et ayant causé environ 56 000 morts. Pour ces deux derniers sous-types, les analyses génétiques ont montré que ces virus ont émergés à la suite d'une recombinaison entre des virus influenza humain et IAFP.

1.3.1.2 Les virus influenza de type H5N1

Depuis le premier signalement chez l'homme à Hong Kong en 1997, des virus de sous-type H5N1 sont régulièrement isolés chez des personnes souffrant de syndrome grippal ou de pneumonie (Cox and Uyeki, 2008). Jusqu'en 2010, 489 cas ont été détectés dans 16 pays principalement en Asie du sud-est (van Kerkhove *et al*., 2011) (Figure 11). Ce nombre est relativement faible comparé aux victimes de la grippe saisonnière. Mais la mortalité très élevée (289/489) oblige les autorités de santé à être vigilantes quant à cette infection. Ces cas sont pour la plupart attribués à une exposition à des volailles infectées, même si occasionnellement une transmission d'humain à humain peut avoir lieu. Depuis 2010, un peu

moins de 400 nouveaux cas humains ont été détectés, mais toujours associés à une mortalité élevée (173/394) (WHO, 2020). Depuis 2016, seuls 15 nouveaux cas ont été détectés.

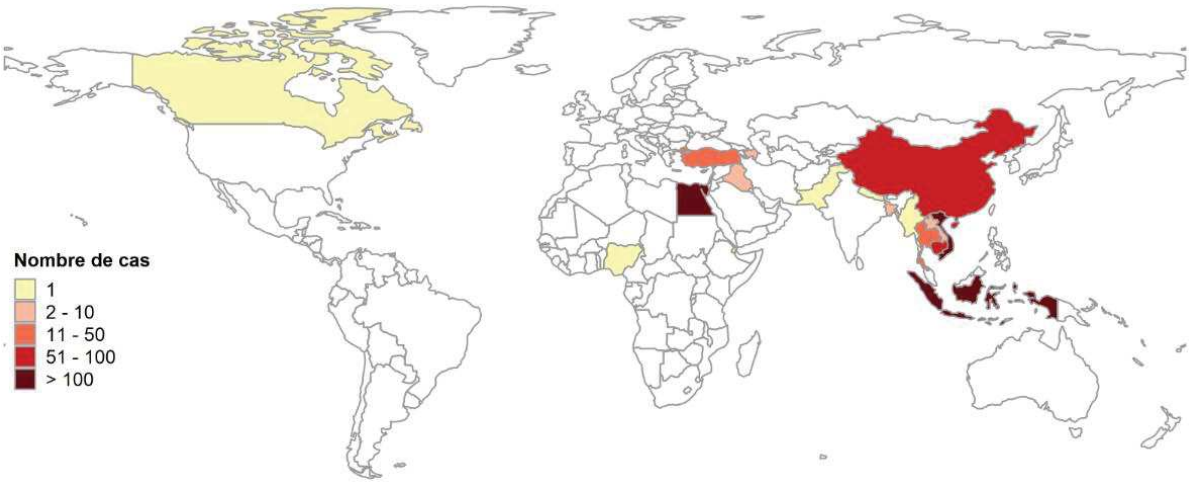


Figure 11 : Distribution géographique des cas humains liés au virus H5N1 entre janvier 2003 et décembre 2020 (données OMS)

1.3.1.3 Les virus influenza de type H7N9

Ce virus H7N9 est faiblement pathogène chez les volailles mais est responsable de nombreux cas chez les humains. La première détection d'un virus H7N9 chez un humain a eu lieu en février 2013 à Shanghai et Anhui (Chine) (Chen *et al*., 2013). Entre février 2013 et juillet 2018, plus de 1 500 cas humains ont été confirmés et plus de 600 sont décédés, principalement en Chine (FAO, 2019b) (Figure 12). Sur cette période, cinq vagues d'infections humaines se sont succédées, commençant généralement en octobre pour se terminer en juin (Su *et al*., 2017). Tout comme les virus H5N1, la transmission humaine des virus H7N9 se fait par exposition avec des volailles infectées bien que la part des transmissions par contact accidentel soit beaucoup plus important pour H7N9 que pour H5N1 dont la transmission est souvent associée avec une pratique à risque proche des oiseaux (Bui *et al*., 2018). La surveillance des marchés de volailles vivantes combinée à la fermeture des marchés infectés ont permis de diminuer le nombre de cas humains (Yu *et al*., 2014). La mise en place d'une campagne de vaccination chez les oiseaux domestiques a permis de réduire efficacement la prévalence de l'infection et le risque de transmission aux humains (Jiang *et al*., 2019).



Figure 12 : Distribution de cas humains liés aux virus H7N9 entre janvier 2013 et décembre2020 (données FAO)

1.3.1.4 Autres virus IAHP H7

En 2007, en parallèle d'une épizootie d'H7N7 chez les volailles aux Pays-Bas, 89 cas humains ont été observés. Ces personnes étaient des vétérinaires ou des travailleurs réalisant l'abattage préventif mis en place pour éradiquer l'infection dans les élevages. Si les symptômes provoqués étaient pour la plupart modérés (conjonctivite, syndrome grippal), un cas est décédé de cette infection (Cox and Uyeki, 2008).

En 2004, deux cas humains d'infection à H7N3 ont été observés au Canada, pendant une importante épizootie d'IAHP H7N3 chez les volailles (Cox and Uyeki, 2008). Il s'agissait de travailleurs en élevage de volaille qui souffraient d'une conjonctivite et d'un coryza trois jours après avoir été en contact avec des volailles mortes.

1.3.1.5 Virus IAFP

Des cas sporadiques d'infection avec des virus IAFP sont régulièrement observés chez des personnes en contact avec des oiseaux (Cox and Uyeki, 2008; Freidl *et al.*, 2014). Les souches incriminées sont H7N2, H7N3, H7N7, H9N2, H10N7 et H6N1. Dans tous les cas, les atteintes sont modérées avec une conjonctivite associée ou non avec un syndrome grippal.

1.3.2 Impact économique

Comme vu précédemment, les virus IAHP et même certains IAFP peuvent avoir des conséquences importantes sur un élevage, qui vont de la baisse de production à la destruction de l'ensemble des oiseaux présents. Si la transmission virale s'effectue sur un grand nombre d'élevages, les conséquences économiques pour la filière peuvent être catastrophiques (McLeod, 2009; Rushton *et al*., 2005).

Au Vietnam, l'épizootie de H5N1 HP de 2003-2004 a touché la plupart des provinces du pays avec des conséquences économiques estimées à 117 millions de dollars américains (Rushton *et al*., 2005). Le coût de l'épizootie de H5N2 HP en 2014-2015 aux Etats-Unis a été estimé par l'USDA à 850 millions de dollars américains pour la gestion de la crise, incluant les indemnités versées aux éleveurs et de 100 millions de dollars américains pour la préparation à une prochaine crise (USDA, 2016). En France, trois vagues épizootiques en 2015-2016 (H5N1), en 2016-2017 (H5N8) et en 2020-2021 (H5N8) ont touché les filières avicoles, particulièrement la filière de production de palmipèdes à foie gras. Par ailleurs, ces vagues épizootiques ont conduit à l'abattage préventif des oiseaux présents dans les élevages à proximité des élevages infectés. Lors de la crise de 2016-2017, environ 6,8 millions d'oiseaux ont été abattus (Guinat *et al*., 2018). Les compensations financières françaises et européennes suite à ces abattages s'élevaient à environ 137 millions d'euros pour la première crise et 123 millions d'euros pour la seconde (estimation partielle) (Lalaurette and Hercule, 2019). L'un des impacts les plus important est lié à la diminution de la consommation de produits issus des volailles du fait de la crainte des consommateurs. En Chine, les foyers apparus en lien avec des cas humains en 2004 ont conduit à une baisse à presque 40% de la consommation totale (Huang *et al*., 2017).

Dans les pays où la production de volaille villageoise est centrale dans la production nationale de volaille, les épizooties d'IA peuvent mettre en danger la sécurité alimentaire des habitants dont les volailles sont souvent la principale source de protéines d'origine animale (Alders *et al*., 2014). Cette production villageoise peut avoir un rôle culturel avec l'utilisation des oiseaux pour des rituels religieux. Elle assure également une source complémentaire de revenus, souvent détenue par les femmes (Rushton and Ngongi, 1998). Enfin, cette production assure une diversité génétique des oiseaux présents sur le territoire national.

Pour les pays exportateurs d'oiseaux vivants ou de produits avicoles (viande, œufs, plumes), les conséquences d'une épizootie d'IAHP peuvent entrainer l'arrêt total des exportations. L'OIE définit des recommandations selon lesquelles un pays peut importer ou non des oiseaux vivants à partir d'un pays qui est confronté à l'IAHP d'un sous-type réglementé (H5 ou H7) de façon épizootique ou enzootique (OIE, 2018). Elle indique notamment les mesures de surveillance et de zonage ou de compartimentalisation possibles pour qu'un pays avec des foyers puisse tout de même exporter des oiseaux vivants ou des produits issus de volailles. Si un pays peut attester par une surveillance mise en place que la zone où ont été élevés et abattus les oiseaux est indemne, il doit pouvoir exporter ses produits. Malgré ces recommandations, certains pays importateurs sont très contraignants vis-à-vis des importations, même pour les importations de produits issus de volaille tels que la viande ou les œufs qui représentent un risque faible d'introduction (Gonzales *et al*., 2018). Aussi, une crise IAHP à court terme peut avoir des impacts économiques sur les échanges de volailles et de produits issus de volaille sur le très long terme. Par exemple, au cours de l'épizootie de H5N1 qui a frappé l'Asie du Sud-est entre 2003 et 2004, le Japon a complètement stoppé ses importations de viande de volaille congelée en provenance de ces pays en se reportant sur la production brésilienne (Davis and Dyck, 2015). Lors de cette crise la Thaïlande estime les pertes financières dues aux interdictions d'exportations à environ 1,5% de son produit intérieur brut (McLeod *et al*., 2008). Par ailleurs, lorsque la France a été frappée par deux épizooties successives d'IAHP de 2015 à 2017, 8 pays (4 pays asiatiques et 4 pays africains) ont complétement fermé leurs frontières à l'importation de produits avicoles français (Ducousso *et al*., 2018). En France, l'exportation de viande fraiche de volaille en dehors de l'Union Européenne (UE) représente annuellement 353 millions d'euros (Ducousso *et al*., 2018). L'arrêt de d'une grande partie de ces exportations a donc des conséquences élevées sur l'économie de toutes les filières avicoles. La fermeture du marché à l'export et la hausse des importations ont causé des pertes estimées pour la filière des palmipèdes gras autour de 33,1 millions d'euros pour l'épizootie de 2015-2016 et 31,1 millions d'euros pour celle de 2016-2017 (Lalaurette and Hercule, 2019). Si la plupart des pays ont levé leur restriction rapidement après que la France ait récupéré son statut indemne, le Japon a maintenu ses frontières fermées pendant presque deux ans, alors qu'il est le premier pays importateur de foie gras français au monde (Sud Ouest, 2017). En 2018, la Hongrie et la Bulgarie ont conservé les parts

de marché à l'exportation, notamment vers le Japon qui avaient été gagnées à la France suite à la crise de 2015-2016 (Lalaurette and Hercule, 2019).

Les impacts économiques d'une telle crise sanitaire ne se limitent pas à la production avicole car elles peuvent atteindre également d'autres secteurs comme le tourisme (McLeod, 2009). Les coûts directs et indirects de la crise liée aux virus IAHP H5N1 sont estimés à environ 12 milliards de dollars américains à l'échelle mondiale.

Enfin, comme certains virus IAHP sont potentiellement zoonotiques, les conséquences économiques d'une épidémie voire d'une pandémie à l'échelle mondiale pourraient être catastrophique. C'est ce que l'on observe aujourd'hui avec la pandémie de Covid-19 générée par un virus respiratoire d'une autre famille virale. Un rapport de l'OCDE en juin 2020 estime que la baisse du PIB liée à la crise du Covid-19 sera de plus de 20% à l'échelle mondiale, ce qui est la plus grave récession depuis les années 30 (OCDE, 2020).

1.4 Moyens de lutte contre l'influenza aviaire

Dans le cadre de la lutte contre l'IA, deux méthodes complémentaires doivent être mises en œuvre : la surveillance et le contrôle.

1.4.1 Surveillance

L'OIE recommande à ses pays membres de mettre en place une surveillance contre les sous-types réglementés d'IA (OIE, 2018). En effet, un pays, une zone ou un compartiment peuvent être considéré comme indemnes lorsqu'il est établi qu'ils n'ont pas connu d'infection chez les oiseaux domestiques pendant une année sur la base des données issues de la surveillance. Cette surveillance doit être constituée d'un système d'alerte précoce (surveillance passive) permettant d'informer rapidement sur la présence d'un foyer et de mettre en place les mesures de contrôle adaptées et éventuellement d'un système de dépistage régulier (surveillance active).

Pour une surveillance passive efficace, il est nécessaire que l'ensemble des acteurs en contact avec les volailles (éleveurs, techniciens, vétérinaires, etc.) soient capables de diagnostiquer l'infection et de déclarer rapidement aux services vétérinaires toute suspicion d'infection. Le pays doit donc mettre en place un programme de formation ou de sensibilisation des acteurs concernés. Toutes suspicions doivent faire l'objet d'investigations immédiates : des

prélèvements doivent être réalisés et envoyés à un laboratoire qui devra conduire les tests adéquats pour confirmer ou infirmer la suspicion. Le laboratoire doit pouvoir attester de ses compétences de diagnostic auprès du laboratoire national de référence de l'IA, qui lui-même doit être approuvé par l'OIE. Après obtention des résultats, le laboratoire doit informer le plus rapidement possible les services vétérinaires, afin que ces derniers puissent mettre en œuvre une stratégie de contrôle efficace.

La surveillance active n'est souvent mise en œuvre dans les pays que si la situation épidémiologique présente un risque élevé, par exemple des élevages situés à proximité d'une zone infectée d'IA. Dans ce cas, la réalisation régulière de prélèvements et des tests adéquats permet de justifier du statut indemne de ces élevages. Cette surveillance étant très coûteuse, elle n'est souvent mise en place que pour des individus à forte valeur ajoutée (par exemple, un compartiment de reproducteurs).

L'OIE considère qu'aucun pays ne peut se prévaloir d'être indemne de virus IA au sein de sa population d'oiseaux sauvages. Cependant, au cours d'une épizootie plusieurs pays ont mis en place des modalités de surveillance de l'infection chez les oiseaux sauvages, reposant notamment sur des mortalités inhabituelles (Flint *et al*., 2015; Verhagen *et al*., 2015).

1.4.2 Contrôle

1.4.2.1 Biosécurité

Si la transmission des virus respiratoires chez les humains est limitée par les mesures barrières (port du masque, nettoyage et désinfection des mains régulièrement, distance physique), des mesures analogues prises à l'échelle de l'élevage avicole permettent de limiter l'introduction des virus IA, ce sont les mesures de biosécurité d'élevage. Tout comme les mesures barrières chez l'humain, les mesures de biosécurité sont la première mesure de contrôle à mettre en place dans la gestion d'une épizootie. Le premier moyen de lutte contre les maladies animales quelles qu'elles soient est la biosécurité, avant les mesures de confinement ou de limitation des mouvements, de vaccination ou d'abattage (cette dernière option n'étant bien évidemment applicable qu'en santé animale).

Les mesures de biosécurité ont pour objectif de limiter l'entrée du virus qui peut se faire au sein de l'exploitation par deux voies : par le biais de l'avifaune sauvage ou par le biais des

mouvements inter-élevages. Certains auteurs distinguent deux types de biosécurité : la biosécurité interne à l'élevage et la biosécurité externe à l'élevage, bien que les deux soient très liées (Gelaude *et al*., 2014). La biosécurité interne englobe : la gestion des maladies (par exemple, avec de la vaccination), le nettoyage et la désinfection du bâtiment d'élevage et du parcours entre chaque lot et les mesures de biosécurité entre les différents bâtiments d'un même élevage. La biosécurité externe concerne : les mouvements d'entrées et sorties d'oiseaux vivants de l'élevage, la gestion de l'eau et de l'alimentation, la gestion du lisier et des oiseaux morts, les entrées de personnes, la gestion des équipements partagés entre élevages et la mise en place d'infrastructures permettant de limiter les contacts directs et indirects avec l'avifaune sauvage (par exemple, étanchéité du bâtiment aux oiseaux sauvages ou présence de filets sur les parcours).

Dans la plupart des épizooties d'IAHP, la biosécurité des élevages est directement mise en cause dans la propagation du virus. Ce fut notamment le cas lors des épizooties de 2015-16 et 2016-17 pour lesquelles les mesures de biosécurité dans les élevages de canards destinés à la production de foie gras ont été mises en cause (Guinat *et al*., 2020).

La biosécurité ne concerne pas uniquement les élevages mais également tous les lieux où des volailles vivantes sont présentes, comme les marchés de volailles vivantes. En effet, ces marchés participent aux mouvements et aux échanges d'oiseaux vivants aux origines variées. Le renforcement des mesures de biosécurité au niveau des marchés de volailles vivantes permet de réduire le risque de diffusion des virus IAHP (Zhou *et al*., 2015). Une étude de modélisation a d'ailleurs montré que la désinfection quotidienne des marchés permettrait de limiter la diffusion des virus IAHP (Fournié *et al*., 2013).

Bien que de bonnes mesures de biosécurité soient indispensables pour limiter l'introduction des virus IA dans un élevage, elles peuvent avoir un impact négatif sur certains types de production du fait de mises aux normes impossibles à atteindre financièrement. C'est particulièrement le cas pour les petits élevages de type basse-cour qui correspondent à des élevages de subsistance et qui concernent une part importante de l'élevage de volaille dans certains pays (Alders *et al*., 2014).

1.4.2.2 Abattage

Aujourd'hui, l'abattage des oiseaux reste indispensable pour éradiquer les virus IAHP d'un territoire. Ces abattages peuvent cibler soit uniquement les oiseaux infectés, soit également les oiseaux présumés sains présents autour d'un ou plusieurs élevages infectés, appelé alors abattage préventif. Plusieurs études modélisant les différentes stratégies d'abattages montrent l'efficacité de cet outil pour limiter voire stopper la diffusion virale dans une population (Andronico *et al*., 2019; Backer *et al*., 2015; Longworth *et al*., 2014). Cependant, l'abattage systématique n'est pas une solution de contrôle viable pour les pays où la maladie est endémique.

1.4.2.3 Limitation des mouvements

Dans la sous-partie sur la biosécurité, nous avons vu qu'il existe plusieurs voies d'entrées du virus dans un élevage (biosécurité externe). La plupart d'entre elles sont associées à des mouvements entre les élevages. Le détail de ces mouvements est donné dans le Chapitre 3.

La stratégie minimale proposée par l'Union Européenne dans le cadre de la lutte contre l'IA est l'abattage de l'élevage infecté après la détection, isolement de cet élevage le temps du nettoyage et de la désinfection.

Après avoir abattu tous les oiseaux d'un élevage détecté infecté et l'avoir isolé pour procéder au nettoyage et à la désinfection, l'Union Européenne recommande de mettre en place une limitation des mouvements associée à un suivi et un contrôle des transports dans un rayon de 3 km autour de l'élevage infecté et une surveillance renforcée des élevages dans un rayon de 10 km (Eur-lex, 2006).

1.4.2.4 Vaccins et vaccination

a. Historique de la vaccination contre l'influenza aviaire

Bien que les premiers vaccins aient été développés dès les années 20, leur efficacité variable, le faible nombre d'épizooties à virus IAHP et les bons résultats de l'abattage dans le contrôle de l'infection ont fait que les stratégies de contrôle de l'IAHP utilisant la vaccination n'ont réellement été mis en place qu'à partir du milieu des années 90 (Swayne and Kapczynski, 2008). Par contre, la vaccination contre les virus IAFP a été développée et mise en place à

partir des années 60 afin de réduire l'impact économique de l'infection à ces virus. Dans les années 2000, la multiplication des épizooties et des panzooties à virus IAHP a encouragé l'utilisation de la vaccination comme moyen de lutte (Peyre *et al*., 2009), soutenue à partir de 2005 par une consultation tripartite entre l'OIE, l'OMS et la FAO dans les situations où l'abattage massif n'était pas envisageable, ou avait été pratiqué mais sans impact à moyen terme, et donc un changement de stratégie s'imposait (FAO *et al.*, 2006). L'OIE recommande que la mise en place d'une stratégie vaccinale contre l'IAHP n'ait pas d'impact sur le commerce dans la mesure où le pays exportateur soit capable de prouver que les virus IAHP ne soient pas présent sur le territoire national (OIE, 2007). Cependant, la mise en place d'un protocole de vaccination conduit souvent à la restriction des exports vers les pays ne pratiquant pas la vaccination (Kapczynski and Swayne, 2009). Seule l'utilisation de méthodes permettant de différencier les oiseaux vaccinés des oiseaux infectés devrait permettre de maintenir les exportations (European Commission, 2004).

b. Vaccins disponibles

Il existe plusieurs types de vaccins pour lutter contre l'IA, qui peuvent être regroupés en deux catégories : les vaccins conventionnels utilisant des virus IA inactivés et les vaccins de nouvelle technologie (Peyre *et al*., 2009). Cette deuxième catégorie regroupe les vaccins vivants recombinants vectorisés ainsi que les vaccins de sous-unité et VLP (virus-likes particule) qui ne sont commercialisés que depuis récemment (Beato *et al*., 2013). Les vaccins inactivés peuvent être homologues (basés sur la même souche que le virus circulant sur le terrain) ou hétérologues (basés sur des souches différentes de celle circulant sur le terrain). Les vaccins homologues sont souvent plus efficaces que les vaccins hétérologues mais seuls les vaccins hétérologues peuvent être utilisés pour différencier les oiseaux vaccinés des oiseaux infectés (stratégie DIVA) (Capua *et al*., 2003). Les vaccins inactivés sont des vaccins qui génèrent une réponse humorale élevée, à condition que la quantité d'antigène soit suffisante (Swayne and Kapczynski, 2008). Leur limitation principale est la nécessité d'être en adéquation permanente avec les souches virales circulantes sur le terrain, et donc des mises à jour régulière des souches vaccinales.

Les vaccins vectorisés sont basés sur l'insertion d'un gène IA, souvent codant pour l'hémagglutinine, dans un virus non-pathogène vecteur. Il existe des vaccins vectorisés basés

sur différents types de virus vecteurs : le virus de la variole aviaire (Swayne *et al*., 2000), le virus de la maladie de Newcastle (Veits *et al*., 2006) et l'herpèsvirus de la dinde (Herpes virus of turkey's (HVT)) (Kapczynski *et al*., 2015).

Parallèlement, il existe deux modalités de vaccination : la vaccination en élevage et la vaccination au couvoir. La vaccination au couvoir peut s'effectuer sur les poussins d'un jour ou in-ovo (Figure 13). Elle est alors une étape supplémentaire de la chaine de production du couvoir, les poussins étant vaccinés ou non en fonction des besoins du client. La vaccination en élevage nécessite le passage d'une équipe de vaccination dans les élevages. Ces passages, surtout s'ils sont répétés, peuvent représenter un risque d'introduction de maladie dans l'élevage (Patyk *et al*., 2013; Pfeiffer *et al*., 2007) et du stress à la manipulation des oiseaux. Les vaccins inactivés nécessitent plusieurs injections pour pouvoir maintenir un niveau d'immunité protecteur sur toute la durée de vie de production des oiseaux, tandis que pour les vaccins recombinants une seule injection suffit (Peyre *et al*., 2009). Par ailleurs, les vaccins inactivés sont peu efficaces quand ils sont administrés lors des premiers jours de vie (en couvoir) et que les poussins bénéficient d'une immunité maternelle (Abdelwhab *et al*., 2012). C'est pourquoi il est plus fréquent d'utiliser des vaccins recombinants en couvoir et des vaccins inactivés en élevage. Certains programmes de vaccination combinent la vaccination en couvoir avec des vaccins recombinants et la vaccination en élevage avec des vaccins inactivés (Peyre *et al.*, 2016), notamment pour les élevages de reproducteurs.

A



B



C



D



Figure 13 : Photos illustant les différents modes de vaccination : A – Vaccination de poussin au couvoir, B- Vaccination in ovo au couvoir, C- Vaccination en élevage avec seringue, D- Vaccination en élevage avec appareil de vaccination (copyright : Ceva Santé Animale).

c. Stratégies vaccinales utilisées

Trois grandes catégories de stratégies vaccinales peuvent être appliquées *(Peyre et al.*, 2009) :

- La stratégie vaccinale préventive est mise en place dans les pays indemnes de la maladie présentant un risque d'introduction de l'infection est élevé. Ce type de stratégie a été mis en place en 2005 et 2006 en France et aux Pays-Bas sur une partie de la production et pendant une durée limitée afin de protéger leurs filières avicoles de l'introduction de virus IAHP H5N1 circulant alors dans l'avifaune sauvage en Europe (Capua *et al*., 2009).
- La stratégie vaccinale en urgence doit être conduite pendant une épizootie (Peyre *et al*., 2009). Tous les oiseaux sensibles présents dans la zone de quarantaine autour du

foyer, dont la taille dépendant de la vitesse de propagation du virus, doivent être vaccinés. Comme l'immunité vaccinale n'est protective qu'après environ deux semaines après l'injection, la vaccination en urgence doit absolument être combinée avec d'autres mesures de contrôle, comme la limitation des mouvements et l'abattage, pour limiter la diffusion virale sur cette période et pouvoir éradiquer l'infection. Elle doit également pouvoir être mise en place rapidement, ce qui nécessite l'existence de banque de vaccins. Cette stratégie a été employé par l'Italie pour protéger les élevages de dinde au cours de plusieurs introductions de virus IAHP et IAFP entre 1999 et 2008 (Capua *et al*., 2009).

- La stratégie vaccinale prophylactique est mise en place dans les pays où les virus IA circulent de façon endémique. L'objectif de ce mode de vaccination est de limiter la circulation virale sur le territoire afin de réussir à contrôler cette circulation et essayer d'atteindre l'éradication. Les pays vaccinant actuellement contre l'IAHP de façon prophylactique sont le Mexique (H7 FP) (Youk *et al.*, 2019), le Bangladesh (H5 HP et FP et H9 FP) (Parvin *et al*., 2020), l'Egypte (H5 FP et HP) (Kandeil *et al*., 2018), le Vietnam (H5 HP) (Tran *et al*., 2016), la Chine (H9, H7 et H5 FP et HP) (S. Liu *et al*., 2020) et l'Indonésie (H5 HP) (Villanueva-Cabezas *et al.*, 2017).

Les stratégies vaccinales peuvent couvrir l'ensemble de la population ou n'être ciblée que sur certains types d'élevages : les grand-parentaux (Hoffmann, 2007), les races locales ou des oiseaux sauvages captifs des zoos (EFSA, 2007). Dans ce cas, l'objectif de la vaccination n'est pas de stopper la diffusion virale mais de protéger ces individus pour qu'ils ne soient pas atteints par une infection qui pourrait conduire à de la mortalité et à la disparition d'un patrimoine génétique. Dans le cadre de la lutte contre les sous-types réglementés (H5 et H7), le programme vaccinal est la plupart du temps défini à l'échelle nationale par les gestionnaires de la santé animale. La vaccination est alors mise en place par les industriels sous contrôle des autorités sanitaires nationales et locales. Dans les pays en développement, dans lesquels une partie de la production avicole est constitué de petits élevages peu à même de mettre en place un protocole vaccinal, la vaccination est gérée par les pouvoirs publics (McLeod *et al.*, 2007). Pour atteindre ces petits élevages, les vaccins doivent être accessibles, thermostables et faciles d'utilisation (Guyonnet and Peters, 2020). Toute stratégie vaccinale doit être

complétée d'une surveillance post-vaccinale permettant de s'assurer de l'efficacité de la vaccination sur la circulation virale et du niveau de protection de la population (OIE, 2007).

1.4.3 Conséquences économiques de la surveillance et du contrôle de l'influenza aviaire

Bien entendu, la mise en place d'un programme de surveillance et/ou d'une stratégie de contrôle a un coût pour le pays ou la filière qui le met en place. Les décideurs appuient d'ailleurs souvent leur décision sur des considérations économiques. Différents impacts de la mise en place d'une stratégie de surveillance et/ou de contrôle d'une crise IA sur l'économie d'un pays peuvent être identifiés (McLeod, 2009) :

1. L'impact sur le marché des produits issus de la volaille : les craintes des consommateurs liées à la médiatisation de l'épizootie, des mesures de contrôle et du potentiel zoonotique vont conduire à une baisse de la consommation des produits issus des volailles et mener à un choc de ce marché.
2. L'impact sur la productivité de volailles : les mesures de contrôle de l'infection vont contraindre certains éleveurs à réduire voire arrêter leur production.
3. Le coût de la gestion des oiseaux malades : il comprend le coût du traitement, s'il est mis en place et/ou le coût de la gestion des carcasses.
4. Le coût direct de la prévention et du contrôle : il inclue les coûts matériel et humain pour mener la surveillance, l'abattage, le contrôle des mouvements et la vaccination.
5. Le coût de la réhabilitation : le rétablissement des filières avicoles après une crise sanitaire majeure a un coût : reconstitution des stock et coûts de mise à niveau de la biosécurité pour éviter une nouvelle crise.
6. L'impact de la restructuration : souvent une restructuration de la filière est nécessaire pour respecter les nouvelles normes sanitaires mises en place. Cette restructuration peut nécessiter un important investissement.

En contrepartie, les bénéfices de la mise en place de mesure de surveillance et de contrôle sont également nombreux :

- Bénéfices sociétaux et économiques de l'évitement d'une épidémie voire d'une pandémie humaine ;

- Bénéfices sur l'augmentation de la production de volaille : la protection des oiseaux contre une infection leur permet d'exprimer l'intégralité de leur potentielle productivité et donc l'éleveur et la filière peut faire des bénéfices sur cette production.

De nombreuses études portent sur l'évaluation économique des stratégies de contrôle dans le cadre de la lutte contre l'IAHP à l'échelle d'un pays (Longworth *et al*., 2014), d'une région (Busani *et al*., 2007), d'une filière (Egbendewe-Mondzozo *et al*., 2013) ou d'un marché de volaille vivante (Fournié *et al*., 2013). Ces stratégies doivent être adaptées au pays où elles sont mises en œuvre ainsi qu'à la situation épidémiologique à laquelle elles doivent faire face. Cependant, il n'existe pas d'outil générique permettant d'évaluer les stratégies de contrôle et notamment les stratégies de vaccination à l'échelle d'un pays. L'outil EVACS et son module de simulation épidémiologique développé dans le cadre de ce travail de thèse se veut être un outil générique d'évaluation des stratégies vaccinales, appliqué à l'IA dans les filières avicoles. Les différentes approches d'évaluation des stratégies de vaccination ainsi que l'outil EVACS sont présentés plus en détails dans la partie II de ce document.

1.5 Références

Abdelwhab, E.M., Grund, C., Aly, M.M., Beer, M., Harder, T.C., Hafez, H.M., 2012. Influence of maternal immunity on vaccine efficacy and susceptibility of one day old chicks against Egyptian highly pathogenic avian influenza H5N1. Veterinary Microbiology 155, 13–20. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.08.004

Abolnik, C., Pieterse, R., Peyrot, B.M., Choma, P., Phiri, T.P., Ebersohn, K., Heerden, C.J.V., Vorster, A.A., Zel, G.V.D., Geertsma, P.J., Laleye, A.T., Govindasamy, K., Rauff, D.L., 2019. The incursion and spread of highly pathogenic avian influenza H5N8 Clade 2.3.4.4 within South Africa. Avian Diseases 63, 149–156. https://doi.org/10.1637/11869-042518-Reg.1

Adlhoch, C., Fusaro, A., Kuiken, T., Monne, I., Smietanka, K., Staubach, C., Muñoz Guajardo, I., Baldinelli, F., European, F.S.A., European, C. for D.P. and C., European, U.R.L. for A. influenza, 2019. Avian influenza overview February– August 2019. EFSA Journal 17. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5843

Adlhoch, C., Fusaro, A., Kuiken, T., Niqueux, E., Staubach, C., Terregino, C., Guajardo, I.M., Baldinelli, F., 2020a. Avian influenza overview February – May 2020. EFSA Journal 18, e06194. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6194

Adlhoch, C., Fusaro, A., Kuiken, T., Niqueux, E., Staubach, C., Terregino, C., Guajardo, I.M., Baldinelli, F., European, F.S.A., European, C. for D.P. and C. and E.U.R.L. for A.I., 2020b. Avian influenza overview November 2019– February2020. EFSA Journal 18. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6096

AFSSA, 2008. Rapport sur l'influenza aviaire hautement pathogène à virus H5N1 d'origine asiatique.

Alders, R., Awuni, J.A., Bagnol, B., Farrell, P., De Haan, N., 2014. Impact of avian influenza on village poultry production globally. EcoHealth 11, 63–72. https://doi.org/10.1007/s10393-013-0867-x

Alexander, D.J., 2007. An overview of the epidemiology of avian influenza. Vaccine, 4th International Veterinary Vaccines and Diagnostics Conference, Oslo, 25-29 June 2006 25, 5637–5644. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.10.051

Alexander, D.J., 2000. A review of avian influenza in different bird species. Veterinary Microbiology 74, 3–13. https://doi.org/10.1016/S0378-1135(00)00160-7

Alexander, D.J., Brown, I.H., 2009. History of highly pathogenic avian influenza. Revue Scientifique et Technique de l'OIE 28, 19–38. https://doi.org/10.20506/rst.28.1.1856

Andronico, A., Courcoul, A., Bronner, A., Scoizec, A., Lebouquin-Leneveu, S., Guinat, C., Paul, M.C., Durand, B., Cauchemez, S., 2019. Highly pathogenic avian influenza H5N8 in south-west France 2016–2017: A modeling study of control strategies. Epidemics 28, 100340. https://doi.org/10.1016/j.epidem.2019.03.006

Anses, 2017. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail 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 ». Anses, Maisons-Alfort. https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2016SA0245.pdf (consulté le 27/01/21)

Arnal, A., Vittecoq, M., Pearce-Duvet, J., Gauthier-Clerc, M., Boulinier, T., Jourdain, E., 2015. Laridae: A neglected reservoir that could play a major role in avian influenza virus epidemiological dynamics. Critical Reviews in Microbiology 41, 508–519. https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.870967

Artois, M., Bicout, D., Doctrinal, D., Fouchier, R., Gavier-Widen, D., Globig, A., Hagemeijer, W., Mundkur, T., Munster, V., Olsen, B., 2009. Outbreaks of highly pathogenic avian influenza in Europe: the risks associated with wild birds. Revue Scientifique et Technique de l'OIE 28, 69–92. https://doi.org/10.20506/rst.28.1.1854

Awada, L., Tizzani, P., Noh, S.M., Ducrot, C., Ntsama, F., Caceres, P., Mapitse, N., Chalvet-Monfray, K., 2018. Global dynamics of highly pathogenic avian influenza outbreaks in poultry between 2005 and 2016—Focus on distance and rate of spread. Transboundary and Emerging Diseases 65, 2006–2016. https://doi.org/10.1111/tbed.12986

Backer, J.A., van Roermund, H.J.W., Fischer, E.A.J., van Asseldonk, M.A.P.M., Bergevoet, R.H.M., 2015. Controlling highly pathogenic avian influenza outbreaks: An epidemiological and economic model analysis. Preventive Veterinary Medicine 121, 142–150. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.06.006

Beato, M.S., Realpe-Quintero, M., Bonfante, F., Mancin, M., Ormelli, S., Terregino, C., Gonzalez-Hernandez, C., Capua, I., 2013. Cross-clade protection against H5N1 HPAI strains recently isolated from commercial poultry in Egypt with a single dose of a baculovirus based vaccine. Vaccine 31, 5075–5081. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.073

Becker, W.B., 1966. The isolation and classification of Tern virus: Influenza Virus A/Tern/South Africa/1961. Epidemiology & Infection 64, 309–320. https://doi.org/10.1017/S0022172400040596

Bevins, S.N., Dusek, R.J., White, C.L., Gidlewski, T., Bodenstein, B., Mansfield, K.G., DeBruyn, P., Kraege, D., Rowan, E., Gillin, C., Thomas, B., Chandler, S., Baroch, J., Schmit, B., Grady, M.J., Miller, R.S., Drew, M.L., Stopak, S., Zscheile, B., Bennett, J., Sengl, J., Brady, C., Ip, H.S., Spackman, E., Killian, M.L., Torchetti, M.K., Sleeman, J.M., Deliberto, T.J., 2016. Widespread detection of highly pathogenic H5 influenza viruses in wild birds from the Pacific Flyway of the United States. Scientific Reports 6, 28980. https://doi.org/10.1038/srep28980

Bi, Y., Chen, Q., Wang, Q., Chen, J., Jin, T., Wong, G., Quan, C., Liu, J., Wu, J., Yin, R., Zhao, L., Li, M., Ding, Z., Zou, R., Xu, W., Li, H., Wang, H., Tian, K., Fu, G., Huang, Y., Shestopalov, A., Li, S., Xu, B., Yu, H., Luo, T., Lu, L., Xu, X., Luo, Y., Liu, Y., Shi, W., Liu, D., Gao, G.F., 2016. Genesis, Evolution and Prevalence of H5N6 Avian Influenza Viruses in China. Cell Host Microbe 20, 810–821. https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.10.022

Birnbaum, N., O'Brien, B., 2008. Methods for Inactivation of Avian Influenza Virus in the Environment, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 391-'406.

Boon, A.C.M., Sandbulte, M.R., Seiler, P., Webby, R.J., Songserm, T., Guan, Y., Webster, R.G., 2007. Role of terrestrial wild birds in ecology of influenza A virus (H5N1). Emerging Infectious Diseases 13, 1720–1724. https://doi.org/10.3201/eid1311.070114

Bosco-Lauth, A.M., Marlenee, N.L., Hartwig, A.E., Bowen, R.A., Root, J.J., 2019. Shedding of clade 2.3.4.4 H5N8 and H5N2 highly pathogenic avian influenza viruses in peridomestic wild birds in the U.S. Transboundary and Emerging Diseases 66, 1301–1305. https://doi.org/10.1111/tbed.13147

Briand, F.X., Niqueux, E., Schmitz, A., Hirchaud, E., Quenault, H., Allée, C., Le Prioux, A., Guillou-Cloarec, C., Ogor, K., Le Bras, M.O., Gares, H., Daniel, P., Fediaevsky, A., Martenot, C., Massin, P., Le Bouquin, S., Blanchard, Y., Eterradossi, N., 2018. Emergence and multiple reassortments of French 2015–2016 highly pathogenic H5 avian influenza viruses. Infection, Genetics and Evolution 61, 208–214. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.04.007

Briand, F.-X., Schmitz, A., Ogor, K., Prioux, A.L., Guillou-Cloarec, C., Guillemoto, C., Allée, C., Bras, M.-O.L., Hirchaud, E., Quenault, H., Touzain, F., Cherbonnel-Pansart, M., Lemaitre, E., Courtillon, C., Gares, H., Daniel, P., Fediaevsky, A., Massin, P., Blanchard, Y., Eterradossi, N., Werf, S. van der, Jestin, V., Niqueux, E., 2017. Emerging highly pathogenic H5 avian influenza viruses in France during winter 2015/16: phylogenetic analyses and markers for zoonotic potential. Eurosurveillance 22, 30473. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.9.30473

Brown, I., Mulatti, P., Smietanka, K., Staubach, C., Willeberg, P., Adlhoch, C., Candiani, D., Fabris, C., Zancanaro, G., Morgado, J., Verdonck, F., 2017. Avian influenza overview October 2016–August 2017. EFSA Journal 15, e05018. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5018

Brown, J.D., Swayne, D.E., Cooper, R.J., Burns, R.E., Stallknecht, D.E., 2007. Persistence of H5 and H7 avian influenza viruses in water. Avian Diseases 51, 285–289. https://doi.org/10.1637/7636-042806r.1

Bui, C.M., Adam, D.C., Njoto, E., Scotch, M., MacIntyre, C.R., 2018. Characterising routes of H5N1 and H7N9 spread in China using Bayesian phylogeographical analysis. Emerging microbes & infections 7, 184. https://doi.org/10.1038/s41426-018-0185-z

Busani, L., Pozza, M.D., Bonfanti, L., Toson, M., Marangon, S., 2007. Evaluation of the Efficacy of Intervention Measures and Vaccination for the Control of LPAI Epidemics in Verona Province (Veneto, Italy). avdi 51, 463–466. https://doi.org/10.1637/7557-033106R.1

Capua, I., Schmitz, A., Jestin, V., Koch, G., Marangon, S., 2009. Vaccination as a tool to combat introductions of notifiable avian influenza viruses in Europe, 2000 to 2006. OIE Revue Scientifique et Technique 28, 245–259. https://doi.org/10.20506/rst.28.1.1861

Capua, I., Terregino, C., Cattoli, G., Mutinelli, F., Rodriguez, J.F., 2003. Development of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy using a vaccine containing a heterologous neuraminidase for the control of avian influenza. Avian Pathol. 32, 47–55. https://doi.org/10.1080/0307945021000070714

Caron, A., Cappelle, J., Gaidet, N., 2017. Challenging the conceptual framework of maintenance hosts for influenza A viruses in wild birds. Journal of Applied Ecology 54, 681–690. https://doi.org/10.1111/1365-2664.12839

Cattoli, G., Monne, I., 2009. Molecular Diagnosis of Avian Influenza, in: Avian Influenza and Newcastle Disease: A Field and Laboratory Manual. Springer Science & Business Media, pp. 87–111.

Chen, J., Liang, B., Hu, J., Liu, H., Sun, J., Li, M., Chen, Q., He, Y., Liu, D., 2019. Circulation, Evolution and Transmission of H5N8 virus, 2016–2018. Journal of Infection 79, 363–372. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.07.005

Chen, Y., Liang, W., Yang, S., Wu, N., Gao, H., Sheng, J., Yao, H., Wo, J., Fang, Q., Cui, D., Li, Y., Yao, X., Zhang, Yuntao, Wu, H., Zheng, S., Diao, H., Xia, S., Zhang, Yanjun, Chan, K.-H., Tsoi, H.-W., Teng, J.L.-L., Song, W., Wang, P., Lau, S.-Y., Zheng, M., Chan, J.F.-W., To, K.K.-W., Chen, H., Li, L., Yuen, K.-Y., 2013. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome. Lancet 381, 1916–1925. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60903-4

Clavijo, A., Riva, J., Pasick, J., 2003. Pathogenicity of a ratite-origin influenza A H5 virus in ostriches (Struthio camelus). Avian Diseases 47, 1203–1207. https://doi.org/10.1637/0005-2086-47.s3.1203

Cox, N.J., Trock, S.C., Uyeki, T.M., 2016. Public health implications of animal influenza viruses, in: Animal Influenza. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 92–132. https://doi.org/10.1002/9781118924341.ch5

Cox, N.J., Uyeki, T.M., 2008. Public health implications of avian influenza viruses, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 453–484.

Davis, C.G., Dyck, J., 2015. Shocks to a trading system: Northeast Asia poultry trade and avian influenza. International Food and Agribusiness Management Review 18, 16. https://www.ifama.org/resources/Documents/v18ia/Davis-Dyck.pdf (consulté le 27/01/21)

De Marco, M.A., Foni, G.E., Campitelli, L., Raffini, E., Trani, L.D., Delogu, M., Guberti, V., Barigazzi, G., Donatelli, I., 2003. Circulation of Influenza Viruses in Wild Waterfowl Wintering in Italy During the 1993–99 Period: Evidence of Virus Shedding and Seroconversion in Wild Ducks. avdi 47, 861–866. https://doi.org/10.1637/0005-2086-47.s3.861

Dhingra, M.S., Artois, J., Dellicour, S., Lemey, P., Dauphin, G., Von Dobschuetz, S., Van Boeckel, T.P., Castellan, D.M., Morzaria, S., Gilbert, M., 2018. Geographical and historical patterns in the emergences of novel highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5 and H7 viruses in poultry. Front. Vet. Sci. 5. https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00084

Doyle, T.M., 1927. A hitherto unrecognized disease of fowls due to a filter-passing virus. J. Com. Pathol. Ther. 40, 144–169.

Ducousso, J., Duval, R.E., Faou, A.L., 2018. La grippe aviaire : retour sur l'épizootie française. Revue Méd. Vét. 14. https://www.revmedvet.com/2018/RMV169_38_51.pdf (consulté le 27/01/21)

EFSA, 2007. Opinion of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) on a request from the Commission related with the vaccination against avian influenza of H5 and H7 subtypes as a preventive measure carried out in Member States in birds kept in zoos under Community approved programmes. EFSA Journal 5, 450. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2007.450

Egbendewe-Mondzozo, A., Elbakidze, L., Mccarl, B.A., Ward, M.P., Carey, J.B., 2013. Partial equilibrium analysis of vaccination as an avian influenza control tool in the U.S. poultry sector. Agricultural Economics (United Kingdom) 44, 111–123. https://doi.org/10.1111/j.1574-0862.2012.00634.x

Elbers, A.R.W., Gonzales, J.L., 2020. Quantification of visits of wild fauna to a commercial free-range layer farm in the Netherlands located in an avian influenza hot-spot area assessed by video-camera monitoring. Transboundary and Emerging Diseases 67, 661–677. https://doi.org/10.1111/tbed.13382

Eur-lex, 2006. Council directive 2005/94/ECof 20 December 2005on Community measures for the control of avian influenza and repealing Directive 92/40/EEC, Official Journal of the European Union. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32005L0094 (consulté le 27/01/21)

European Commission, 2004. 2004/159/EC: Commission Decision of 16 February 2004 amending for the second time Decision 2002/975/EC on introducing vaccinations to supplement the measures to control infections with low pathogenic avian influenza in Italy and on specific movement control measures Official Journal of the European Union. http://data.europa.eu/eli/dec/2004/159(1)/oj/eng (consulté le 37/01/21)

FAO, 2020. EMPRES-i - Global Animal Disease Information System http://empres-i.fao.org/eipws3g/ (consulté le 17/08/20).

FAO, 2019a. H5N8 HPAI Global situation update. FAO, Rome, Italy. http://www.fao.org/WAICENT/faoINFO/AGRICULT/againfo/programmes/en/empres/H5N8/situation_update.html (consulté le 06/01/21)

FAO, 2019b. H7N9 situation update http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/h7n9/situation_update.html (consulté le 18/08/20).

FAO, OIE, WHO Regional office for the western Pacific, 2006. FAO/OIE/WHO Consultation on avian influenza and human health: risk reduction measures in producing, marketing and living with animals in Asia (No. RS/2005/GE/28(MAA)). World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Kuala Lumpur, Malaysia. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208368/RS_2005_GE_28_MAA_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (consulté le 05/01/21)

Flint, P.L., Pearce, J.M., Franson, J.C., Derksen, D.V., 2015. Wild bird surveillance for highly pathogenic avian influenza H5 in North America. Virology Journal 12. https://doi.org/10.1186/s12985-015-0377-2

Fournié, G., Guitian, J., Desvaux, S., Cuong, V.C., Dung, D.H., Pfeiffer, D.U., Mangtani, P., Ghani, A.C., 2013. Interventions for avian influenza A (H5N1) risk management in live bird market networks. PNAS 110, 9177–9182. https://doi.org/10.1073/pnas.1220815110

Freidl, G.S., Meijer, A., Bruin, E. de, Nardi, M. de, Munoz, O., Capua, I., Breed, A.C., Harris, K., Hill, A., Kosmider, R., Banks, J., Dobschuetz, S. von, Stark, K., Wieland, B., Stevens, K., Werf, S. van der, Enouf, V., Meulen, K. van der, Reeth, K.V., Dauphin, G., Koopmans, M., Consortium, F., 2014. Influenza at the animal–human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). Eurosurveillance 19, 20793. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.18.20793

Gaidet, N., Caron, A., 2016. Rôle des oiseaux sauvages dans la transmission et la dispersion des virus de l'influenza aviaire : apport de l'éco-épidémiologie dans les écosystèmes afro-tropicaux. Cahiers Agricultures. https://doi.org/10.1051/cagri/2016037

Gelaude, P., Schlepers, M., Verlinden, M., Laanen, M., Dewulf, J., 2014. Biocheck.UGent: A quantitative tool to measure biosecurity at broiler farms and the relationship with technical performances and antimicrobial use. Poultry Science 93, 2740–2751. https://doi.org/10.3382/ps.2014-04002

Globig, A., Staubach, C., Sauter-Louis, C., Dietze, K., Homeier-Bachmann, T., Probst, C., Gethmann, J., Depner, K.R., Grund, C., Harder, T.C., Starick, E., Pohlmann, A., Höper, D., Beer, M., Mettenleiter, T.C., Conraths, F.J., 2018. Highly pathogenic Avian influenza H5N8 clade 2.3.4.4b in Germany in 2016/2017. Frontiers in Veterinary Science 4. https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00240

Gonzales, J.L., Roberts, H., Smietanka, K., Baldinelli, F., Ortiz-Pelaez, A., Verdonck, F., European Food Safety Authority (EFSA), 2018. Assessment of low pathogenic avian influenza virus transmission via raw poultry meat and raw table eggs. EFSA Journal 16. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5431

Guinat, C., Artois, J., Bronner, A., Guerin, J.L., Gilbert, M., Paul, M.C., 2019a. Duck production systems and highly pathogenic avian influenza H5N8 in France,. Sci Rep 9, 6177. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42607-x

Guinat, C., Comin, A., Kratzer, G., Durand, B., Delesalle, L., Delpont, M., Guérin, J.-L., Paul, M.C., 2020. Biosecurity risk factors for highly pathogenic avian influenza (H5N8) virus infection in duck farms, France. Transboundary and Emerging Diseases. https://doi.org/10.1111/tbed.13672

Guinat, C., Nicolas, G., Vergne, T., Bronner, A., Durand, B., Courcoul, A., Gilbert, M., Guerin, J.-L., Paul, M.C., 2018. Spatio-temporal patterns of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N8 spread, France, 2016 to 2017. Euro Surveill 23, 1700791. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.26.1700791

Guinat, C., Rouchy, N., Camy, F., Guérin, J.L., Paul, M.C., 2019b. Exploring the wind-borne spread of highly pathogenic avian influenza H5N8 during the 2016-2017 epizootic in France. Avian Diseases 63, 235–237. https://doi.org/10.1637/11881-042718-ResNote.1

Guyonnet, V., Peters, A.R., 2020. Are current avian influenza vaccines a solution for smallholder poultry farmers? Gates Open Research 4, 122. https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13171.1

Ha, Y., Stevens, D.J., Skehel, J.J., Wiley, D.C., 2001. X-ray structures of H5 avian and H9 swine influenza virus hemagglutinins bound to avian and human receptor analogs. Proc Natl Acad Sci USA 98, 11181–11186. https://doi.org/10.1073/pnas.201401198

Hénaux, V., Samuel, M.D., 2011. Avian influenza shedding patterns in waterfowl: Implications for surveillance, environmentaltransmission, and disease spread. Journal of Wildlife Diseases 47, 566–578. https://doi.org/10.7589/0090-3558-47.3.566

Hoffmann, I., 2007. Vaccination: a means for preserving poultry genetic resources? Developments in biologicals 130, 111–119.

Hood, G., Roche, X., Brioudes, A., Dobschuetz, S. von, Fasina, F.O., Kalpravidh, W., Makonnen, Y., Lubroth, J., Sims, L., 2020. A literature review of the use of environmental sampling in the surveillance of avian influenza viruses. Transboundary and Emerging Diseases n/a. https://doi.org/10.1111/tbed.13633

Huang, Z., Loch, A., Findlay, C., Wang, J., 2017. HPAI impacts on Chinese chicken meat supply and demand. World's Poultry Science Journal 73, 543–558. https://doi.org/10.1017/S0043933917000447

Humphreys, J.M., Ramey, A.M., Douglas, D.C., Mullinax, J.M., Soos, C., Link, P., Walther, P., Prosser, D.J., 2020. Waterfowl occurrence and residence time as indicators of H5 and H7 avian influenza in North American Poultry. Scientific Reports 10. https://doi.org/10.1038/s41598-020-59077-1

Ip, H.S., Flint, P.L., Franson, J.C., Dusek, R.J., Derksen, D.V., Gill, R.E., Ely, C.R., Pearce, J.M., Lanctot, R.B., Matsuoka, S.M., Irons, D.B., Fischer, J.B., Oates, R.M., Petersen, M.R., Fondell, T.F., Rocque, D.A., Pedersen, J.C., Rothe, T.C., 2008. Prevalence of Influenza A viruses in wild migratory birds in Alaska: Patterns of variation in detection at a crossroads of intercontinental flyways. Virology Journal 5, 71. https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-71

Jiang, W., Hou, G., Li, J., Peng, C., Wang, S., Liu, S., Zhuang, Q., Chen, J., Liu, H., 2019. Prevalence of H7N9 subtype avian influenza viruses in poultry in China, 2013–2018. Transboundary and Emerging Diseases 66, 1758–1761. https://doi.org/10.1111/tbed.13183

Joseph, U., Su, Y.C.F., Vijaykrishna, D., Smith, G.J.D., 2017. The ecology and adaptive evolution of influenza A interspecies transmission. Influenza and Other Respiratory Viruses 11, 74–84. https://doi.org/10.1111/irv.12412

Kaleta, E., Rülke, C., 2008. The Beginning and Spread of Fowl Plague (H7 High Pathogenicity Avian Infl uenza) Across Europe and Asia (1878–1955), in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 145–190.

Kandeil, A., Sabir, J.S.M., Abdelaal, A., Mattar, E.H., El-Taweel, A.N., Sabir, M.J., Khalil, A.A., Webby, R., Kayali, G., Ali, M.A., 2018. Efficacy of commercial vaccines against newly emerging avian influenza H5N8 virus in Egypt. Sci Rep 8, 1–6. https://doi.org/10.1038/s41598-018-28057-x

Kang, H.-M., Lee, E.-K., Song, B.-M., Heo, G.-B., Jung, J., Jang, I., Bae, Y.-C., Jung, S.C., Lee, Y.-J., 2017. Experimental infection of mandarin duck with highly pathogenic avian influenza A (H5N8 and H5N1) viruses. Veterinary Microbiology 198, 59–63. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.12.005

Kapczynski, D.R., Swayne, D.E., 2009. Influenza Vaccines for Avian Species, in: Compans, R.W., Orenstein, W.A. (Eds.), Vaccines for Pandemic Influenza, Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 133–152. https://doi.org/10.1007/978-3-540-92165-3_6

Khan, Amjad, Mushtaq, M.H., Ahmad, M.U.D., Nazir, J., Farooqi, S.H., Khan, Asghar, 2017. Molecular Epidemiology of a novel re-assorted epidemic strain of equine influenza virus in Pakistan in 2015–16. Virus Research 240, 56–63. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2017.07.022

Khomenko, S., Abolnik, C., Roberts, L., Waller, L., Shaw, K., Dhingra, M., Pittiglio, C., Mugyeom, M., Roche, X., Fredrick, K., Kamata, A., Okuthe, S., Kone, P., Wiersma, L., Von Dobschuetz, S., Soumare, B., Makonnen, Y., Morzaria, S., Lubroth, J., 2018. 2016-2018 Spread of H5N8 highly pathogenic avian influenza (HPAI) in sub-Saharan Africa: epidemiological and ecological observations (No. 12). Food and Agricultural Organization of the United Nations. http://www.fao.org/documents/card/fr/c/CA1209EN/ (consulté le 27/01/21)

King, A.M.Q., Adams, M.J., Cartens, E.B., Lefkowitz, E.J., 2012. Family Orthomyxoviridae, in: Virus Taxonomy – Classification and Nomenclature of Viruses, Ninth Report of the International

Committee on Taxonomy of Viruses. pp. 749–761. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384684-6.00061-6

Kraneveld, F.C., 1926. A poultry disease in the Dutch East Indies. Ned. Indisch. Bl. Diergeneeskd. 38, 448–450.

Lalaurette, C., Hercule, J., 2019. Impact économique des épidémies d'influenza aviaire sur la filière palmipède à foie gras. Revue TeMA 10. https://www.itavi.asso.fr/content/impact-economique-des-epidemies-dinfluenza-aviaire-sur-la-filiere-palmipede-foie-gras (consulté le 21/11/2019)

Lee, D.-H., Bertran, K., Kwon, J.-H., Swayne, D.E., 2017. Evolution, global spread, and pathogenicity of highly pathogenic avian influenza H5Nx clade 2.3.4.4. Journal of Veterinary Science 18, 269–280. https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.S1.269

Lee, D.-H., Kwon, J.-H., Noh, J.-Y., Park, J.-K., Yuk, S.-S., Erdene-Ochir, T.-O., Lee, J.-B., Park, S.-Y., Choi, I.-S., Lee, S.-W., Song, C.-S., 2016. Pathogenicity of the Korean H5N8 highly pathogenic avian influenza virus in commercial domestic poultry species. Avian Pathology 45, 208–211. https://doi.org/10.1080/03079457.2016.1142502

Lee, D.-H., Torchetti, M.K., Hicks, J.T., Killian, M.L., Bahl, J., Pantin-Jackwood, M., Swayne, D.E., 2018. Transmission Dynamics of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus A(H5Nx) Clade 2.3.4.4, North America, 2014–2015. Emerging Infectious Diseases journal 24, 1840–1848. https://doi.org/10.3201/eid2410.171891

Lee, D.-H., Torchetti, M.K., Winker, K., Ip, H.S., Song, C.-S., Swayne, D.E., 2015. Intercontinental Spread of Asian-Origin H5N8 to North America through Beringia by Migratory Birds. Journal of Virology 89, 6521–6524. https://doi.org/10.1128/JVI.00728-15

Leigh Perkins, L.E., Swayne, D.E., 2002. Pathogenicity of a Hong Kong-origin H5N1 highly pathogenic avian influenza virus for emus, geese, ducks, and pigeons. Avian Diseases 46, 53–63. https://doi.org/10.1637/0005-2086(2002)046[0053:POAHKO]2.0.CO;2

Leyson, C., Youk, S., Smith, D., Dimitrov, K., Lee, D.-H., Larsen, L.E., Swayne, D.E., Pantin-Jackwood, M.J., 2019. Pathogenicity and genomic changes of a 2016 European H5N8 highly pathogenic avian influenza virus (clade 2.3.4.4) in experimentally infected mallards and chickens. Virology 537, 172–185. https://doi.org/10.1016/j.virol.2019.08.020

Li, L., Bowman, A.S., DeLiberto, T.J., Killian, M.L., Krauss, S., Nolting, J.M., Torchetti, M.K., Ramey, A.M., Reeves, A.B., Stallknecht, D.E., Webby, R.J., Wan, X.-F., 2018. Genetic Evidence Supports Sporadic and Independent Introductions of Subtype H5 Low-Pathogenic Avian Influenza A Viruses from Wild Birds to Domestic Poultry in North America. Journal of Virology 92, e00913-18. https://doi.org/10.1128/JVI.00913-18

Liu, J., Xiao, H., Lei, F., Zhu, Q., Qin, K., Zhang, X. -w, Zhang, X. -l, Zhao, D., Wang, G., Feng, Y., Ma, J., Liu, W., Wang, J., Gao, G.F., 2005. Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Infection in Migratory Birds. Science 309, 1206–1206. https://doi.org/10.1126/science.1115273

Liu, K., Gao, R., Wang, X., Han, W., Ji, Z., Zheng, H., Gu, M., Hu, J., Liu, X., Hu, S., Chen, S., Gao, S., Peng, D., Jiao, X.-A., Liu, X., 2020. Pathogenicity and transmissibility of clade 2.3.4.4 highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N6 in pigeons. Veterinary Microbiology 247. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108776

Liu, S., Zhuang, Q., Wang, S., Jiang, W., Jin, J., Peng, C., Hou, G., Li, J., Yu, J., Yu, X., Liu, H., Sun, S., Yuan, L., Chen, J., 2020. Control of avian influenza in China: Strategies and lessons. Transboundary and Emerging Diseases 67, 1463–1471. https://doi.org/10.1111/tbed.13515

Long, J.S., Mistry, B., Haslam, S.M., Barclay, W.S., 2019. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. Nat Rev Microbiol 17, 67–81. https://doi.org/10.1038/s41579-018-0115-z

Longworth, N., Mourits, M.C.M., Saatkamp, H.W., 2014. Economic Analysis of HPAI Control in the Netherlands II: Comparison of Control Strategies. Transboundary and Emerging Diseases 61, 217–232. https://doi.org/10.1111/tbed.12034

Lycett, S.J., Duchatel, F., Digard, P., 2019. A brief history of bird flu. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 374, 20180257. https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0257

Martin, V., Sims, L., Lubroth, J., Pfeiffer, D., Slingenbergh, J., Domenech, J., 2006. Epidemiology and ecology of highly pathogenic avian influenza with particular emphasis on South East Asia. Developments in Biologicals 124, 23–36.

McDevitt, J.J., Rudnick, S.N., Radonovich, L.J., 2012. Aerosol Susceptibility of Influenza Virus to UV-C Light. Appl Environ Microbiol 78, 1666–1669. https://doi.org/10.1128/AEM.06960-11

McLeod, A., 2009. The economics of avian influenza, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 537–560.

McLeod, A., Morgan, N., Prakash, A., Hinrichs, J., 2008. Economic and social impacts of avian influenza. Food and Agricultural Organization of the United Nations, Rome, Italy. http://www.fao.org/avianflu/documents/Economic-and-social-impacts-of-avian-influenza-Geneva.pdf (consulté le 27/01/21)

McLeod, A., Rushton, J., Riviere-Cinnamond, A., Brandenburg, B., Hinrichs, J., Loth, L., 2007. Economic Issues in Vaccination against Highly Pathogenic Avian Influenza in Developing Countries. Developments in biologicals 130, 67-72.

Meroz, M., Samberg, Y., 1995. Disinfecting poultry production premises. Revue Scientifique et Technique de l'OIE 14, 273–291. https://doi.org/10.20506/rst.14.2.839

Napp, S., Majó, N., Sánchez-Gónzalez, R., Vergara-Alert, J., 2018. Emergence and spread of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) in Europe in 2016-2017. Transboundary and Emerging Diseases 65, 1217–1226. https://doi.org/10.1111/tbed.12861

Nazir, J., Haumacher, R., Ike, A.C., Marschang, R.E., 2011. Persistence of avian influenza viruses in lake sediment, duck feces, and duck meat. Applied and Environmental Microbiology 77, 4981–4985. https://doi.org/10.1128/AEM.00415-11

OCDE, 2020. Perspectives économiques de l'OCDE, juin 2020. OCDE. URL http://www.oecd.org/perspectives-economiques/juin-2020/ (consulté le 04/08/20).

Offlu, 2020. Influenza A cleavage sites. OIE/FAO. http://www.offlu.net/fileadmin/home/en/resource-centre/pdf/Influenza_A_Cleavage_Sites.pdf (consulté le 29/12/20)

OIE, 2019. HPAI Situation – Monthly update - December 2019. OIE. https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/OIE_AI_situation_report/Report_Current_situation_HPAI_DEC2019_02.pdf (consulté le 30/12/20)

OIE, 2018. Infection with avian influenza viruses, Chapter 10.4, in: Terrestrial Animal Health Code 2018. OIE, Paris. http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahc/current/chapitre_avian_influenza_viruses.pdf (consulté le 27/01/21)

OIE, 2015. Chapter 3.3.4 Avian influenza (infection with avian influenza viruses), in: Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. OIE, Paris, France. https://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/3.03.04_AI.pdf (consulté le 29/12/20)

OIE, 2007. Avian influenza vaccination. OIE, Paris, France. https://www.oie.int/doc/ged/D4410.PDF (consulté le 05/01/21)

Olsen, B., Munster, V.J., Wallensten, A., Waldenström, J., Osterhaus, A.D.M.E., Fouchier, R.A.M., 2006. Global Patterns of Influenza A Virus in Wild Birds. Science 312, 384–388. https://doi.org/10.1126/science.1122438

Parvin, R., Nooruzzaman, M., Kabiraj, C.K., Begum, J.A., Chowdhury, E.H., Islam, M.R., Harder, T., 2020. Controlling Avian Influenza Virus in Bangladesh: Challenges and Recommendations. Viruses 12, 751. https://doi.org/10.3390/v12070751

Patyk, K.A., Helm, J., Martin, M.K., Forde-Folle, K.N., Olea-Popelka, F.J., Hokanson, J.E., Fingerlin, T., Reeves, A., 2013. An epidemiologic simulation model of the spread and control of highly pathogenic avian influenza (H5N1) among commercial and backyard poultry flocks in South Carolina, United States. Preventive Veterinary Medicine 110, 510–524. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.01.003

Perdue, M.L., 2008. Molecular Determinants of Pathogenicity for Avian Influenza Viruses, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 23–41. https://doi.org/10.1002/9780813818634.ch2

Pereira, H.G., Tůmová, B., Law, V.G., 1965. Avian influenza A viruses. Bull World Health Organ 32, 855–860.

Perroncito, E., 1878. Epizoozia tifoide nei gallinacei. Annali Accad. Agri. Torino. 87–126.

Peyre, M., Choisy, M., Sobhy, H., Kilany, W.H., Gély, M., Tripodi, A., Dauphin, G., Saad, M., Roger, F., Lubroth, J., Jobre, Y., 2016. Added Value of Avian Influenza (H5) Day-Old Chick Vaccination for Disease Control in Egypt. Avian Dis. 60, 245–252. https://doi.org/10.1637/11131-050715-ResNote

Peyre, M., Fusheng, G., Desvaux, S., Roger, F., 2009. Avian influenza vaccines: a practical review in relation to their application in the field with a focus on the Asian experience. Epidemiology and Infection 137, 1–21. https://doi.org/10.1017/S0950268808001039

Pfeiffer, D.U., Minh, P.Q., Martin, V., Epprecht, M., Otte, M.J., 2007. An analysis of the spatial and temporal patterns of highly pathogenic avian influenza occurrence in Vietnam using national surveillance data. Veterinary Journal 174, 302–309. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.05.010

Plateforme ESA, 2017. Situation épidémiologique des virus IAHP issus du clade 2.3.4.4. en Europe depuis octobre2016: point de situation au 29/05/2017. https://www.plateforme-esa.fr/article/situation-epidemiologique-des-virus-iahp-issus-du-clade-2344-en-europe-depuis-octobre-2016-2 (consulté le 27/01/21)

Ramos, S., MacLachlan, M., Melton, A., 2017. Impacts of the 2014-2015 Highly Pathogenic Avian Influenza Outbreak on the U.S. Poultry Sector. USDA.

Rappole, J.H., 2013. The Avian Migrant: The Biology of Bird Migration. Columbia University Press. https://doi.org/10.7312/rapp14678

Rushton, J., Ngongi, S., 1998. Poultry, women and development: old ideas, new applications and the need for more research FAO. http://www.fao.org/ag/AGA/AGAP/FRG/FEEDback/War/W9980T/w9980e07.htm (consulté le 31/08/20).

Rushton, J., Viscarra, R., Bleich, E.G., McLeod, A., 2005. Impact of avian influenza outbreaks in the poultry sectors of five South East Asian countries (Cambodia, Indonesia, Lao PDR, Thailand, Viet Nam) outbreak costs, responses and potential long term control. World's Poultry Science Journal 61, 491–514. https://doi.org/10.1079/WPS200570

Saito, T., Watanabe, C., Takemae, N., Chaisingh, A., Uchida, Y., Buranathai, C., Suzuki, H., Okamatsu, M., Imada, T., Parchariyanon, S., Traiwanatam, N., Yamaguchi, S., 2009. Pathogenicity of highly pathogenic avian influenza viruses of H5N1 subtype isolated in Thailand for different poultry species. Veterinary Microbiology 133, 65–74. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.06.020

Schäfer, W., 1955. Vergleichende sero-immunologische Untersuchungen über die Viren der Influenza und klassischen Geflügelpest. Zeitschrift für Naturforschung B 10, 81–91. https://doi.org/10.1515/znb-1955-0205

Sharshov, K.A., Yurlov, A.K., Li, X., Wang, W., Li, L., Bi, Y., Liu, W., Saito, T., Ogawa, H., Shestopalov, A.M., 2017. Avian influenza virus ecology in wild birds of Western Siberia. Avian Research 8, 12. https://doi.org/10.1186/s40657-017-0070-9

Shortridge, K.F., Zhou, N.N., Guan, Y., Gao, P., Ito, T., Kawaoka, Y., Kodihalli, S., Krauss, S., Markwell, D., Murti, K.G., Norwood, M., Senne, D., Sims, L., Takada, A., Webster, R.G., 1998. Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. Virology 252, 331–342. https://doi.org/10.1006/viro.1998.9488

Sims, L., Harder, T., Brown, I., Gaidet, N., Belot, G., von Dobshuetz, S., Kamata, A., Kivaria, F., Palamara, E., Bruni, M., Dauphin, G., Raizman, E., Lubroth, J., 2017. Highly pathogenic H5 avian influenza in 2016 and 2017 – observations and future perspectives 16. http://www.fao.org/3/a-i8068e.pdf (consulté le 27/01/21)

Sims, L.D., Domenech, J., Benigno, C., Kahn, S., Kamata, A., Lubroth, J., Martin, V., Roeder, P., 2005. Origin and evolution of highly pathogenic H5N1 avian influenza in Asia. Veterinary Record 157, 159–164. https://doi.org/10.1136/vr.157.6.159

Sims, L.D., Ellis, T.M., Liu, K.K., Dyrting, K., Wong, H., Peiris, M., Guan, Y., Shortridge, K.F., 2003. Avian Influenza in Hong Kong 1997–2002. Avian Diseases 47, 832–838. https://doi.org/10.1637/0005-2086-47.s3.832

Singh, M., Toribio, J.-A., Scott, A.B., Groves, P., Barnes, B., Glass, K., Moloney, B., Black, A., Hernandez-Jover, M., 2018. Assessing the probability of introduction and spread of avian influenza (AI) virus in commercial Australian poultry operations using an expert opinion elicitation. PLoS ONE 13, e0193730. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193730

Slusher, M.J., Wilcox, B.R., Lutrell, M.P., Poulson, R.L., Brown, J.D., Yabsley, M.J., Stallknecht, D.E., 2014. Are passerine birds reservoirs for influenza a viruses? Journal of Wildlife Diseases 50, 792–809. https://doi.org/10.7589/2014-02-043

Songserm, T., Jam-on, R., Sae-Heng, N., Meemak, N., Hulse-Post, D.J., Sturm-Ramirez, K.M., Webster, R.G., 2006. Domestic Ducks and H5N1 Influenza Epidemic, Thailand. Emerg Infect Dis 12, 575–581. https://doi.org/10.3201/eid1204.051614

Spackman, E., Stallknecht, D.E., Slemons, R.D., Winker, K., Suarez, D.L., Scott, M., Swayne, D.E., 2005. Phylogenetic analyses of type A influenza genes in natural reservoir species in North America reveals genetic variation. Virus Research 114, 89–100. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.05.013

Stallknecht, D.E., Brown, J.D., 2008. Ecology of avian influenza in wild birds, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 43–58.

Stallknecht, D.E., Shane, S.M., 1988. Host range of avian influenza virus in free-living birds. Veterinary Research Communications 12, 125–141. https://doi.org/10.1007/BF00362792

Su, S., Gu, M., Liu, D., Cui, J., Gao, G.F., Zhou, J., Liu, X., 2017. Epidemiology, Evolution, and Pathogenesis of H7N9 Influenza Viruses in Five Epidemic Waves since 2013 in China. Trends in Microbiology 25, 713–728. https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.06.008

Suarez, D.L., 2016. Influenza A virus, in: Animal Influenza. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 1–30. https://doi.org/10.1002/9781118924341.ch1

Suarez, D.L., 2008. Influenza A virus, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 3–22.

Sud Ouest, 2017. Le foie gras peut de nouveau être exporté au Japon. Sud Ouest. https://www.sudouest.fr/2017/10/27/le-foie-gras-peut-de-nouveau-etre-exporte-au-japon-3898999-708.php (consulté le 27/01/21)

Swayne, D.E., 2008a. Epidemiology of Avian Influenza in Agricultural and Other Man-Made Systems, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 59–86.

Swayne, D.E., 2008b. Avian Influenza. John Wiley & Sons.

Swayne, D.E., 2008c. High Pathogenicity Avian Influenza in the Americas, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 191–216.

Swayne, D.E., 2000. Understanding the Ecology and Epidemiology of Avian Influenza Viruses: Implications for Zoonotic Potential. Emerging Diseases of Animals 101–130. https://doi.org/10.1128/9781555818050.ch6

Swayne, D.E., Kapczynski, D.R., 2008. Vaccines, vaccination, and immunology for avian influenza viruses in poultry, in: Avian Influenza. pp. 407–451.

Terregino, C., 2009. Necropsy Techniques and Collection of Samples, in: Avian Influenza and Newcastle Disease: A Field and Laboratory Manual. Springer Science & Business Media, pp. 35–43.

Terregino, C., Capua, I., 2009. Conventional Diagnosis of Avian Influenza, in: Avian Influenza and Newcastle Disease: A Field and Laboratory Manual. Springer Science & Business Media, pp. 73–85.

The Global Consortium for H5N8 and Related Influenza Viruses, 2016. Role for migratory wild birds in the global spread of avian influenza H5N8. Science 354, 213–217. https://doi.org/10.1126/science.aaf8852

Tran, C.C., Yanagida, J.F., Saksena, S., Fox, J., 2016. An alternative vaccination approach for the prevention of highly pathogenic avian influenza subtype H5N1 in The Red River Delta, Vietnam - A geospatial-based cost-effectiveness analysis. Veterinary Sciences 3. https://doi.org/10.3390/vetsci3010006

Uchida, Y., Takemae, N., Tanikawa, T., Kanehira, K., Saito, T., 2016. Transmission of an H5N8-Subtype Highly Pathogenic Avian Influenza Virus from Infected Hens to Laid Eggs. avdi 60, 450–453. https://doi.org/10.1637/11312-110315-Reg

Urig, H.E., Nolting, J.M., Mathys, D.A., Mathys, B.A., Bowman, A.S., 2017. Influenza A Virus Surveillance in Underrepresented Avian Species in Ohio, USA, in 2015. jwdi 53, 402–404. https://doi.org/10.7589/2016-05-106

USDA, 2016. Final Report for the 2014–2015 Outbreak of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) in the United States. https://www.aphis.usda.gov/animal_health/emergency_management/downloads/hpai/2015-hpai-final-report.pdf (consulté le 19/06/19)

Valley-Omar, Z., Cloete, A., Pieterse, R., Walaza, S., Salie-Bassier, Y., Smith, M., Govender, N., Seleka, M., Hellferscee, O., Mtshali, P.S., Allam, M., Ismail, A., Anthony, T., Seutloali, M., McCarthy, K., van Helden, L., Cohen, C., Treurnicht, F.K., 2020. Human surveillance and phylogeny of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) during an outbreak in poultry in South Africa, 2017. Influenza and other Respiratory Viruses 14, 266–273. https://doi.org/10.1111/irv.12724

van den Brand, J.M.A., Verhagen, J.H., Kroeze, E.J.B.V., Bildt, M.W.G. van de, Bodewes, R., Herfst, S., Richard, M., Lexmond, P., Bestebroer, T.M., Fouchier, R.A.M., Kuiken, T., 2018. Wild ducks excrete highly pathogenic avian influenza virus H5N8 (2014–2015) without clinical or pathological evidence of disease. Emerging Microbes & Infections 7, 1–10. https://doi.org/10.1038/s41426-018-0070-9

van Dijk, J.G.B., Hoye, B.J., Verhagen, J.H., Nolet, B.A., Fouchier, R.A.M., Klaassen, M., 2014. Juveniles and migrants as drivers for seasonal epizootics of avian influenza virus. Journal of Animal Ecology 83, 266–275. https://doi.org/10.1111/1365-2656.12131

van Kerkhove, M.D., Mumford, E., Mounts, A.W., Bresee, J., Ly, S., Bridges, C.B., Otte, J., 2011. Highly Pathogenic Avian Influenza (H5N1): Pathways of Exposure at the Animal-Human Interface, a Systematic Review. PLOS ONE 6, e14582. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014582

Velkers, F.C., Blokhuis, S.J., Veldhuis Kroeze, E.J.B., Burt, S.A., 2017. The role of rodents in avian influenza outbreaks in poultry farms: A review. Veterinary Quarterly 37, 182–194. https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1325537

Verhagen, J.H., van der Jeugd, H.P., Nolet, B.A., Slaterus, R., Kharitonov, S.P., de Vries, P.P., Vuong, O., Majoor, F., Kuiken, T., Fouchier, R.A., 2015. Wild bird surveillance around outbreaks of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) virus in the Netherlands, 2014, within the context of global flyways. Eurosurveillance 20, 21–32. https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.12.21069

Villanueva-Cabezas, J.P., Campbell, P.T., McCaw, J.M., Durr, P.A., McVernon, J., 2017. Turnover of Village Chickens Undermines Vaccine Coverage to Control HPAI H5N1. Zoonoses and Public Health 64, 53–62. https://doi.org/10.1111/zph.12282

Vittoz, R., 1964. Report of the Director on the Scientific and Technical Activities of the Office International des Epizooties from May 1963 to May 1964. OIE, Paris, France.

Wan, X.F., 2012. Lessons from Emergence of A/Goose/Guangdong/1996-Like H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses and Recent Influenza Surveillance Efforts in Southern China. Zoonoses Public Health 59, 32–42. https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2012.01497.x

Wanaratana, S., Tantilertcharoen, R., Sasipreeyajan, J., Pakpinyo, S., 2010. The inactivation of avian influenza virus subtype H5N1 isolated from chickens in Thailand by chemical and physical treatments. Veterinary Microbiology 140, 43–48. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.07.008

Webster, R.G., Bean, W.J., Gorman, O.T., Chambers, T.M., Kawaoka, Y., 1992. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiology and Molecular Biology Reviews 56, 152–179.

WHO, 2020. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO. WHO. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/ (consulté le 18/08/20).

WHO, 1980. Influenza nomenclature. Weekly Epidemiological Record 55, 294–295. https://apps.who.int/iris/handle/10665/223221 (consulté le 29/12/20)

Yamaji, R., Saad, M.D., Davis, C.T., Swayne, D.E., Wang, D., Wong, F.Y.K., McCauley, J.W., Peiris, J.S.M., Webby, R.J., Fouchier, R.A.M., Kawaoka, Y., Zhang, W., 2020. Pandemic potential of highly pathogenic avian influenza clade 2.3.4.4 A(H5) viruses. Reviews in Medical Virology 30. https://doi.org/10.1002/rmv.2099

Yang, L., Zhu, W., Li, X., Bo, H., Zhang, Y., Zou, S., Gao, R., Dong, J., Zhao, X., Chen, W., Dong, L., Zou, X., Xing, Y., Wang, D., Shu, Y., 2017. Genesis and Dissemination of Highly Pathogenic H5N6 Avian Influenza Viruses. Journal of Virology 91. https://doi.org/10.1128/JVI.02199-16

Youk, S., Lee, D.-H., Ferreira, H.L., Afonso, C.L., Absalon, A.E., Swayne, D.E., Suarez, D.L., Pantin-Jackwood, M.J., 2019. Rapid evolution of Mexican H7N3 highly pathogenic avian influenza viruses in poultry. PLoS ONE 14. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222457

Yu, G., Wang, A., Tang, Y., Diao, Y., 2017. Vertical Transmission of H9N2 Avian Influenza Virus in Goose. Front. Microbiol. 8. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01559

Yu, H., Wu, J.T., Cowling, B.J., Liao, Q., Fang, V.J., Zhou, S., Wu, P., Zhou, H., Lau, E.H.Y., Guo, D., Ni, M.Y., Peng, Z., Feng, L., Jiang, H., Luo, H., Li, Q., Feng, Z., Wang, Y., Yang, W., Leung, G.M., 2014. Effect of closure of live poultry markets on poultry-to-person transmission of avian influenza A H7N9 virus: an ecological study. The Lancet 383, 541–548. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61904-2

Yuan, R., Cui, J., Zhang, S., Cao, L., Liu, X., Kang, Y., Song, Y., Gong, L., Jiao, P., Liao, M., 2014. Pathogenicity and transmission of H5N1 avian influenza viruses in different birds. Veterinary Microbiology 168, 50–59. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.10.013

Zhao, Y., Richardson, B., Takle, E., Chai, L., Schmitt, D., Xin, H., 2019. Airborne transmission may have played a role in the spread of 2015 highly pathogenic avian influenza outbreaks in the United States. Scientific Reports 9. https://doi.org/10.1038/s41598-019-47788-z

Zhou, X., Li, Y., Wang, Y., Edwards, J., Guo, F., Clements, A.C.A., Huang, B., Soares Magalhaes, R.J., 2015. The role of live poultry movement and live bird market biosecurity in the epidemiology of influenza A (H7N9): A cross-sectional observational study in four eastern China provinces. Journal of Infection 71, 470–479. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.06.012

Chapitre 2. Production avicole mondiale

2.1 Production et consommation de produits issus de volailles

2.1.1 La viande de volaille, la première viande consommée dans le monde

Depuis les années 60, la production mondiale de viande n'a cessé d'augmenter avec un tonnage multiplié par 5 et passé de 70 millions de tonnes à 346 millions de tonnes en 60 ans (Ritchie and Roser, 2017). Si tous les types de viande ont vu globalement leur production augmentée, l'augmentation la plus importante concerne la production de viande de volaille dont la production était de 9 millions de tonnes en 1961 et est à présent la viande avec le plus fort tonnage, devant la viande de porc et la viande de bœuf, avec 127 millions de tonnes produites en 2018. La consommation moyenne de viande de volaille à l'échelle mondiale a été estimée autour de 15kg par personne au cours de l'année 2013 (Ritchie and Roser, 2017).

Les pays produisant le plus de viande de volaille sont la Chine, les Etats-Unis, le Brésil, l'Indonésie, l'Inde et le Mexique (Figure 1) (Ritchie and Roser, 2017). Dans une moindre mesure, les pays européens, les pays d'Amérique du Sud, le Canada, l'Asie du Sud Est, la Turquie, l'Iran, le Pakistan, l'Egypte et l'Afrique du Sud et l'Australie ont produit en 2018 plus d'un million de tonnes de volailles.

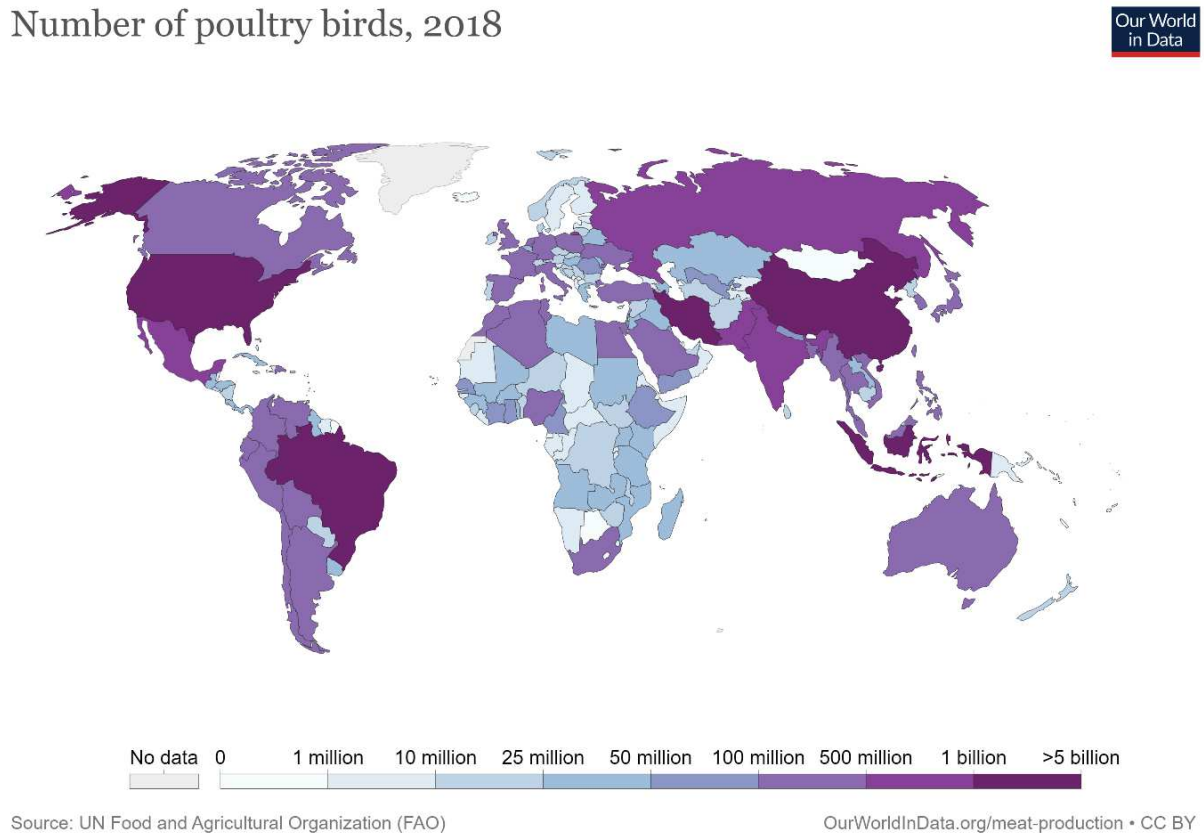


Figure 1 : Effectifs de volailles à travers le globe en 2018 (Ritchie and Roser, 2017)

2.1.2 Les œufs : une consommation et une production régionalisées

La consommation d'œufs est la plus importante dans les pays d'Amérique du Nord, la Russie, la Chine, l'Indonésie, les pays Européens et de façon plus modérée dans les pays d'Amérique du Sud (Ritchie and Roser, 2017). La production d'œufs est à peu près corrélée avec la consommation sauf pour le Brésil et l'Inde qui sont de gros producteurs mais de faible consommateurs (Figure 2) (Ritchie and Roser, 2017).

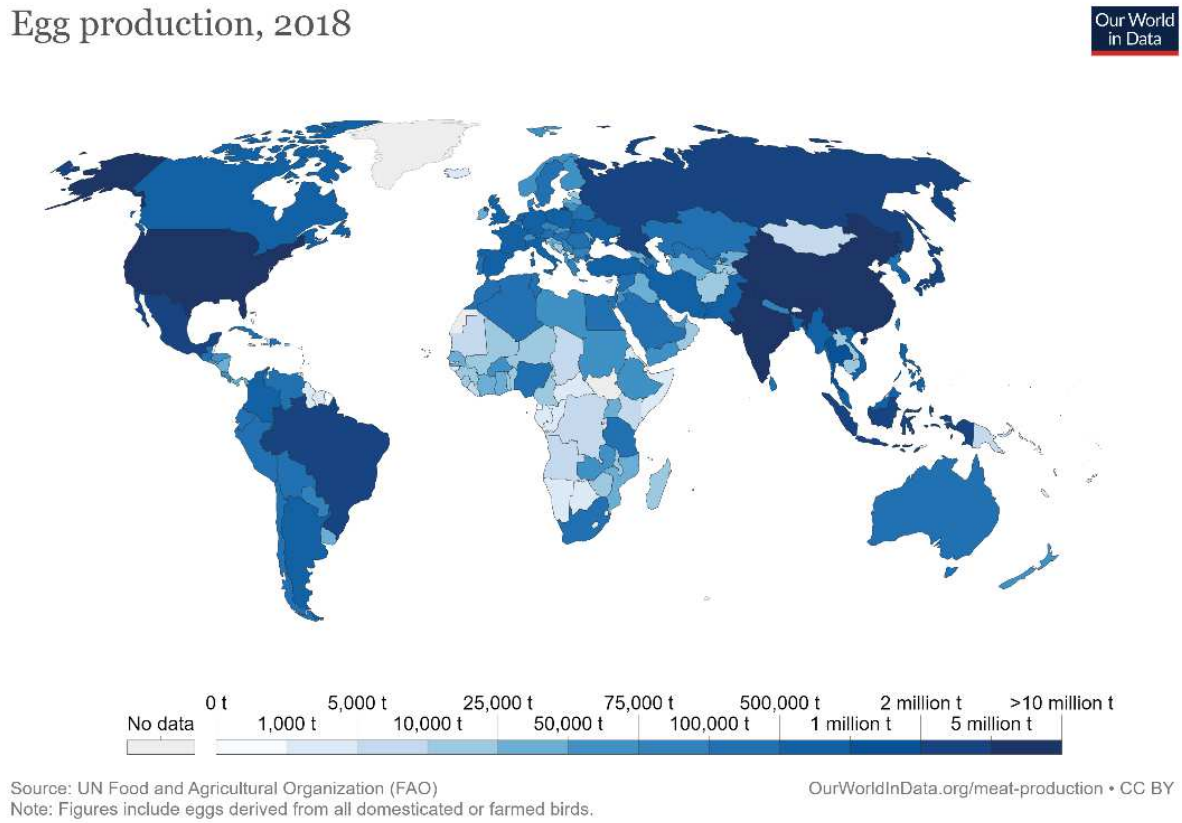


Figure 2 : Production d'œufs dans le monde en 2018 (Ritchie and Roser, 2017)

2.1.3 Les différentes espèces de volailles produites dans le monde

2.1.3.1 Le poulet, l'espèce de volaille la plus produite à travers le monde

Avec plus de 27 milliards de poulets produits au total en 2016, le poulet est l'espèce de volaille la plus produite (FAO, 2016). Tous les pays du monde en produisent, mais les leaders sont la Chine, l'Indonésie, l'Iran, les Etats-Unis et le Brésil (Figure 3).

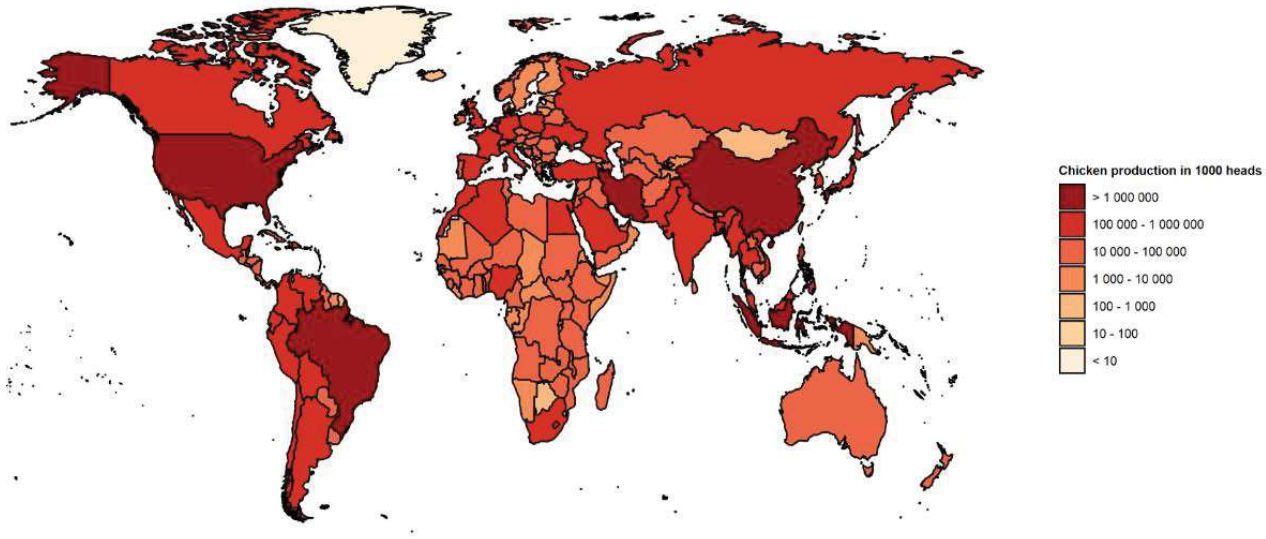


Figure 3 : Production mondiale de poulets en 2016 (données FAO)

2.1.3.2 L'importance de la production de canards

Le canard est la seconde espèce la plus produite avec plus de 2 milliards d'individus produits en 2016 (FAO, 2016). La production de canards concerne essentiellement l'Asie (Chine et Asie du Sud-Est) ainsi que quelques pays européens et américains (Figure 4).

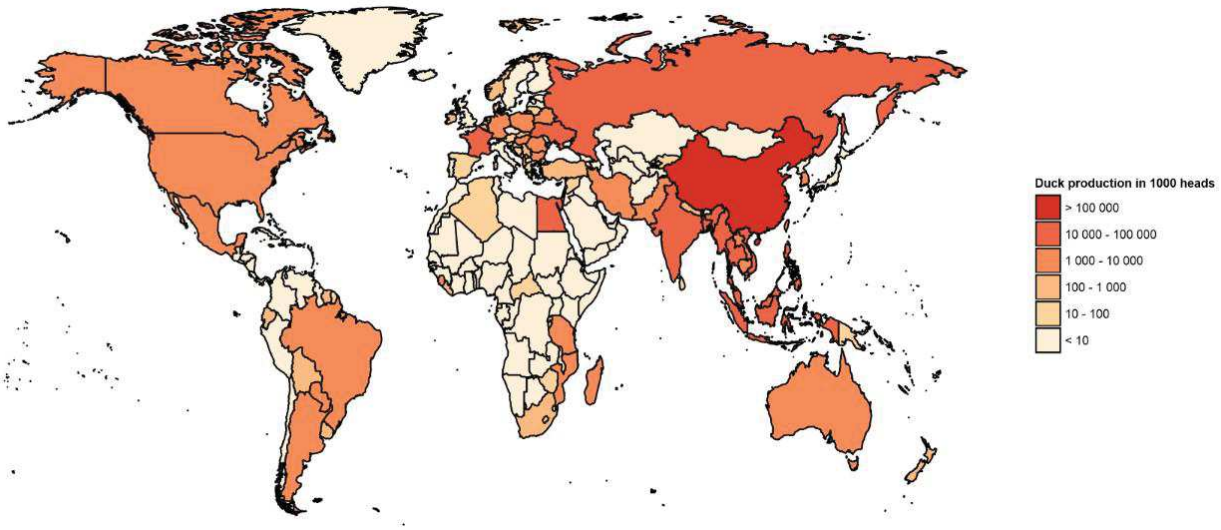


Figure 4 : Répartition de la production mondiale de canards en 2016 (données FAO)

2.1.3.3 Les autres espèces produites

Il existe une très grande variété d'espèces de volailles produites pour la consommation humaine. Après le poulet et le canard, les espèces les plus rencontrées à travers le monde

sont la dinde, les oies et les pintades (Figures 5 et 6). D'autres espèces sont produites plus localement comme le pigeon, la caille ou l'autruche et les volailles de gibier comme le faisan et la perdrix.

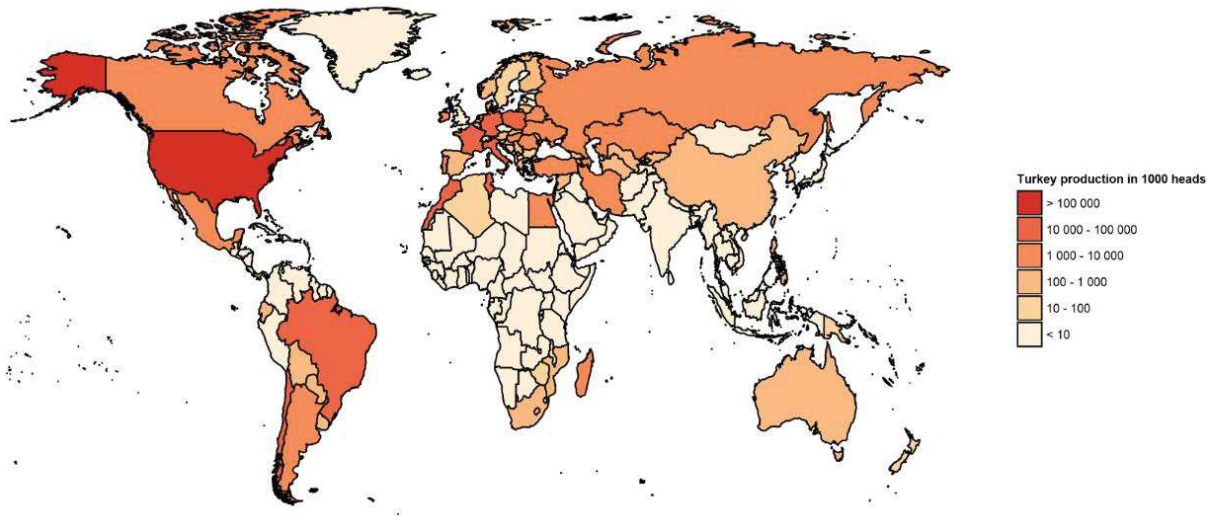


Figure 5 : Répartition de la production mondiale de dinde en 2016 (données FAO).

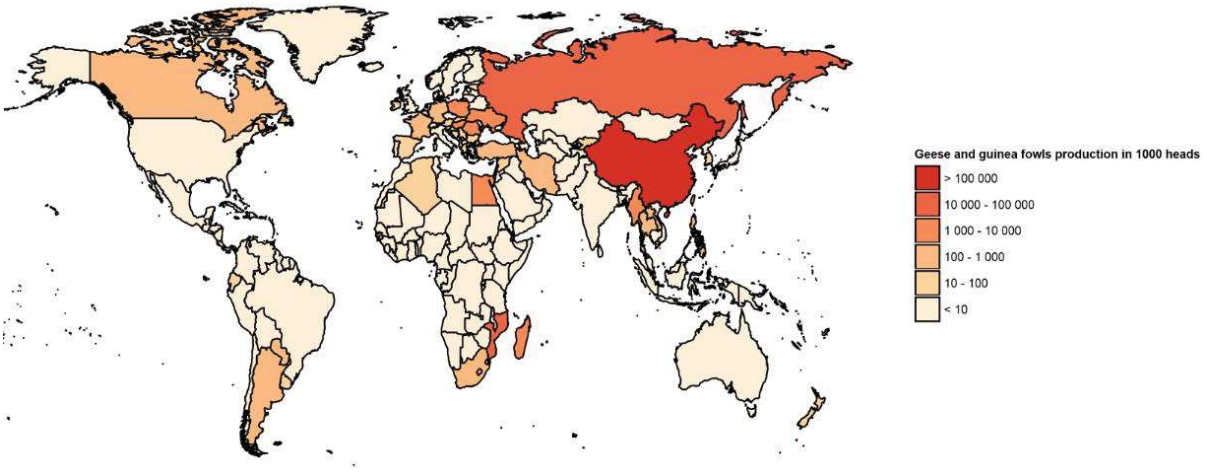


Figure 6 : Répartition de la production mondiale d'oies et de pintades en 2016 (données FAO).

2.2 Description des différents modes de production

2.2.1 Classification des systèmes de production

Dès 1999, Prin *et al*. décrivent quatre formes d'organisation d'élevage et de filière : l'aviculture villageoise, l'aviculture améliorée rurale, l'aviculture semi-industrielle périurbaine et l'aviculture industrielle (Prin *et al*., 1999). Dans le cadre de la lutte contre l'IAHP, la FAO a

développé une classification similaire des élevages de volaille (Rushton *et al*., 2005; Upton, 2008). Cette classification est fonction du niveau d'intégration de l'élevage, de son niveau de biosécurité et de son réseau de vente des produits issus de l'élevage (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification des élevages de volaille proposée par la FAO (Rushton *et al*., 2005)

	Secteur 1	Secteur 2	Secteur 3	Secteur 4
Système	Industriel et intégré	Commercial	Commercial	Village ou basse-cour
Biosécurité	Elevée	Modérée à élevé	Faible à minime	Minime
Vente d'oiseaux et des produits issus d'oiseaux	Commercial	Habituellement commercial	Oiseaux habituellement vendus dans un marché de volailles vivantes	Oiseaux et produits consommés à l'échelle locale

Cette classification n'est pas très précise et peu adaptée aux pays développés dans lesquels l'élevage industriel est prédominant mais propose une échelle macro qui est adaptée dans le cadre de la lutte contre l'IAHP, notamment dans les pays pour lesquels cette classification a été développée, c'est-à-dire les pays d'Asie du Sud-Est. Une autre classification axée sur les systèmes de production ruraux, notamment en Afrique, propose une distinction entre les élevages où les volailles sont nourries par les déchets alimentaires des populations humaines, les volailles élevées en plein-air et les élevages semi-intensif pour lesquels de l'eau et une nourriture spécifique sont fournis (Rushton and Ngongi, 1998).

2.2.2 La production industrielle et intensive de volaille

La grande majorité des poulets produits pour la consommation humaine dans le monde sont issus d'élevages spécialisés pour la production de poulet de chair (92%) (Mottet and Tempio, 2017).

Les élevages intensifs sont caractérisés par :

- un grand nombre d'oiseaux présents dans l'élevage (en fonction des pays et du type de production de 500 à 40 000 oiseaux) ;
- des oiseaux sélectionnés génétiquement pour un type de production (viande ou œufs) :
- les individus présents dans un même lot avec la même génétique ;
- les oiseaux élevés dans des bâtiments spécialisés pour la production de volaille ;
- l'aliment fourni aux oiseaux spécifique du type de production, de la génétique des oiseaux et souvent de leur âge.

Dans la production industrielle intensive de volaille, la filière est en découplage total, c'est-à-dire que chaque étage de la filière correspond à des élevages spécialisés (sélection, accouvage, production) (Bell, 2012).

2.2.2.1 Les différents acteurs

a. La reproduction

La reproduction des oiseaux domestiques est gérée par deux types d'acteurs : le sélectionneur et l'accouveur (Renault, 1999).

Le sélectionneur est une entreprise spécialisée dans la sélection des lignées pures (Allais, 2018). Elle consiste à créer des souches avec des caractéristiques spécifiques. Ces lignées pures sont croisées entre elles afin d'obtenir des souches grand-parentales. Ce processus est très technique et coûteux et a conduit à la concentration des acteurs de la sélection à l'échelle internationale (Arthur and Albers, 2003; Renault, 1999). Un petit nombre d'entreprises de sélection se partagent le marché international des souches parentales : 3 groupes en poulet de chair, 2 groupes en dinde et 3 groupes principaux en poule pondeuse (Allais, 2018). Il s'agit d'entreprises internationales qui fournissent plusieurs pays avec la même génétique (Emsley, 2006). Les grand-parentaux alimentent les élevages de multiplication qui produisent les parentaux. Ces croisements permettent de bénéficier de la complémentarité des caractères et des effets d'hétérosis avec une perspective d'amélioration des performances des descendants croisés (Le Roy *et al*., 2014). L'accouveur gère les élevages de parentaux et assure la production de poussins d'un jour destinés à la production (chair ou ponte). Cette

organisation pyramidale de la phase de multiplication permet également de limiter l'effort de sélection en obtenant un très grand nombre d'individus à l'échelon de production à partir d'un faible nombre d'individus en lignée pure (Allais, 2018) (Figure 7).

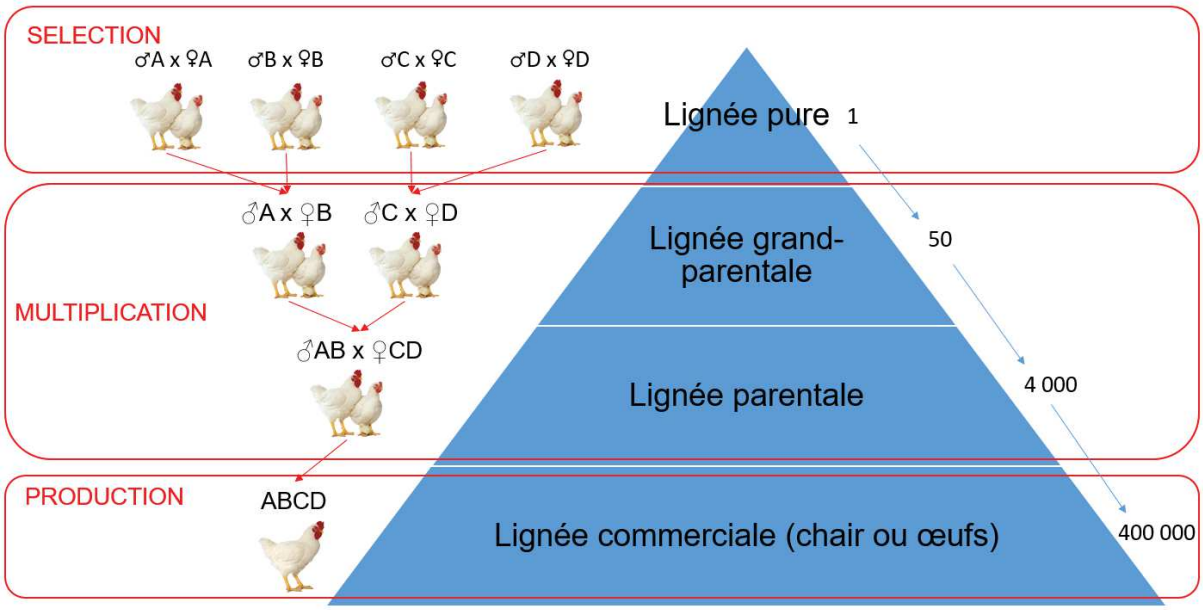


Figure 7 : Schéma pyramidal du croisement de 4 lignées pures pour aboutir à une lignée commerciale d'après Allais et Le Roy *et al*. (Allais, 2018; Le Roy *et al*., 2014) (Copyright photos: Ceva Santé animale)

Dans les élevages de reproducteurs, les coqs et les poules sont élevés ensemble à raison d'un coq pour 8 à 20 poules environ en fonction du poids de la race (plus la race est lourde, plus le nombre de coqs doit être important) (Koyabizo, 2009). Les mesures d'hygiène de ces élevages et dans les couvoirs doivent être parfaites pour empêcher l'introduction d'un agent pathogène à chaque étape et assurer des poussins d'un jour indemnes d'infection à l'élevage qui les reçoit (Renault, 1999). Les œufs à couver sont récoltés dans les élevages de reproducteurs pour être conduits dans un couvoir. Dans ce couvoir, les œufs sont triés pour éliminer les œufs sales et/ou cassés puis sont mis dans un incubateur (Renault, 1999). L'incubation dure est d'environ 18 jours chez le poulet. Ils peuvent être alors triés par mirage afin de détecter la présence d'un embryon à travers la coquille avant leur mise en éclosoir. Les œufs sont ensuite transférés dans les éclosoirs (Renault, 1999). La phase d'éclosion dure 3 jours. Une fois éclos, les poussins sont triés, c'est-à-dire que les individus non viables sont écartés, éventuellement sexés en fonction du type de production (pour la ponte, seules les femelles sont conservées, pour la production de foie gras, seuls les canards mâles sont conservés), puis éventuellement

vaccinés. Ils sont ensuite regroupés pour former les différents lots commandés et conduits dans l'élevage où ils vont vivre leur cycle de production.

b. L'éleveur (stade de production)

L'éleveur reçoit les oiseaux au stade de poussins d'un jour et doit s'assurer de leur bonne croissance jusqu'à la fin de leur cycle de production (Hendrix Genetics, 2020a; Hubbard, 2017; Mpupu Lutondo, 2012; Pingel *et al*., 2012; Traore, 2010). L'éleveur fournit le bâtiment, spécialisé pour le mode de production. Il est responsable de la fourniture de l'aliment, qui varie en fonction de l'espèce produite, du mode d'élevage (standard ou label) et de l'âge des animaux. L'apport alimentaire doit être suffisant pour permettre aux oiseaux d'exprimer leur potentiel génétique tout en évitant le gaspillage. Il fournit également l'apport en eau potable et en quantité suffisante pour le bien-être des oiseaux. Il doit s'assurer de la bonne santé des oiseaux en appliquant les protocoles de prévention sanitaires qui peuvent inclure de la vaccination et les mesures de biosécurité. L'éleveur dans la production intensive de volaille est donc un technicien à haut niveau de compétences.

2.2.2.2 Variations observées entre les différentes filières

a. Les filières de volailles de chair : poulet de chair, dinde, canard à rôtir et pintade

La production de volaille de chair est très variable d'un pays à un autre. Dans la plupart des pays, la production est dominée par le poulet de chair industriel même si quelques pays produisent également d'autres espèces de volailles de façon commerciale (Prin *et al.*, 1999).

Les éleveurs de volaille de chair sont spécialisés dans ce type de production. Par contre, cela n'empêche pas un éleveur de poulet de chair d'alterner avec des bandes de dinde ou de pintade car le type de bâtiment nécessaire pour ces trois types de production est le même. Pour les canards de chair, l'élevage peut se faire sur caillebotis (Pingel *et al*., 2012), ce qui implique des bâtiments différents car ce type de sol n'est pas adapté pour les autres espèces. La production de volaille de chair se fait généralement dans un seul et même élevage entre le stade poussin d'un jour et le départ pour l'abattage. Les durées du cycle de production sont très variables entre les différentes espèces et même en fonction du produit fini attendu (notamment lié poids de l'oiseau à l'abattage) (Tableau 2). Cette durée d'élevage est aussi variable en fonction des pays (Karcher and Mench, 2017; Prin and Renault, 1999) (Tableau 3).

Le nombre d'oiseaux dans un élevage peut être très élevé, jusqu'à plus de 100 000 individus pour les mégafermes (Wasley *et al*., 2017). A ces niveaux de production, il s'agit d'élevages usines complètement intégrés d'une entreprise de production de volaille. Les personnes travaillant sur l'élevage sont souvent salariées de cette entreprise.

Tableau 2 : Durée d'élevage en fonction de différentes espèces, selon la réglementation française

Espèce	Type de production	Durée d'élevage	Source
Poulet de chair	Standard	35 à 40 jours	(Synalaf, 2013)
	Sous certification de conformité	56 jours minimum	
	Label	81 jours minimum	
	Agriculture biologique	81 jours minimum	
Dinde	Standard	77 jours	(Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2017a)
	Label	Minimum 98 jours femelles et 126 jours minimum mâles	
Canard de chair	Standard	67 jours femelles – 80 jours mâles	(Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2017b)
	Label	Minimum 70 jours femelles et 84 jours mâles	
Pintade	Standard	77 jours	(Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2017c)
	Label	94 jours minimum	
Canard gras		90 jours	(Pingel *et al*., 2012)
Poule pondeuse		72 semaines (504 jours)	(Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2017d)

Tableau 3 : Exemples de durée moyenne de production de poulet de chair dans différents pays

Pays	Durée de production	Source
Emirats arabes unis	28 jours	(Hussein *et al*., 2014)
Etats-Unis	33 à 64 jours	(Karcher and Mench, 2017)
Pays-Bas	41 à 75 jours	(van Horne, 2020)
Turquie	42 jours	(Tandoğan *et al*., 2016)
Chine	45 jours	(Chen *et al*., 2020)

La taille d'un élevage se définit en fonction de la superficie des bâtiments, qui elle-même définit le nombre d'oiseaux qui peuvent y être élevés. Ce nombre va donc varier en fonction de l'espèce et du type de production (standard, lourd, plein-air). En France, le nombre varie entre 22 oiseaux par m² en production standard à 10 oiseaux par m² en production alternative (Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2019). Plus les oiseaux auront un poids élevé et moins nombreux ils seront dans le bâtiment. La taille moyenne d'un élevage est de 2000 m² (Karcher and Mench, 2017). En France, les élevages de volaille standard disposent en moyenne d'une superficie de 3 100 m² de bâtiment tandis que les élevages de production labélisés disposent en moyenne de 770 m² (FranceAgriMer, 2018). En France, la capacité moyenne des élevages était de 16 700 têtes en 2018. Elle est beaucoup plus importante dans les autres pays Européens (jusqu'à 87 700 têtes au Royaume-Uni) (FranceAgriMer, 2018). En Chine, certains élevages produisent plus d'un million d'oiseaux par an (Pi *et al.*, 2014).

b. La filière poules pondeuses

L'élevage de poules pondeuses s'effectue en deux stades : le stade poulette et le stade pondeuse (Hendrix Genetics, 2020a, 2020b; Koyabizo, 2009; Mpupu Lutondo, 2012). En fonction des pays et des structures de filières, les deux stades peuvent avoir lieu dans le même élevage ou dans deux élevages différents. Par contre, les bâtiments et le mode de production entre les poulettes et les pondeuses sont différents, puisque le premier est destiné à la croissance des oiseaux et le second à la production et collecte des œufs.

L'élevage des poulettes concerne la croissance des oiseaux du stade de poussin d'un jour jusqu'à leur maturité sexuelle, c'est-à-dire au stade de poulette prête à pondre. Les poulettes sont déplacées vers l'élevage de ponte entre 15 et 18 semaines, en fonction des besoins des

élevages de ponte. Lors de cette période, l'éleveur commence à adapter les poulettes à leur futur mode de production. Les poulettes élevées en cage ou au sol en fonction de leur mode de production. L'adaptation est plus simple pour les oiseaux avec une production au stade de ponte optimale si les poulettes sont élevées selon le même mode d'élevage que leur élevage de ponte de destination.

L'élevage de poules pondeuses concerne toute la période de ponte des poules jusqu'à leur réforme. Dans l'élevage industriel traditionnel, les poules pondeuses sont réformées à 72 semaines (un cycle de ponte jusqu'à la mue) (Tableau 2). De façon minoritaire à ce jour, certains élevages conservent leurs poules pour un second cycle de ponte. La production d'œufs au cours de ce second cycle est moindre mais l'éleveur économise le prix des poulettes. L'éleveur de poules pondeuses doit être très attentif à toutes les anomalies qui pourraient survenir et impacter la production d'œufs. Les élevages de poules pondeuses en cage peuvent contenir un nombre très élevé d'oiseaux tandis que les mode alternatifs (en claustration au sol, en plein-air) détiennent généralement un nombre plus faible d'oiseaux. Par exemple, en France en 2015, l'effectif moyen de pondeuses dans les élevages alternatifs est autour de 10 000 individus tandis que dans les élevages en cage il est autour de 100 000 individus (Agreste, 2018).

c. La filière du canard à foie gras

La filière du canard à foie gras est principalement localisée en France mais est également présente dans quelques pays d'Europe comme la Hongrie, la Bulgarie, l'Ukraine et l'Espagne (ITAVI, 2019). La Chine, qui a une forte culture de l'élevage du canard de chair, produit également du canard à foie gras. Le processus d'élevage de ces canards et notamment de la phase de gavage est souvent critiqué et ce type d'élevage est interdit dans certains pays comme l'Allemagne ou la Pologne (Pingel *et al*., 2012).

Le canard utilisé dans 95% pour la production de foie gras est appelé canard mulard (Marie-Etancelin *et al*., 2008). Il s'agit d'un hybride issu d'un mâle canard de Barbarie et d'une femelle Pékin.

Les entreprises produisant en filière longue comportent les éleveurs de palmipèdes prêts à gaver, les gaveurs et les éleveurs-gaveurs. Les canetons d'un jour arrivent dans les élevages de prêt à gaver pour y faire la première partie de leur croissance. Cette phase d'élevage dure

de 80 à 92 jours en fonction des types de production (standard ou label) (Deneufbourg *et al*., 2017). Dans le cas des éleveurs-gaveurs, les oiseaux restent sur place pour le gavage. Sinon, les oiseaux sont déplacés vers des élevages de gavage pour une durée de 9 à 13 jours pour être ensuite abattus.

d. La filière de l'autruche

Si la production d'autruches est très faible à travers le monde, l'Afrique du Sud est le plus grand producteur avec environ 175 000 oiseaux produits en 2017 (DAFF, 2017). Cette production a été très impactée par différentes vagues d'IA en 2004 puis en 2011 dans les élevages (Reys, 2018). Cette production d'autruches en Afrique du Sud est caractérisée par le passage des oiseaux au cours de leur vie de production dans 3 élevages différents (Moore *et al*., 2014) : les élevages de poussins, du stade de poussin d'un jour à 2-3 mois d'âge, les élevages d'adultes jusqu'à leur 9 mois à 1 an puis les élevages de quarantaine pour une durée de 30 jours pour s'assurer de l'absence d'infection avant l'abattage.

2.2.2.3 Les différents niveaux d'intégration observés dans les filières de production intensive

Avec l'intensification des élevages avicoles, l'industrialisation de la filière a petit-à-petit englobé l'ensemble des acteurs. Dans les filières de production intensive, les élevages sont très souvent intégrés, c'est-à-dire qu'ils sont en lien économique fort avec d'autres maillons de la filière (par ex. abattoir, couvoir, marchand d'aliment, etc.). Ces liens économiques forts peuvent aller du simple contrat d'un élevage qui reçoit les poussins et l'aliment et revend les oiseaux au même opérateur tout en facturant l'utilisation de son bâtiment et son temps de travail à l'élevage appartenant à une entreprise regroupant plusieurs maillons de la filière dans laquelle l'éleveur est salarié (Magdelaine *et al*., 2015; Nicourt *et al*., 2015; Nicourt and Cabaret, 2014). Il existe deux types d'intégration : l'intégration verticale et l'intégration horizontale (Aho, 2012) (Figure 8). L'intégration verticale est le mode d'intégration le plus souvent rencontré à travers le monde. Dans ce cas, les élevages appartiennent souvent à une entreprise qui possède également un couvoir d'accouvage et/ou un abattoir. Ces groupes industriels peuvent être tellement importants qu'ils sont devenus des multinationales à l'image des groupes BRF Foods et JBS Aves (Brésil), Tyson Foods et Pilgrim's (Etats-Unis), Wen's Food Group et New Hope Group (Chine) ou CP (Thaïlande) (Windhorst, 2017). Ce mode

d'intégration permet une optimisation de l'ensemble de la chaine de production avec un ajustement du nombre de poussins qui sortent des couvoirs en fonction des besoins d'abattage pour le mois à venir. Généralement, ces groupes possèdent également des entreprises de production d'aliment pour volailles. Les vétérinaires en charge de la santé des oiseaux au couvoir et en élevage sont salariés de ces groupes. La sélection génétique est par contre relativement indépendante et n'est pas incluse dans ces systèmes d'intégration verticale (Arthur and Albers, 2003; Emsley, 2006; Renault, 1999). L'intégration horizontale est moins fréquente car elle offre un avantage compétitif moindre par rapport à l'intégration verticale (Aho, 2012). Mais il existe des exceptions comme la France où l'intégration horizontale est majoritaire (Magdelaine *et al*., 2015). Dans ce cas précis, les élevages sont regroupés en organisation de production qui est fondée à partir d'une entreprise de production d'aliment pour volailles et qui parfois possède également un couvoir et/ou un abattoir.

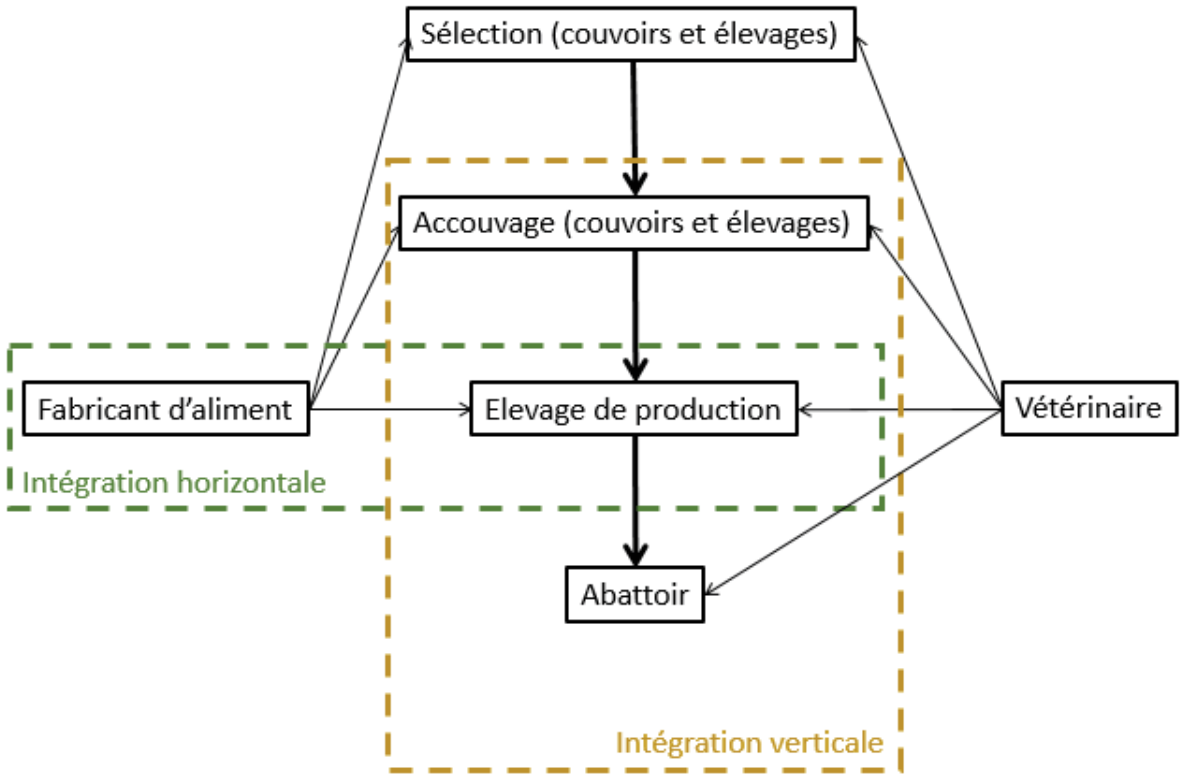


Figure 8 : Représentation schématique des deux modes d'intégration : verticale et horizontale

2.2.2.4 Apparition de modes de production alternatifs

Avec l'augmentation de la production intensive d'oiseaux d'une part et la prise de conscience grandissante du bien-être animal et écologique d'autre part, la demande des consommateurs de produits plus respectueux de leur santé, de l'environnement et du bien-être des oiseaux est de plus en plus importante. Cependant, cette demande est à contextualiser géographiquement car elle concerne essentiellement les consommateurs des pays développés et notamment les Etats-Unis et l'Europe (Agence BIO, 2019; Karcher and Mench, 2017). Par exemple, la législation européenne interdit depuis 2012 l'élevage de poules pondeuses en cages conventionnelles en les remplaçant par des cages enrichies avec des perchoirs, des nids et une litière permettant le picotage et le grattage avec plus d'espace pour chaque poule (au moins 750 cm² par poule au lieu des 550 cm² autorisé précédemment) (EUR-Lex, 1999). Cette nouvelle législation a contraint l'ensemble des éleveurs européens de poules pondeuses à changer les équipements de leurs bâtiments d'élevage pour pouvoir se mettre aux normes. Ces enjeux de bien-être animal dans toutes les filières avicoles ont un fort impact dans l'Union européenne et entrainent une baisse de la compétitivité de ces filières par rapport à leurs concurrents internationaux (Magdelaine and Riffard, 2015).

Par ailleurs, l'augmentation de l'intérêt des consommateurs vers l'écologie les poussent à consommer des produits issus de l'agriculture biologique qui le cahier des charges le plus strict. En effet, les oiseaux doivent être élevés en plein-air mais nourris avec une alimentation issue de l'agriculture biologique. Dans le cas de l'élevage de poules pondeuses, le cahier des charges biologique s'applique également à l'élevage de poulettes (ITAB, 2010). Les poulettes produites dans un mode de production standard ne peuvent pas être utilisées comme pondeuses d'œufs labélisés agriculture biologique.

Dans les pays où l'élevage industrialisé représente la quasi-totalité de la production de volaille, il existe toujours des petits élevages de moins de 500 oiseaux, destinés à un marché local ou pour le maintien génétique de certaines races de volailles présentent en très faible effectif. Les basse-cours existent également dans ces pays mais sont de petite taille (souvent moins de 50 oiseaux) qui concernent essentiellement la consommation à l'échelle familiale et/ou une activité de loisir (animaux de compagnies) (Blatchford, 2017; Elkhoraibi *et al*., 2014).

2.2.3 Elevage commercial (secteurs 2 et 3)

Ces élevages concernent essentiellement les pays en développement. Il s'agit d'élevages de taille modeste, de 100 oiseaux à moins de 1000 oiseaux en volailles de chair et 500 en pondeuses, qui produisent des oiseaux commerciaux destinés à être vendus soit par la voie commerciale avec l'envoi des oiseaux à l'abattoir, soit sur les marchés de volailles vivantes (FAO, 2014; Rushton *et al*., 2005). Les oiseaux issus de souches génétiques améliorées arrivent à l'élevage au stade de poussins d'un jour après avoir éclos en couvoir, bien que certains élevages réalisent leur propre multiplication. Ces élevages sont constitués de bâtiments adaptés à la production de volailles avec électricité et ont accès à des services vétérinaires ainsi qu'à une chaine du froid. Les oiseaux sont principalement alimentés avec un aliment spécifique pour les volailles. Même si l'entretien des volailles n'est pas forcément l'activité principale de l'éleveur, les éleveurs d'élevages commerciaux consacrent au moins une heure par jour de leur temps à leurs animaux (FAO, 2014). Le niveau de biosécurité est très variable entre les élevages.

Dans les pays où la chaine du froid n'est pas effective sur l'ensemble du territoire, la consommation de viande repose culturellement essentiellement sur des produits vivants ou fraichement tués. Les marchés d'animaux vivants et notamment de volailles vivantes sont donc très importants en Asie et en Afrique. Cependant, ces marchés participent fortement à la propagation des maladies infectieuses et ont beaucoup été étudiés dans le cas de l'IA. En effet, les oiseaux vivants d'origines diverses sont mis en contact entre eux puis, en fonction des ventes, les oiseaux non vendus sont soit maintenus sur place dans le marché, soit envoyés dans un autre marché, soit ramenés dans les élevages ou villages (Moyen *et al*., 2018; Zhou *et al*., 2015). Les marchands qui déplacent ces oiseaux ainsi que leurs camions et équipements participent également à la propagation des maladies entre les marchés de volailles vivantes (Fournié *et al*., 2013).

2.2.4 Elevage villageois ou basse-cour (secteur 4)

Ce mode de production concerne un faible nombre d'oiseaux (moins de 100 individus), élevés en plein-air avec des abris non adaptés à la production de volaille (FAO, 2014). Les oiseaux présents sont souvent d'espèces et d'âge différents (Alders *et al*., 2014; Desta, 2020). Ils sont alimentés à partir des restes alimentaires des habitants et ne bénéficient pas d'une alimentation spécifique pour volailles. Les oiseaux présents dans ces élevages sont des oiseaux

dits « indigènes » c'est-à-dire des oiseaux issus de souches locales sans sélection génétique particulière. Ces oiseaux peuvent également être issus du croisement entre des souches indigènes et des souches sélectionnées. Le suivi sanitaire des oiseaux, incluant le suivi vétérinaire et les traitements pharmaceutiques, est occasionnel. L'élevage n'est pas l'activité principale de ces éleveurs qui consacrent moins d'une heure par jour à leurs animaux.

Ces élevages représentent une proportion élevée de la production nationale de volaille dans la plupart des pays en développement (Ahuja and Sen, 2008) (Tableau 4). Ces élevages ont pour principal marché la consommation locale des oiseaux. Ils assurent un apport en protéines animales pour des populations à faibles revenus qui n'ont pas d'autres moyens de se procurer de la viande (Desta, 2020). Ces oiseaux permettent également la production de lisier utilisé pour les plantations et sont utilisés dans de nombreuses cérémonies traditionnelles. Par ailleurs, ces élevages peuvent s'avérer être une source de revenus subsidiaires. La vente de quelques oiseaux peut permettre l'achat de médicaments, de vêtements ou le paiement de frais de scolarité (Alders and Pym, 2009; Desta, 2020). Parfois, certains étudiants se lancent dans les petits élevages de volailles pour pouvoir financer leurs études supérieures, comme par exemple au Burkina Faso (Boudani, 2020). Si la valeur ajoutée des oiseaux de basse-cour est plus faible que celle des oiseaux commerciaux, l'investissement en termes de bâtiment, d'alimentation et de temps est tellement faible que la plus-value de ce type de production est tout de même intéressante pour les populations à faible revenus. L'élevage de ces oiseaux est largement dévolu aux femmes qui gèrent les bénéfices financiers de cette production et leur fournit une source de revenu indépendant (Rushton and Ngongi, 1998). Ces oiseaux de basse-cour sont également utiles à la préservation de la faune sauvage car ils limitent le braconnage pour la consommation locale de viande (Alders and Pym, 2009).

Tableau 4 : Proportion de la production nationale de volaille effectuée en élevage de secteur 4 (villageois ou familiale) en 2008 (source : (Ahuja and Sen, 2008))

Pays	Pourcentage de la population nationale de volailles en production villageoise ou familiale
Nigeria	93
Cambodge	90
Côte d'Ivoire	73
Vietnam	70
Indonésie	64
Zimbabwe	30

2.3 Mondialisation des échanges de volailles

2.3.1 Echanges d'oiseaux vivants

Les mouvements internationaux d'oiseaux vivants concernent deux types d'oiseaux : les oiseaux adultes, souvent pour être abattus dans le pays de destination, soit des adultes reproducteurs ou des poussins d'un jour, la plupart du temps pour former de futurs troupeaux de reproducteurs. Les principaux pays exportateurs d'oiseaux vivants sont les pays européens, les Etats-Unis et le Brésil (Figure 9). Les pays qui importent le plus d'oiseaux vivants sont les pays européens, la Russie et le Canada (Figure 10).



Figure 9 : Distribution mondiale des exportations d'oiseaux vivants en 2012 (données FAO)

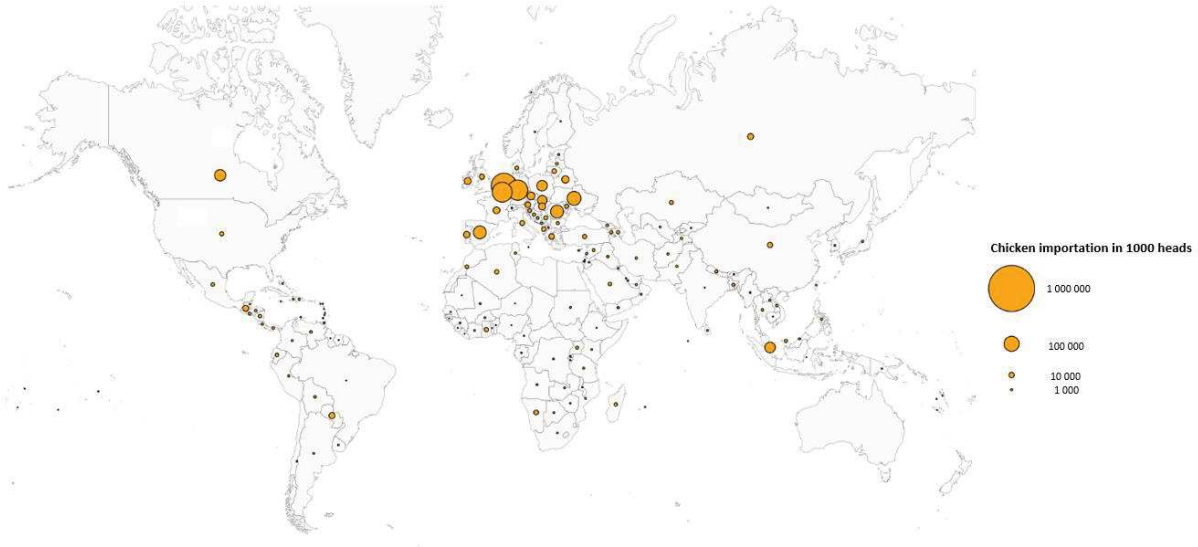


Figure 10 : Distribution mondiale des importations d'oiseaux vivants en 2012 (données FAO)

2.3.2 Echanges de produits finis

Les Etats-Unis, le Brésil, la Chine et les pays européens sont les plus importants exportateurs de viande de poulet (Figure 11). Paradoxalement, la Chine et les pays européens font également partis des plus gros importateurs de viande de poulet. Les autres pays importateurs sont les pays du Moyen-Orient, les pays d'Afrique de l'Ouest et du Sud, certains pays asiatiques et les pays d'Amérique centrale (Figure 12).



Figure 11 : Distribution mondiale de l'exportation de viande de poulet en 2012 (données FAO)

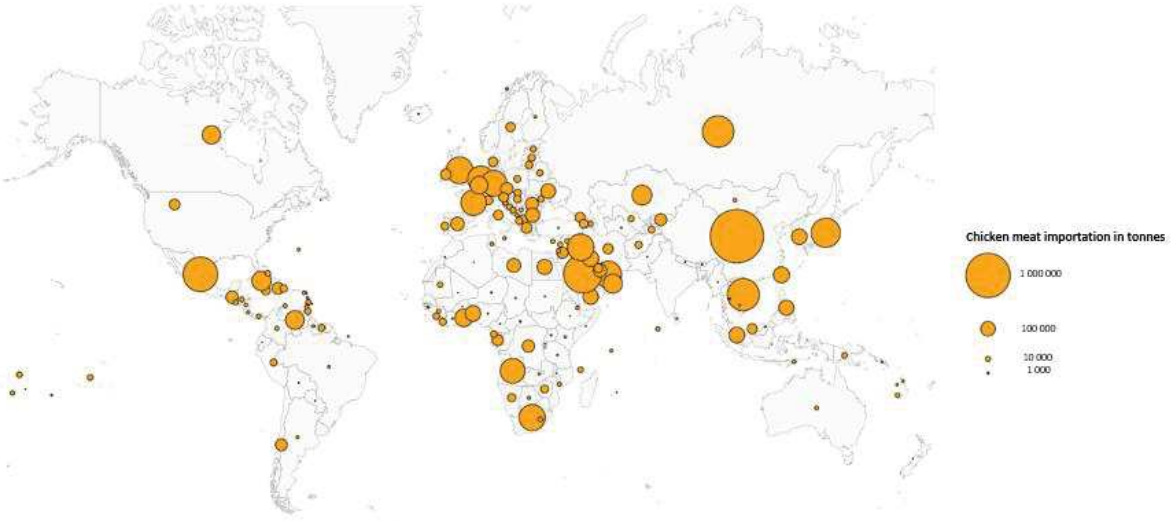


Figure 12 : Distribution mondiale de l'importation de viande de poulet en 2012 (données FAO)

2.4 Références

Agence BIO, 2019. L'agriculture bio dans le monde, Les carnets internationaux de l'Agence BIO. Agence BIO. https://www.agencebio.org/wp-content/uploads/2020/02/Carnet_MONDE_2019-1.pdf (consulté le 12/10/20)

Agreste, 2018. Pratiques d'élevage 2015 - Elevage de volailles (Chiffres et données agriculture No. 250). Ministère de l'agricutlure et de l'alimentation. https://agreste.agriculture.gouv.fr/agreste-web/download/publication/publie/ChdAgr250/cd250va_MAJ.pdf (consulté le 11/10/20)

Aho, P.W., 2012. Introduction to the US chicken meat industry, in: Commercial Chicken Meat and Egg Production. Springer Science & Business Media, New York, pp. 801–818.

Ahuja, V., Sen, A., 2008. Scope and space for small-scale poultry production in developing countries, in: Poultry in the 21st Century - Avian Influenza and Beyond, Proceedings of the International Poultry Conference, Held 5-7 November 2007, Bangkok, Thailand. Food and Agricultural

Organization of the United Nations, Bangkok, Thailand, pp. 549–568. http://www.fao.org/3/a-i0323e.pdf (consulté le 17/01/21)

Alders, R., Awuni, J.A., Bagnol, B., Farrell, P., De Haan, N., 2014. Impact of avian influenza on village poultry production globally. EcoHealth 11, 63–72. https://doi.org/10.1007/s10393-013-0867-x

Alders, R.G., Pym, R.A.E., 2009. Village poultry: still important to millions, eight thousand years after domestication. World's Poultry Science Journal 65, 181–190. https://doi.org/10.1017/S0043933909000117

Allais, S., 2018. Module 4-1 Génétique sélection (chair et ponte). https://www.fun-mooc.fr/courses/course-v1:agrocampusouest+40003+session01/courseware/843700ad62db4a28a226cd088743debf/768893af9a3b42acb10a90f5442f65e3/ (consulté le 22/09/20)

Arthur, J.A., Albers, G.A.A., 2003. Industrial perspective on problems and issues associated with poultry breeding, in: Poultry Genetics, Breeding and Biotechnology. CABI Publishing, Cambridge USA, pp. 1–12.

Bell, D.D., 2012. A model integrated broiler firm, in: Commercial Chicken Meat and Egg Production. Springer Science & Business Media, New York, pp. 818–827.

Blatchford, R.A., 2017. Backyard flock production, in: Advances in Poultry Welfare. Woodhead Publishing, Cambridge, United States, pp. 339–350.

Boudani, Y., 2020. Burkina Faso: pour subvenir à leurs besoins, les étudiants s'organisent. RFI. https://www.rfi.fr/fr/podcasts/20200914-burkina-faso-subvenir-%C3%A0-leurs-besoins-les-%C3%A9tudiants-s-organisent (consulté le 16/09/20)

Chen, Q., W. Saatkamp, H., Cortenbach, J., Jin, W., 2020. Comparison of Chinese Broiler Production Systems in Economic Performance and Animal Welfare. Animals (Basel) 10. https://doi.org/10.3390/ani10030491

DAFF, 2017. A profile of the South African ostrich market value chain. Department of agriculture, forestry and fisheries. https://www.nda.agric.za/doaDev/sideMenu/Marketing/Annual%20Publications/Commodity%20Profiles/Ostrich%20Market%20Value%20Chain%20Profile%202017.pdf (consulté le 30/09/20)

Deneufbourg, C., Arroyo, J., Wilfart, A., Farrant, L., Litt, J., Fortun-Lamothe, L., 2017. Impacts environnementaux de trois systèmes contratés de production de foie gras de canard 5. https://www.itavi.asso.fr/content/impacts-environnementaux-de-trois-systemes-contrastes-de-production-de-foie-gras-de-canard (consulté le 27/01/21)

Desta, T.T., 2020. Indigenous village chicken production: a tool for poverty alleviation, the empowerment of women, and rural development. Trop Anim Health Prod 53, 1. https://doi.org/10.1007/s11250-020-02433-0

Elkhoraibi, C., Blatchford, R.A., Pitesky, M.E., Mench, J.A., 2014. Backyard chickens in the United States: A survey of flock owners. Poultry Science 93, 2920–2931. https://doi.org/10.3382/ps.2014-04154

Emsley, D.A., 2006. The role of trade in genetic stock in transmitting avian influenza. Presented at the Symposium on The Market and Trade Dimensions of Avian Influenza, Rome, Italy, p. 24. http://www.fao.org/docs/eims/upload/234378/ah673e00.pdf (consulté le 28/11/19)

Eur-Lex, 1999. Directive 1999/74/CE du Conseil du 19 juillet 1999 établissant les normes minimales relatives à la protection des poules pondeuses. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex:31999L0074 (consulté le 12/10/20)

FAO, 2016. FAOSTAT http://www.fao.org/faostat/en/#data (consulté le 12/04/20).

FAO, 2014. Decision tools for family poultry development (FAO Animal production and health guidelines No. 16). Rome, Italy. http://www.fao.org/3/a-i3542e.pdf (consulté le 27/01/21)

Fournié, G., Guitian, J., Desvaux, S., Cuong, V.C., Dung, D.H., Pfeiffer, D.U., Mangtani, P., Ghani, A.C., 2013. Interventions for avian influenza A (H5N1) risk management in live bird market networks. PNAS 110, 9177–9182. https://doi.org/10.1073/pnas.1220815110

FranceAgriMer, 2018. Volaille de chair. FranceAgriMer. https://www.franceagrimer.fr/fam/content/download/63236/document/FICHE%20FILIERE%20VOLAILLE%20DE%20CHAIR.pdf?version=1 (consulté le 22/09/20)

Hendrix Genetics, 2020a. Commercial management guide cage housing. https://www.hendrix-genetics.com/documents/708/Commercial_Management_Guide_cage_Housing_Systems__.pdf (consulté le 05/10/20)

Hendrix Genetics, 2020b. Commercial management guide alternative housing systems. https://www.hendrix-genetics.com/documents/643/Commercial_Management_Guide_alternative_housing_Systems.pdf (consulté le 05/10/20)

Hubbard, 2017. Poulet de chair Manuel d'élevage. https://www.hubbardbreeders.com/media/20171016__manuel_delevage_poulet_de_chair__fr_lh__010114800_1218_26102017.pdf (consulté le 27/01/21)

Hussein, A., Sherif, S., Al-Juboori, A., Al-Mansorri, A., Alsharafi, K., 2014. Technical and Economic Analyses of Poultry Production in the UAE: Utilizing an Evaluation of Poultry Industry Feeds and a Cross-section Survey. APCBEE Procedia, ICAAA 2013 & CAAS 2013 8, 266–271. https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2014.03.038

ITAB, 2010. Produire des oeufs biologiques (Cahier technique). Institut technique de l'agriculture biologique. http://itab.asso.fr/downloads/cahiers-elevage/cahier-pondeuses-web.pdf (consulté le 11/10/20)

ITAVI, 2019. Situation de la production et du marché du foie gras en novembre 2019. ITAVI. https://www.itavi.asso.fr/content/note-de-conjoncture-palmipedes-gras-6 (consulté le 11/10/20)

Karcher, D.M., Mench, J.A., 2017. Overview of commercial poultry production systems and their main welfare challenges, in: Advances in Poultry Welfare. Woodhead Publishing, Cambridge, United States, pp. 3–25.

Koyabizo, Y.-F., 2009. La poule, l'aviculture et le développement, L'Harmattan. ed. Paris.

Le Roy, P., Chapuis, H., Guémené, D., 2014. Sélection génomique : quelles perspectives pour les filières avicoles ? INRAE Productions Animales 27, 331–336. https://doi.org/10.20870/productions-animales.2014.27.5.3080

Magdelaine, P., Coutelet, G., Duvaleix-Treguer, S., 2015. La contractualisation dans le secteur aviculture chair. Économie rurale 73–86. https://doi.org/10.4000/economierurale.4573

Magdelaine, P., Riffard, C., 2015. Situation et perspectives pour la filière française des oeufs et des ovoproduits. Presented at the Onzième journées de la Recherche Avicole et Palmipèdes à Foie Gras, ITAVI, Tours, pp. 119–123. https://www.itavi.asso.fr/content/situation-et-perspectives-pour-la-filiere-francaise-des-oeufs-et-ovoproduits (consulté le 27/01/21)

Marie-Etancelin, C., Chapuis, H., Brun, J.M., Larzul, C., Mialon-Richard, M.M., Rouvier, R., 2008. Genetics and selection of mule ducks in France: a review. World's Poultry Science Journal 64, 187–208. https://doi.org/10.1017/S0043933907001791

Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2019. Le bien-être et la protection des volailles de chair https://agriculture.gouv.fr/le-bien-etre-et-la-protection-des-volailles-de-chair (consulté le 10/10/20).

Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2017a. Cahier des charges du label rouge n° LA 02/98 « Dinde de découpe fermière élevée en plein air, fraiche ou surgelée ». https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/document_administratif-249d8884-0b57-41a5-83ce-dcf06c42e57f (consulté le 17/01/21)

Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2017b. Cahier des charges du label rouge n° LA 04/74« Canard de Barbarie fermier élevé en plein air, entier et découpes, frais ou surgelé ». https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/document_administratif-249d8884-0b57-41a5-83ce-dcf06c42e57f (consulté le 17/01/21)

Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2017c. Cahier des charges du label rouge n° LA 01/74 « Pintade fermière élevée en plein air, entière et découpes, fraiche ou surgelée ».

https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/document_administratif-9137bffc-0d10-4d0e-8a41-332e015092b0/telechargement (consulté le 17/01/21)

Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2017d. Cahier des charges du label rouge n° LA 03/99 « Œufs fermiers de poules élevées en plein air ». https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/document_administratif-f3c62ec7-ffd3-42f4-a18c-e4f620be7716/telechargement (consulté le 17/01/21)

Moore, C., Cumming, G.S., Slingsby, J., Grewar, J., 2014. Tracking Socioeconomic Vulnerability Using Network Analysis: Insights from an Avian Influenza Outbreak in an Ostrich Production Network. PLOS ONE 9, e86973. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086973

Mottet, A., Tempio, G., 2017. Global poultry production: current state and future outlook and challenges. World's Poultry Science Journal 73, 245–256. https://doi.org/10.1017/S0043933917000071

Moyen, N., Ahmed, G., Gupta, S., Tenzin, T., Khan, R., Khan, T., Debnath, N., Yamage, M., Pfeiffer, D.U., Fournie, G., 2018. A large-scale study of a poultry trading network in Bangladesh: implications for control and surveillance of avian influenza viruses. BMC Veterinary Research 14, 12. https://doi.org/10.1186/s12917-018-1331-5

Mpupu Lutondo, B., 2012. Guide pratique et scientifique pour l'élevage des poules pondeuses et des poulets de chair, L'Harmattan. ed. Paris.

Nicourt, C., Cabaret, J., 2014. Ni patrons ni ouvriers : le cas des éleveurs intégrés. La Nouvelle Revue du Travail. https://doi.org/10.4000/nrt.1854

Nicourt, C., Cabaret, J., Darduin, U., Delanoë, M., 2015. Subcontracting and organic. Vulnerability and compensation of organic subcontracting poultry breeders. Revue d'Études en Agriculture et Environnement 96, 339–360. https://doi.org/10.4074/S1966960715012059

Pi, C., Rou, Z., Horowitz, S., 2014. Fair or fowl? Industrialisation of poultry production in China, Shefali Sharma and Ben Lilliston. ed, Gloabl meat complex: The China series. Institute for Agriculture and Trade Policy, Minneapolis. https://www.iatp.org/sites/default/files/2017-05/2017_05_03_PoultryReport_f_web.pdf (consulté le 27/01/21)

Pingel, H., Guy, G., Baéza, E., 2012. Production de canards, Quae. ed. Versailles.

Prin, S., Bastianelli, D., Saboulard, M., 1999. Le marché mondial des viandes de volailles, in: La production de poulet de chair en climat chaud. Paris, pp. 6–16.

Prin, S., Renault, P., 1999. Performances technico-économiques en élevages de volailles situés dans les zones chaudes, in: La production de poulet de chair en climat chaud. Paris, pp. 17–20.

Renault, P., 1999. La production de poussins d'un jour, in: La Production de Poulet de Chair En Climat Chaud. Paris, pp. 22–29.

Reys, A., 2018. Envol et retombées de la filière autruche. Etudes rurales n° 202, 178–203. https://www.cairn.info/revue-etudes-rurales-2018-2-page-178.htm (consulté le 09/09/20)

Ritchie, H., Roser, M., 2017. Meat and Dairy Production. Our World in Data. https://ourworldindata.org/meat-production (consulté le 16/01/21)

Rushton, J., Ngongi, S., 1998. Poultry, women and development: old ideas, new applications and the need for more research [WWW Document]. FAO. URL http://www.fao.org/ag/AGA/AGAP/FRG/FEEDback/War/W9980T/w9980e07.htm (consulté le 31/08/20)

Rushton, J., Viscarra, R., Bleich, E.G., McLeod, A., 2005. Impact of avian influenza outbreaks in the poultry sectors of five South East Asian countries (Cambodia, Indonesia, Lao PDR, Thailand, Viet Nam) outbreak costs, responses and potential long term control. World's Poultry Science Journal 61, 491–514. https://doi.org/10.1079/WPS200570

Synalaf, 2013. Volailles fermières Label Rouge : un élevage différent. Synalaf. http://www.volaillelabelrouge.com/fr/les-volailles-un-elevage-different/ consulté le 17/01/21).

Tandoğan, M., Çiçek, H., Tandoğan, M., Çiçek, H., 2016. Technical Performance and Cost Analysis of Broiler Production in Turkey. Brazilian Journal of Poultry Science 18, 169–174. https://doi.org/10.1590/18069061-2015-0017

Traore, A.O., 2010. Guide technique et économique d'un élevage de poulets de chair, L'Harmattan. ed. Paris.

Upton, M., 2008. Scale and structures of the poultry sector and factors inducong change: intercountry differences and expected trends, in: Poultry in the 21st Century - Avian Influenza and Beyond, Proceedings of the International Poultry Conference, Held 5-7 November 2007, Bangkok, Thailand. Food and Agricultural Organization of the United Nations, Bangkok, Thailand. http://www.fao.org/3/a-i0323e.pdf (consulté le 17/01/21)

van Horne, 2020. Economics of broiler production systems in the Netherlands (No. 2020–27). Wageningen Economic Research, Wageningen, Netherlands. https://edepot.wur.nl/518522 (consulté le 17/01/21)

Wasley, A., Harvey, F., Davies, M., Child, D., 2017. UK has nearly 800 livestock mega farms, investigation reveals. The Guardian. https://www.theguardian.com/environment/2017/jul/17/uk-has-nearly-800-livestock-mega-farms-investigation-reveals (consulté le 10/10/20)

Windhorst, H.-W., 2017. Dynamics and patterns of global poultry-meat production, in: Poultry Quality Evaluation - Quality Attributes and Consumer Values. Elsevier Ltd., Kidlington, United Kingdom, pp. 1–25.

Zhou, X., Li, Y., Wang, Y., Edwards, J., Guo, F., Clements, A.C.A., Huang, B., Soares Magalhaes, R.J., 2015. The role of live poultry movement and live bird market biosecurity in the epidemiology of influenza A (H7N9): A cross-sectional observational study in four eastern China provinces. Journal of Infection 71, 470–479. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.06.012

Chapitre 3. Rôle des mobilités humaines et animales au sein des réseaux de production avicole dans la diffusion mondiale des virus influenza aviaires

3.1 Résumé de l'article 1

Les deux chapitres précédents ont permis d'observer un lien entre l'augmentation du nombre de foyers d'IA (Chapitre 1) et celle de la production avicole mondiale (Chapitre 2) au cours des dernières décennies. Si le rôle des oiseaux sauvages dans la diffusion mondiale des virus IA a été beaucoup étudié, le rôle des transmissions directes (par le biais des mouvements d'oiseaux) et des transmissions indirectes (par le biais des mouvements d'humains et de matériel) a été globalement peu étudié. L'objectif de ce chapitre est de mieux comprendre le rôle de ces mouvements dans la diffusion des virus IA.

Une revue de la littérature a été réalisée en suivant la méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) et en utilisant un algorithme de recherche combinant douze thématiques associées à la diffusion du virus IA et aux mouvements d'animaux, d'hommes et de matériel au sein des réseaux de production et de commercialisation d'oiseaux.

Seulement 28 articles sur les 3 978 sélectionnés par l'algorithme de recherche traitaient de ces mouvements au sein du réseau commercial international (4 articles), du réseau commercial national (8 articles) et du réseau de production (16 articles). Ces études sont toutes basées sur des travaux de modélisation (modèle épidémiologique, analyse de réseau ou évaluation des risques).

Les mouvements étudiés au sein des réseaux commerciaux sont essentiellement les mouvements d'oiseaux vivants, car il est difficile de différencier le rôle de la personne transportant les oiseaux de celui des oiseaux dans la diffusion virale.

Les études portant sur les réseaux de production avicole montrent que si les mouvements d'oiseaux ont un rôle bien identifié, il constitue un risque moindre de diffusion virale que les mouvements d'humains et de matériels. En effet, le mode de production de volailles industrielles par bande d'oiseaux de même âge évite tout mouvement d'oiseaux vivants entre

les élevages. Par contre, les mouvements d'humains et de matériels sont eux très présents, ce qui explique un risque de diffusion renforcé pour ce type de mouvements. Les mouvements de matériel qui ont été décrits par les différentes études sont : le camion de collecte des oiseaux pour l'abattoir, le camion de livraison de l'alimentation, le camion de collecte d'œufs (pour les reproducteurs et les poules pondeuses), le camion de collecte du fumier et/ou du lisier et le matériel partagé entre les élevages. Les mouvements humains étant considérés comme présentant un risque élevé de diffusion virale sont ceux associés à une entrée de la personne dans le bâtiment d'élevage : les techniciens, les vétérinaires, les employés de l'exploitation, etc. Cependant, le rôle de ces mouvements (matériel et humain) dans la diffusion virale n'a jamais été démontré par des données de terrain. Par ailleurs, ces études n'étudient que partiellement les réseaux de production nationaux et jamais les réseaux de production internationaux.

3.2 Article 1 : Revue de littérature sur le rôle des mobilités humaines et animales au sein des réseaux de production et de commerce de volaille dans la diffusion mondiale des virus influenza aviaires

Les résultats de ce travail ont été publiés dans la revue Plos One.

Article 1. Hautefeuille, C., Dauphin, G., Peyre, M., 2020. Knowledge and remaining gaps on the role of animal and human movements in the poultry production and trade networks in the global spread of avian influenza viruses - A scoping review. PLoS ONE 15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230567

Article 1. Knowledge and remaining gaps on the role of animal and human movements in the poultry production and trade networks in the global spread of avian influenza viruses – a scoping review

Claire Hautefeuille[1, 2]*, Gwenaëlle Dauphin[2] and Marisa Peyre [1]

[1] CIRAD, UMR ASTRE, Montpellier, France.

ASTRE, University of Montpellier, CIRAD, INRA, Montpellier, France

[2] CEVA Animal Health, Libourne, France

Abstract

Poultry production has significantly increased worldwide, along with the number of avian influenza (AI) outbreaks and the potential threat for human pandemic emergence. The role of wild bird movements in this global spread has been extensively studied while the role of animal, human and fomite movement within commercial poultry production and trade networks remains poorly understood. The aim of this work is to better understand these roles in relation to the different routes of AI spread.

A scoping literature review was conducted according to the PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) using a search algorithm combining twelve domains linked to AI spread and animal/human movements within poultry production and trade networks.

Only 28 out of 3,978 articles retrieved dealt especially with the role of animal, human and fomite movements in AI spread within the international trade network (4 articles), the national trade network (8 articles) and the production network (16 articles). While the role of animal movements in AI spread within national trade networks has been largely identified, human and fomite movements have been considered more at risk for AI spread within national production networks. However, the role of these movements has never been

demonstrated with field data, and production networks have only been partially studied and never at international level.

The complexity of poultry production networks and the limited access to production and trade data are important barriers to this knowledge. There is a need to study the role of animal and human movements within poultry production and trade networks in the global spread of AI in partnership with both public and private actors to fill this gap.

Introduction

World poultry meat production increased by 21.3 million tonnes between 2010-2017 [1]. The United States, Brazil, China and the European Union are the biggest poultry producers in the world [1] with chicken accounting for the most produced meat worldwide since 2016 [2]. Pork and poultry are the most consumed meats worldwide, with about 16kg per capita [2]. Poultry also represents the biggest meat trade [2]. The main poultry meat exporting countries are Brazil, United States, European Union and Thailand. Whereas China, Japan, Mexico and Saudi Arabia import the highest volume of poultry meat [1].

Low and high pathogenic avian influenza viruses (LPAI and HPAI respectively) are disseminated worldwide. While AI viruses were identified at the end of the nineteen century the number of outbreaks caused by HPAI has shown an upward trend since the last years of the twentieth-century [3]. In 1996, A/goose/Guangdong/1/1996 (H5N1), the precursor of currently circulating H5N1 HPAI viruses was identified in farmed geese in southern China. Since then the large majority of HPAI outbreaks around the world have been related to these H5N1 HPAI viruses [4]. AI outbreaks have mainly been reported in Asia, and to a lesser extent in Africa, North America and Europe [5]. No outbreaks were reported on the South American continent between 2010 and 2016. H5N1 remains the most dominant AI virus subtype, among reported outbreaks; however, it is worth mentioning that only outbreaks caused by HPAI and LPAI H5-H7 have to be officially notified to the World Organisation for Animal Health (OIE). During the period 2010-2016, the reported outbreaks mainly referred to commercial farms, followed by wild bird species and backyard domestic poultry [5]. AI introduction and global dissemination

via wild birds have been extensively studied [6–11]. Similarly, the subsequent dissemination and spread of AI within or between farms is highly documented [12–17].

Only a limited number of studies have looked into the respective roles of the different poultry production networks in the emergence and spread of AI. A recent review has highlighted that intensive poultry production networks increase the probability of mutation of LPAI to a HPAI and shown that the type of mutation (conversion or reassortment) is influenced by the type of production networks (developed or transitioning)[18]. Two studies in Egypt and China have shown links between the increase of the poultry production and the increase of AI outbreaks [19,20]. One of these studies made a further analysis suggesting that this link could be applied at the global level [20]. More generally, relationships between economic growth, globalization, emerging and global spread of diseases including AI have been described [21,22].

Limited attention has been drawn to the risk of local and international dissemination of AI via poultry production and trade networks. Poultry production networks encompass all actors of commercial poultry production from hatchery to slaughterhouse, including commercial farms, and the links between them. They involve live bird movements at different stages of production (e.g. hatching eggs, day-old chicks, adult birds, etc.) along with human worker movements. These movements can take place at local, national but also international level. Poultry trade networks encompass all actors of the commercial live poultry trade between poultry production networks or from poultry production networks to consumers. They involve live bird movements along with human trader movements. As for the movements of poultry production networks, these can take place at local, national and international level. The potential spread of HPAI (via live birds or fomites) within these poultry production and trade networks needs to be taken into consideration at all levels. The first objective of this work was to list the identified routes of AI spread within poultry production and trade networks. The second objective was to improve the understanding of the current knowledge and gaps on the role of these animal, fomite and human movements within the poultry production and trade networks on the global AI spread, to inform the need for further research.

Materials and methods

Protocol

A scoping literature review was conducted according to the PRISMA-ScR guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) [23,24] (S1 Table). This study followed the methodology proposed by Arksey and O'Malley [25]: identifying the research question, identifying relevant references, selecting references, charting the data, collating, summarizing and reporting the results.

Identifying research questions

The scoping review was conducted to answer the following research questions:

1) What are the identified routes of AI spread?
2) What is the role of animal, human and fomite movements in the global spread of AI within poultry production and trade networks?

Studies looking at the spread of all AI subtypes (including both LPAI and HPAI) were included. Global spread through wild birds and more specifically migratory birds was not included in this review as it has been the focus of a recent review [10]. Moreover, our review focused only on animal health and not on human health.

Identifying relevant references

Eligibility criteria

This literature search included references published between January 1975 and May 2019 (inclusive), in the English language and with available abstracts.

Information sources

This study used seven information sources (CAB Abstract, Web of Science, Medline, Scopus and Science direct databases) to identify references.

Search

Twelve domains were included in the search, with several keys words for each, i.e. diffusion ("diffusion OR transmission OR spread"), emergence ("emergence OR introduction OR outbreak"), epidemiology ("epidemiology"), risk ("risk"), model ("model"), influenza ("influenza"), avian ("avian OR poultry OR duck OR chicken OR chicks OR geese OR turkey OR quail OR partridge"), network ("network OR organization OR value-chain"), production ("production OR company OR farm OR industry OR sector"), trade ("commercial OR trade"), movement ("traffic OR mobility OR movement") and domestic ("domestic"). The search algorithm was the following combination of these twelve domains: [(diffusion) OR (emergence) OR (epidemiology) OR (risk) OR (model)] AND [influenza] AND [avian] AND [(network) OR (production)] AND [(trade) OR (movement) OR (domestic)]. As an example, the search request used for Scopus on the 31 Mai 2019 was: (TITLE-ABS-KEY (diffusion OR transmission OR spread OR emergence OR introduction OR outbreak OR epidemiology OR risk OR model) AND TITLE-ABS-KEY (influenza) AND TITLE-ABS-KEY (avian OR poultry OR duck OR chicken OR chicks OR geese OR turkey OR quail OR partridge) AND TITLE-ABS-KEY (network* OR organization* OR value-chain OR compan* OR production* OR farm* OR industr* OR sector) AND TITLE-ABS-KEY (commercial OR trade OR traffic OR mobility OR movement OR domestic)).(S2 Table).

An additional search was performed using Google Scholar to identify any relevant references not published in peer-reviewed journals. This search was made following the recommendations of Haddaway *et al*. on literature search using Google Scholar [26]. The literature search using Google Scholar is technically limited because of a specific and simple construction of the search algorithm with the possibility of using only one "AND" and a limited number of key words. Because of these limitations, a different search algorithm was used: ["avian influenza" AND [(network) OR (trade) OR (movement)]] with the use of the same key word domains as previously described. Moreover, as the references have to be imported manually, the removal of duplicated searches between literature databases and Google search was performed during the screening step to ease the process. Grey literature retrieved from personal contacts (e.g. FAO reports) and references identified through citations were also included in this analysis. All references retrieved from the scientific databases were imported into Zotero® version 5.0 and duplicate references were removed.

References selection

The references were selected through a first screening phase, based on title, abstract and full text if necessary using the following exclusion criterion: 1) "references not on AI spread" to address the first research question. The remaining references were then selected through another screening phase on abstract and full text if necessary using the following exclusion criteria: 2) "references not within poultry production and trade networks" and 3) "references on risk factors without considering animal, human or fomite movements". A flow chart diagram of the inclusion selection process for publication in this study was developed based on the PRISMA approach (Fig 1).

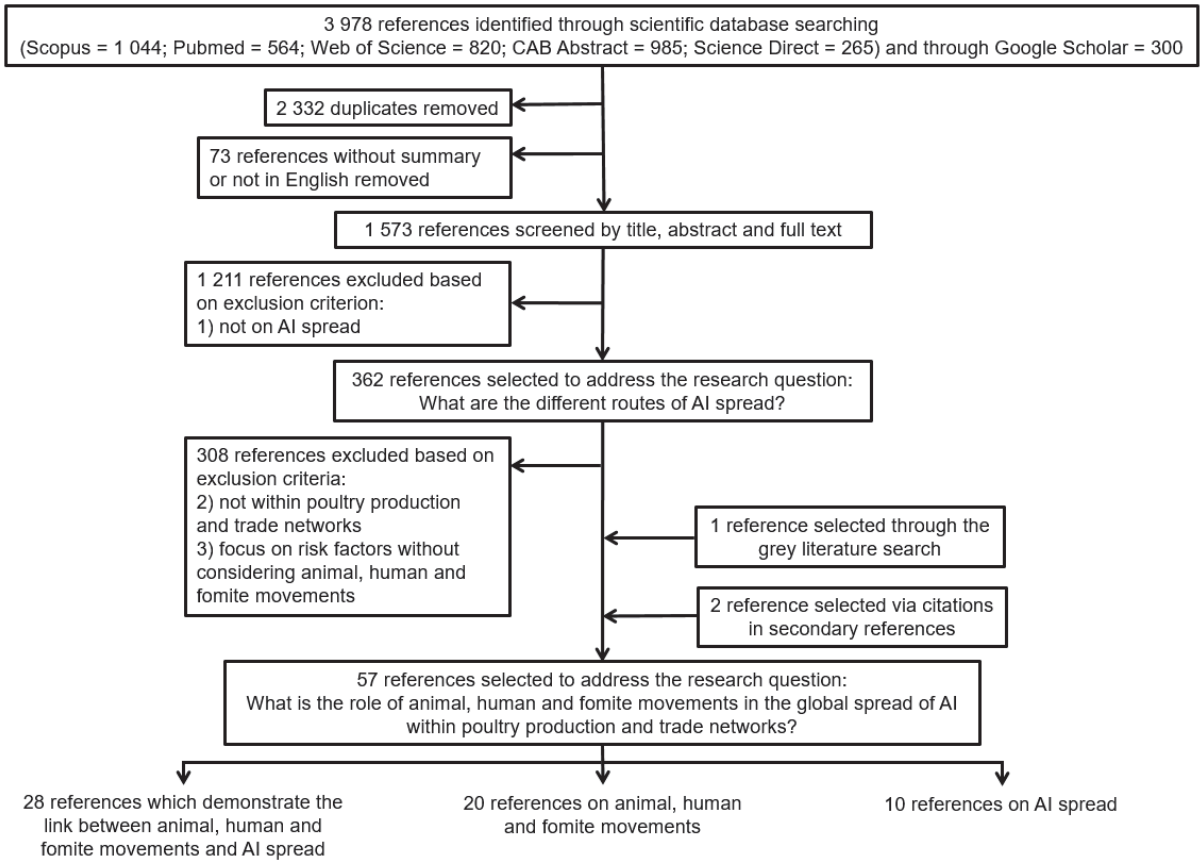


Fig 1. Flow chart diagram of the study selection process for inclusion in this scoping review

Data charting process and data items

A database template was developed in Microsoft Excel® version 2007 to extract the following data from the retrieved references from the first screening step: type of routes studied and type of risk factors studied. Another database template was developed in Microsoft Excel® version 2007 to extract the following data from the retrieved references from the second screening step: year, location, study objectives, study type, data source, method to analyse data, type of network studied, type of movement studied and results (results on AI spread, animal movements, human movements, on the role of these movements in AI spread, other results). A descriptive analysis of the references linked to the review topic was performed at each screening step and described in this paper.

Synthesis of results

References selected after the first screening step were used to describe the routes of AI spread between different compartments (commercial farm, production and trade network, wild birds, etc.). Among these selected references, those focused on risk were analysed separately as they provided information on the risk of the different AI pathways listed. These references focused on risk factors were classified according to the following compartments: international trade, national trade, poultry production network, commercial farm, backyard, environment and wild birds. The risk factors presented in these references were then categorised according to the risk of AI transmission analysed: risk of transmission within a compartment (e.g. within farm) or risk of transmission between compartments (e.g. from wild birds to farm). The result of this classification was used to build a figure on the different compartments involved in AI circulation and the transmission pathways between them. The remaining references before the application of the third selection criteria were classified between the different compartments considered on this figure. References selected after the second screening step were classified into three groups following the study objectives. Major results linked to the second research question were summarized.

Results

This study retrieved 3,978 references from the scientific databases including 2,332 duplicates and 73 references removed because they were not written in English or were missing an abstract (Fig 1). Those 362 references were selected to identify the different AI spread pathways (first research question) (348 on HPAI spread, 12 on LPAI spread and 2 on both). References not related to poultry production and trade networks or on risk factors without considering animal, human and fomite movements (308) were removed (Fig 1). In addition to the remaining 54 references, three references from the grey literature and identified through citations were included at this stage. These 57 references (54 on HPAI spread, 1 on LPAI spread and 2 on both) were used to improve the understanding of the current knowledge and gaps on the role of these animal and human movements, including fomites, within the poultry production and trade networks in the spread of AI (second research question).

Identified routes of avian influenza spread

Among the 362 selected references, 276 described the different AI spread pathways while 86, which focused on risk factors, addressed the risk of these different pathways. Most of the retrieved references related to AI spread pathways were looking at the poultry production and trade network level (49/276) and at the commercial farm level (84/276), as our literature search focused on poultry production and trade networks (Fig 2). Nevertheless, many of the articles identified were related to the spread of AI in wild birds (108 references, including 32 that discussed interactions between wild birds and commercial farms while the other references discussed AI spread within wild bird populations) and backyard (44/276). Only a limited number of references studied the role of international trade (5/276) and these references were also selected in this process [27–31].

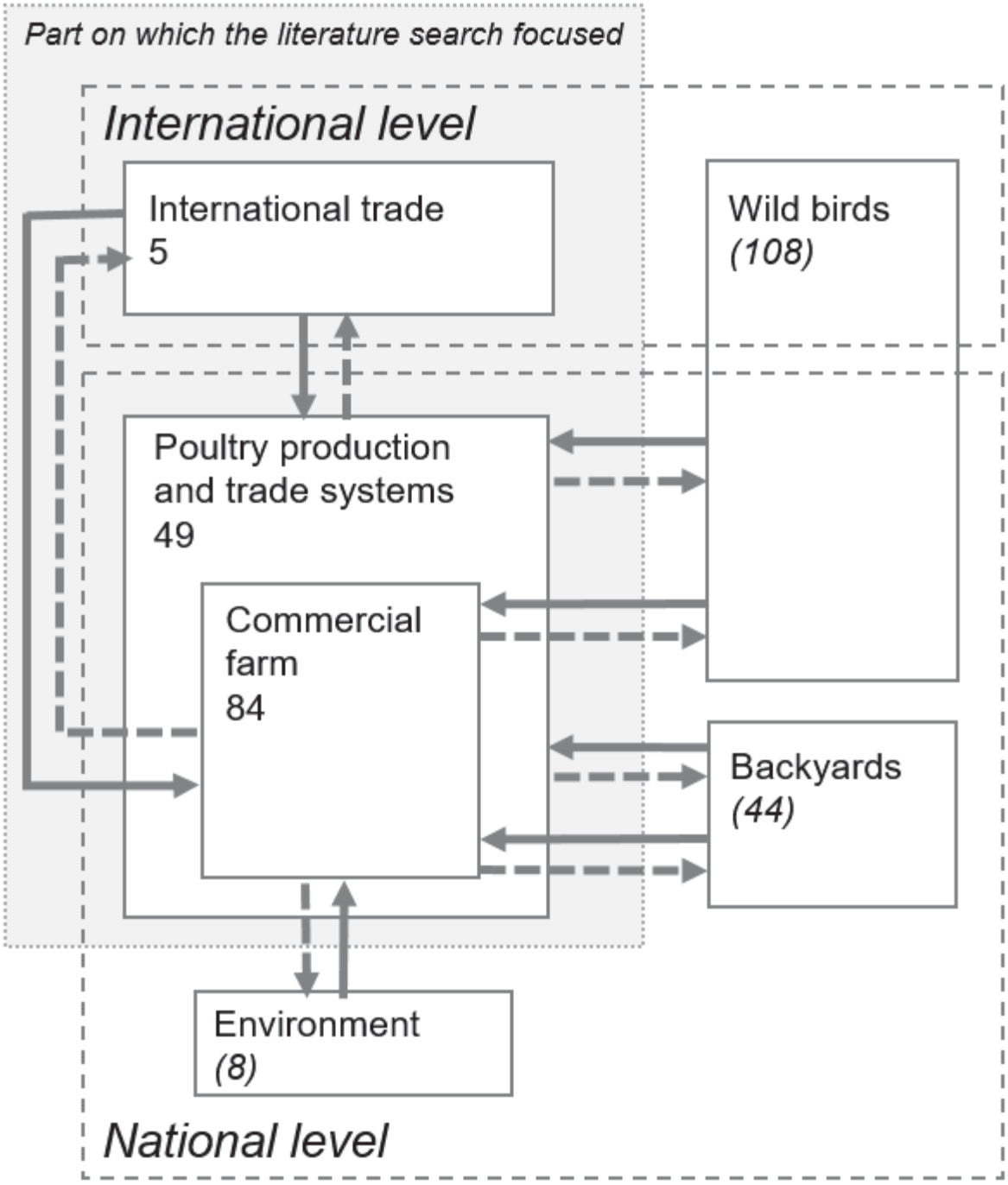


Fig 2. The different compartments of avian influenza virus circulation and links between them: demonstrated circulation (plain arrow); suspected circulation (dash arrow).

Number without bracket: Number of references identified on avian influenza (AI) spread at the compartment level. Number with bracket: Non exhaustive number of references identified on AI spread at the compartment level. Plain arrow: AI pathways from one compartment to another studied by at least one record on risk factors of AI spread selected

by the literature search. Dash arrow: Possible AI pathways from one compartment to another: not studied by any record on risk factors of AI spread selected by the literature search.

A large number of references (86) focused only on risk factors including the risk between and intra-commercial farms and trade and production networks (Table 1). A limited number of references studied the risk at the interface between trade and production networks and backyard, environment and wild birds.

Table 1. Classification of the 86 references focusing on risk factors of avian influenza spread according to the compartment studied and/or the transmission pathway studied. Light grey: less than 5 references, medium grey: between 5 and 20 references, dark grey: more than 20 references**.**

From \ To	International trade	National trade network	National production network	Commercial farm	Backyard	Environment	Wild birds
International trade	0	1	4	2	0	0	0
National trade network	0	4	0	10	3	0	0
National production network	0	0	10	13	1	0	0
Commercial farm	0	0	0	28	0	0	0
Backyard	0	2	1	7	NA	NA	NA
Environment	0	0	0	13	NA	NA	NA
Wild birds	0	0	8	27	NA	NA	NA

NA: non applicable, when both compartments (origin and destination) were not included in the search question, i.e. backyard, environment, wild birds. 0: no reference on the 86 selected references on risk factors studied these transmission pathways.

Animal and human movements and avian influenza viruses spread within poultry production and trade networks

Fifty-seven references remained after the application of the exclusion criteria 2) “references not related to poultry production and trade networks” and 3) ”references on risk factors without considering animal, human and fomite movements” and the addition of references identified through citations as well as from the grey literature (Fig 1, Table 2, S3 Table).

These references can be divided into three groups according to their main objectives: studies which aimed to 1) demonstrate the link between animal, human and fomite movements and AI spread within poultry production and trade networks (28 references); 2) describe animal, human and fomite movements in a context of AI spread within poultry production and trade networks (but with no direct demonstration of the link) (20 references); 3) describe the AI spread within the production and trade networks (without making explicit links to animal, human and fomite movements) (10 references) (Table 2). One of these studies described a live bird market network and studied AI spread within live bird markets but did not demonstrate the link between the two [32].

Table 2. Classification of the selected studies on animal and human movements and AI spread within poultry production and trade networks according to the type of network studied, the objectives, the type and location of the study

Classification	Type of network studied	Objectives	Type of study	Location	References
Studies which aimed to demonstrate the link between animal, human, fomite movements and AI spread within the poultry production and trade networks	International trade network	To determine if the international spread of HPAI H5N1 was influenced by the poultry trade from infected countries	Modelling	Asia	[30]
		To evaluate the risk of introduction and dissemination of HPAI through legal and illegal trade	Risk assessment	Ethiopia, Spain, Vietnam	[27,29,31]
	National or local trade network	To investigate association To improve knowledge on live bird trade To assess surveillance and control strategies	Modelling	China, Indonesia, Vietnam	[33–35]
			Network analysis	China, Pacific Islands, Vietnam	[33,36–40]

		To assess biosecurity practices			
	National or local production network	To identify the role of commercial farms in the persistence and the spread of AI To assess surveillance and control strategies To assess the risk of AI spread	Modelling	France, Netherlands, UK, USA	[41–51]
			Network analysis	Korea, South Africa, UK	[51–53]
			Risk assessment	Australia, USA	[54–56]
Studies which aimed to describe animal, human and fomite movements in a context of AI spread within poultry production and trade networks (but with no direct demonstration of the link)	International trade network	To describe genetics value-chain	Descriptive analysis	Global	[28]
	National trade network	To describe poultry trade network To assess surveillance and control strategies	Network analysis	Bangladesh, Cambodia, Kenya, Mali, Vietnam	[32,57–61]
			Descriptive analysis	China, Vietnam	[62,63]
	National production network	To describe the poultry production network	Network analysis	China, Egypt, Indonesia, Kenya, Nepal, Nigeria,	[64–70]

		To assess surveillance and control strategies To assess the impact of a potential HPAI introduction	Descriptive analysis	Australia, Switzerland, UK	[71–74]
Studies which aimed to describe AI spread within the production and trade networks (without making explicit links to animal, human and fomite movements)	National trade network	To analyse AI spread To assess surveillance and control strategies	Modelling	India, Vietnam	[32,75]
	National production network			Italy, France, Ghana, Netherland, Nigeria, USA, Vietnam	[76–83]

UK, United Kingdom; USA, United States of America

References on AI spread mostly used epidemiological modelling, while references on animal, human and fomite movements mostly used network analysis. Both approaches show the link between movements and disease spread: network analysis represents the connections between different units and assesses their relative importance in the network (centrality or connectivity) while disease modelling integrates such movements as parameters. Two studies actually combined both approaches [33,51]. This combination made it possible to use the connections described by network analysis as input parameters for the epidemiological model.

It is noteworthy to mention that network analysis studies mainly relied on data taken from field studies (e.g. cross-sectional interviews) and/or official data (e.g. from the Ministry of Agriculture or from national veterinary services) while epidemiological modelling mostly relied on official data (usually entered in national or global databases) and/or data from scientific literature. Only three studies included data obtained directly from the private poultry industry [42,48,54].

Type of animal and human movements

From the 57 references, 48 studied animal and human movements (Table 2). Movements were described according the type of network studied (Table 2): international trade network, national trade network and national production network.

Only a limited number of studies looked at the international trade network and these only studied animal movements (Table 3): animal genetics trade at the global level [28], live chicken trade at the regional level (Asia) [30] and risk of disease introduction in a country through day-old chicks (DOC) [29] or adult bird imports [31]. One reference studied illegal international trade of DOC and adult birds between two countries linked to AI spread [27]. Another reference focused on the national trade network in Cambodia and briefly mentioned illegal trade from neighbouring countries [61].

Table 3. Description of the results of the 48 selected references which studied animal, human and fomite movements within poultry production and trade networks

Type of movements	Species considered	References
International movements		
International trade of live birds	day-old chicks	[28,29]
	hatching eggs	[28]
	chickens	[30,31]
	ducks, turkeys	[31]
Illegal trade of live birds	spent hens, ducklings, day-old chicks	[27]
National movements		
Animal movements		
Movements in link with the trade network	poultry	[32–40,57,59–61,63,67]
	broiler chickens	[64,65,68–70]
	layers	[65,68,69]
	indigenous chickens	[65,68,69]
	ducks	[62,64,69]
Between farms movements	ostriches	[53]
	ducks	[44,58]
Movements from hatchery	day old chicks, hatching eggs, broiler chickens	[43,54,64–66,68,70,72,73]
	day old chick, hatching egg layer	[65,68,72,73]
	day old duckling, hatching eggs duck	[72,73]
	ostrich chicks	[72]
Movements to poultry show	chicken, duck	[72]
Fomite movements		
Slaughterhouses vehicles	ducks	[41]
	poultry	[42,50,51,71]

	broiler chickens	[47,70,74]
	layers	[47,74]
Catching team or bird pick up	poultry	[42,48,71]
	broiler chickens	[46,47,55,56,74]
	layers	[46,47,55,56,74]
	turkeys and broiler ducks	[46]
	ready to lay parents and parents and grandparents stock	[46]
Feed deliveries	poultry	[50,52,71]
	broiler chickens	[43,49,54,65,68,70,73,74]
	layers	[49,65,68,73,74]
	turkeys	[49,73,74]
	quails and breeders	[49]
Egg transport (egg tray, egg pallet, egg collection)	layers	[45,46,55,56]
	parents and grandparents stock	[46]
Litter and manure management	poultry, ready to lay parents and parents and grandparents stock	[46]
	broiler chickens	[43,54,56,70]
	layers	[56]
Dead birds pick-up	broiler chickens	[56,73]
	layers	[72,73]
	ducks	[72,73]
	turkeys	[73]
Shared equipment	free-range layers	[56]
	broiler chickens	[56,70]
Human movements		
Traders	poultry	[32,33,67]
Veterinarian	poultry	[52]
	broiler chickens	[65]
	layers	[65]

	ready to lay parents and parents and grandparents stock	[46]
Vaccination team	broiler chickens, layers, turkeys, quails and breeders	[49]
Cleaning and disinfection team	broiler chickens, layers, turkeys, quails and breeders	[49]
Individual technician	broiler chickens	[70]
Technician/ company workers	ducks	[41,72]
	poultry	[42,50]
	broiler chickens	[43,49,54,55,72]
	turkeys, quails and breeders	[49]
	layers	[49,55,56,72]
Shared farm workers (part-time, hired help)	broiler	[43,54,56]
	layers	[56]
Non-company commercial services (gas delivery, meter reading, maintenance)	broiler	[43,54]
Visiting poultry show	chickens, ducks	[72]

At the national level, three types of movement were studied: animal, human and fomite movements. Overall, all types of production were studied, from breeders to production birds, including DOC and hatching eggs and a majority of domestic species (chicken broilers, layers, ducks, turkeys, ostriches, quails, indigenous birds). Animal movements are either movements linked to the trade network or to the production network. Three references looked at movements related to the specific structure of a production network: the fattening duck production in France [44], free-grazing duck production in Vietnam [58] and ostrich production in South-Africa [53]. These production networks require a change of farm or location for the different stages of growth of the birds, which involves a lot of between-farm movements. One reference looked at movements linked to poultry shows [72]. In regard to fomites linked to AI spread, the majority of studies focused on feed deliveries, slaughterhouse

vehicles and catching team, then dead bird pick-up, egg transport (hatching eggs and table eggs), manure management and shared equipment. In terms of human movements, the most studied populations were poultry companies' technicians and/or workers, veterinarians and traders. Some references also considered vaccination and cleaning and disinfection teams [49] or private individual technicians [70].

Link between animal and human movements within poultry production and trade networks and the spread of avian influenza viruses at the national and international level

From the 48 references, only 28 studied the link between animal and human movements and AI spread within poultry production and trade networks. These references were classified according to the type of network studied: international trade network (3/28), illegal trade network (1/28), national trade network (8/28) and national production network (16/28) (Table 2). None of the references on poultry production network considered the full network (i.e. from hatchery to slaughter). The references on poultry production networks were all conducted in high-income countries (HIC) while those on national poultry trade networks were all conducted in low- and middle-income countries (LMIC). Moreover, the references on trade networks all took place in Asia except for one reference (Pacific Islands [36]).

Animal movements at the international level

While looking at trade at the international level, one study in the Southeast Asia region showed that the risk of a country being infected increases with the number of live chickens imported [30]. But the model of this study showed no significant interaction between infection and duck importation and a negative significant interaction between infection and turkey importation. On the other hand, a risk assessment of the introduction of HPAI H5N1 infection into Spain showed that the import of ducks was more at risk than the import of turkeys and chickens [31]. Olive *et al*. considered the risk of HPAI introduction in Ethiopia through DOC as negligible [29]. Looking at the risk of HPAI introduction through illegal trade in Vietnam, Desvaux *et al*. showed that the live poultry trade represents a high risk of HPAI introduction

and considered that the risk of exposure of chickens in Vietnam was lower after the introduction of DOC than spent hens or ducklings [27].

Animal movements within the poultry trade network at the national level

Only one study showed an association between the movements of live poultry and the persistence of AI viruses at the farm level [36]. The seven others showed the association between live bird markets and animal movements within trade networks and risk of AI spread. Some studies showed a significant association between AI infections in live bird markets or in the market location and the movement of live birds [39,40]. Roche *et al*. showed the high probability of infection of a live bird market after movement of live birds from an infected village [35]. Moreover, Fournié *et al*. showed that live bird markets with high connectivity in a trade network had a higher probability of being infected and of infecting other markets [33] and that control measures on live bird markets such as market closure or rest day reduced the number of secondary cases per single infected case [34]. Furthermore Soares Magalhaes *et al*. showed that an increase of poultry trade (e.g. for Chinese New Year Festivities) influences the risk of poultry and human AI infections [38]. Live bird markets are indeed central in the trade networks in most Asian countries. Nonetheless, Martin *et al*. identified no significant association between movements within networks and the infectious status of the live bird market in South China [37]. It should however be noted that in this study the live bird market from counties with previous HPAI infection history was significantly less connected than the live bird market from counties with no infection history.

Animal, fomite and human movements within the poultry production network at the national level

At the poultry production network level, three studies conducted an analysis of movements at almost all production stages. All studies were at national level: one on fattening duck production network in France [44], another on poultry production network in the Netherlands [46] and one on the ostrich production network in South Africa [53]. Moreover, only two studies also considered breeding stocks [46,49] and one hatching egg movements [45].

Two studies identified company integration as a pathway for high risk of between-farm AI transmission [45,54]. Furthermore, two modelling studies established that the wide spread of AI within poultry production networks is possible, even if the event was rare [42,50].

Two references studied the role of animal movements within poultry production networks in AI spread. In networks with a lot of between-farm animal movements (e.g. ostriches, fattening ducks) infected farms were more central and more connected within their network as compared to the non-infected farms [44,53].

Thirteen references studied the role of fomite movements in AI spread within poultry production networks. Several studies demonstrated the role of slaughterhouse trucks in the modelled outbreak size [41,42,50]. Moreover, modelling studies concluded that the implementation of control measures on this transmission pathway reduced AI spread [47,51]. Moreover, the role of catching companies or bird pick up networks in the increase of AI spread risk has been identified [42,47,48,55,56]. Feed deliveries were identified by modelling studies as an important transmission modality [43,49,50]. Egg transport (including egg tray, egg pallet and egg collection) was identified as an important disease pathway between layer farms based on risk assessment [55,56]. Lastly, one study showed that dead bird pick-up can be considered to be an essential pathway of AI spread and that shared equipment is a possible pathway [56].

Nine references studied the role of human movements within poultry production networks in AI spread, especially company technicians or workers. Risk assessment studies highlighted these movements as an important AI risk pathway [55,56]. Modelling studies demonstrated an association between AI spread and company workers movements [41–43]. Leibler at al. identified part-time workers as significantly contributing to the increase of AI spread [54]. Movements of veterinarians along with manure, egg transport and catching team movements also play a role in AI spread [46]. Infected farms are more central in networks connected by farms using the same medicine business and the same feed business than non-infected farms [52].

Some references identified multiple transmission routes in AI spread within poultry production networks. Live bird movements were considered as a major route of AI spread when production processes requires live birds movements between farms (e.g. fattening duck or ostrich) [44,53]. But these movements were considered as a minor route when production

processes are based on all-in/all-out system (e.g. broiler or layer) [43,45,46,49,54]. While most of the studies agreed on the other transmission routes to consider (Table 3), the relative importance of these routes with AI spread differed (Table 4). Sharkey *et al*. identified that more AI infections were attributable to integrated company personnel contacts than feed or slaughter contacts [50]. Dent *et al*. showed that the highest proportion of outbreaks occurred with integrated company personnel movements [42]. For layer production, the transmission route most at risk were fomites movements related to egg transport (e.g. egg tray and egg pallets) compared to other fomite movements (e.g. feed delivery) or human movements (e.g. company technician, veterinarian, shared farm workers) [45,56]. For broiler production, the results were more contrasted. Some studies demonstrated that feed delivery and human movements (e.g. company technician, veterinarian, farm workers) were the routes most at risk [43,54], other studies identified shared bird pick-up transport (to slaughter) as the most at risk route for AI spread [46,56].

Table 4. Risk characterisation of AI spread through the different routes within national poultry production networks identified by this literature review

Type of movement	AI spread routes	Risk level	References
Live animal movements	Production process which requires live bird movements between farms such as fattening duck or ostrich productions	High	[44,53]
	Production process based on all-in/all-out system such as broiler or layer productions	Low	[43,45,46,49,54]
	Chick movements from hatchery	Moderate	[43,54]
Fomite movements	Bird pick-up to slaughter for broiler production	High	[46,56]
	Feed delivery	High	[43,54]

	for broiler production		
	Egg collection for layer production	High	[45,56]
	Manure and litter management	Low to moderate	[43,46,54,56]
	Shared equipment	Moderate	[56]
Human movements	Integrated company personnel (manager, staff working on multiple premises, veterinarian)	High	[42,50]
	Human movements associated within in-house contact (company personnel, veterinarian, farm workers)	High	[43,45,46,54,56]

Discussion

First, this review highlighted the fact that only a limited number of studies looked at the role of animal, human and fomite movements within poultry production and trade networks in the spread of AI. All studies describing a link between these movements and AI spread were actually based on modelling work (e.g. epidemiological, network analysis or risk assessment models) rather than experimental work. Indeed, it is highly challenging to show evidence of a link between a specific movement and the cause of an outbreak in the field, given the complexity and numbers of movements involved. Studies using pre-movement samplings can only show the presence of the virus but cannot prove that this virus will infect another bird once the movement has occurred [58]. Most studies are based on modelling and would require field validation to improve our global knowledge on this issue. Moreover, only a few studies used real AI outbreak data to parameterize the models [37–40,44,52,53].

The role of human and fomite movements has mostly been studied within national poultry production networks but never within international poultry production networks (e.g. poultry production company with production units in several countries). This role should not be

neglected. At the national poultry production network level, studies have shown that human and fomite movements were more important routes than live bird movements [43,45,46,49,54]. Indeed, even if the transmission probability through direct contact from one infected bird to another is the highest of all transmission routes, the probability of this contact occurring is low. This is due to the poultry production process with the all-in and all-out system. Live birds leaving a farm to go to slaughter ends the transmission risk [45,49]. This process does not apply to fattening duck and ostrich production networks where live bird movements play a large role in AI transmission [44,53]. At the national poultry trade level, most studies made no distinction between traders' movements and the movements of the poultry that they trade. It is therefore impossible to identify the link between human and fomite movements and AI spread in trade networks, even if this link certainly exists, as for the production network. Some articles suggested that the global trade of live domestic birds or poultry by-products may play a major role in the global spread of AI [28,84,85]. Only a few references actually demonstrated this role and mainly linked to live animal trade networks [27,29–31]. Most of these studies used risk assessment and this literature review may have missed other risk assessment studies at national or local level due to selecting English written papers only. It would be interesting to look at this work led by national veterinary services. Nonetheless, as these risk assessment studies focused at national level, the studies do not usually address the link between movements and AI spread at global level.

Considering the large number of references on AI in the literature, the structured selection process using PRISMA-ScR guidelines mitigated the risk of missing key articles in scope with the research questions. Only two references were identified through subsequent citations, which highlighted the strength of the search algorithm. The main target of this review was international and national poultry production and trade networks. However, as farms are an element of the poultry production and trade networks, many studies initially identified by the algorithm (and removed with the exclusion criteria) targeted AI spread at farm level only (within farms or between farms) but not in direct link with the whole network.

Even if a majority of references considered only HPAI spread, this review also looked at papers focused on LPAI spread [41] or both LP and HP spread [55,56,82]. Indeed, transmission pathways are highly similar for HPAI and LPAI, even if transmission probability might vary [55]. Moreover, LPAI are more likely to spread widely than HPAI due to the lack of detection and

reporting [55,56]. Furthermore, Nickbakhsh *et al*. have shown that LPAI and HPAI co-infections can lead to a prolongation of HPAI outbreak due to partial cross-protection [82]. LPAI might therefore play a critical role in HPAI surveillance and control performances.

It is also important to note that no references on full production networks (from hatchery to slaughter) were identified from this review, even if some references looked at movements at several stages of the whole poultry production network [44,46,53]. One reason could be the lack of data at some stages of the production network (e.g. hatchery or slaughterhouse). In addition, when they do exist, data from the private sector are confidential and the veterinary services and researchers have limited access to them. Similarly, data on poultry production networks at the international level are not publically accessible essentially due to confidentiality issues from private producers [28]. Therefore, all studies rely on public official data, which are often outdated and of lower precision and quality than private sector data. Access to these data is key for a full understanding of the role of movements within poultry production and trade networks in the global spread of AI. Stronger public-private partnerships could facilitate public data access and improve disease control benefits for the private sector [86,87].

It is interesting to note that most studies on poultry production networks have been conducted in HIC while all studies on trade networks have been conducted in LMIC. On one hand, the structure of poultry production networks in LMIC with many small-scale farms needs live domestic bird trade networks to structure this network. As the biosecurity level on these small-scale farms is low, they represent a high risk of AI spread in the country. This could explain why studies conducted in LMIC mostly focused on trade networks. On the other hand, the trade of live domestic birds in HIC has become marginal compared to the trade of poultry by-products and poultry production is highly integrated, hence the final product of the value-chain for the consumers is poultry meat. Poultry trade networks have been well studied in LMIC, especially during the 2004 – 2006 H5N1 pandemic waves, and their role in disseminating AI viruses has been evidenced. Live bird markets have been identified as a major source of human infections [88]. Poultry production networks including international ones are present in LMIC and sharply connected to traditional farming (backyard) and live bird trade [89]. Only a few reports described the poultry value-chain in developing countries with high poultry production, in particular Egypt [90] and Indonesia [69,91] and with mid-size poultry

production, i.e. Kenya [65,92] and Nepal [68]. Yet, this description was only intended to provide information for biosecurity, surveillance and control measures rather than trying to understand the role of animal and human mobility within these networks in the spread of AI. Limited data access and possibility of intervention could explain why studies led by international organisations have focused on backyard, semi-commercial and trade networks, including live bird markets.

At the international level, live poultry and the poultry by-product trade is controlled by trade regulations issued by the OIE [93]. If a country wants to export live poultry and poultry by-products, its national regulatory authorities have to provide evidence that the country or zone/compartment within the country is free of AI. For this, they should use active and passive surveillance, according to the recommendations of the OIE Terrestrial Code 2018 [93]. AI outbreaks have huge consequences on international trade; even a short-term crisis can have a long term impact on trading patterns and policy decisions as well as on industry development [94]. For example, following the 2003-2004 HPAI H5N1 epidemic in South East Asia, Japan stopped importing frozen poultry meat from China and Thailand and increased its importations from Brazil [95]. The economic impact of the 2003-2004 H5N1 AI wave in Thailand due to trade bans was estimated at almost 1.5% of gross domestic product [96]. Taking the US as another example, trade bans imposed by trading partners after the 2014-2015 HPAI outbreaks were valued at almost 14% of the year's total trade revenue [97]. Nevertheless, the potential role of trade in the risk of global spread of animal diseases has been discussed but not extensively studied, as shown in this review work.

The role of wild birds in the dissemination of AI viruses has been extensively studied [10]. Phylogenetic epidemiology can provide clues to identify the source of introduction and spread modalities of AI [7,98]. Nonetheless, in some cases, the initial source of introduction of the virus has never been clearly evidenced, especially between infected wild birds or contaminated movements within international poultry trade and production networks. This work has highlighted the fact that, even if wild birds were contributing to AI spread and maintenance at the global level, other factors including animal, human and fomite movements within poultry production and trade networks play a role in the global spread of AI. Although every context is different depending on the countries considered, it would be interesting to

run a comparative risk analysis on the risk of introduction and spread of AI from wild birds or within poultry production and trade network movements at the global level.

Conclusion

Despite the intensive circulation of AI in the last 15 years and the large number of studies that have examined its spread, this review has shown that only a limited number of studies have been focused on the role played by animal, human and fomite movements in this spread within poultry production and trade networks. Most studies have described the different AI spread routes, but without looking at the risk associated with these routes, especially between commercial farms and the rest of the production and trade networks. This work has confirmed that production and trade networks are considered to play a role in AI spread but they have only been studied partially. Animal movements play an important role in AI spread within national trade networks whereas human and fomite movements play an important role in AI spread within national poultry production networks. Nevertheless, this has never been demonstrated with field data. Although, the international legal and illegal trade of live poultry is recognised as possible routes of AI spread between countries, this has never been directly studied. A more holistic approach to the AI circulation routes including all compartments, such as commercial farms, production and trade networks, wild birds, environment and backyard, is essential to fully understand the global spread of AI and to inform relevant surveillance and control strategies. The complexity of poultry production and of AI spread is most likely part of the reasons for these gaps, but the limited access to production and trade data for public researchers is definitely a barrier to this knowledge. There is therefore a need to study the role of animal, human and fomite movements within poultry production and trade networks in the global spread of AI in partnership with both public and private actors to fill this gap.

Acknowledgments

The authors acknowledge the reviewers for their valuable comments, which have greatly helped them to improve the manuscript.

References

1. FAO. Meat Market Review. Rome, Italy: Food and Agricultural Organization of the United Nations; 2018 Apr. Available: http://www.fao.org/3/I9286EN/i9286en.pdf
2. FAO. Food Outlook - Biannual report on global food markets. Rome, Italy: Food and Agricultural Organization of the United Nations; 2018 Jul p. 161. Available: http://www.fao.org/3/ca0239en/CA0239EN.pdf
3. Alexander DJ, Brown IH. History of highly pathogenic avian influenza: -EN- Historia de la influenza aviar altamente patógena -FR- Histoire de l'influenza aviare hautement pathogène -ES-. Rev Sci Tech OIE. 2009;28: 19–38. doi:10.20506/rst.28.1.1856
4. Wan XF. Lessons from Emergence of A/Goose/Guangdong/1996-Like H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses and Recent Influenza Surveillance Efforts in Southern China. Zoonoses Public Health. 2012;59: 32–42. doi:10.1111/j.1863-2378.2012.01497.x
5. Chatziprodromidou IP, Arvanitidou M, Guitian J, Apostolou T, Vantarakis G, Vantarakis A. Global avian influenza outbreaks 2010–2016: a systematic review of their distribution, avian species and virus subtype. Syst Rev. 2018;7: 17. doi:10.1186/s13643-018-0691-z
6. Kwon J-H, Swayne DE, Noh J-Y, Yuk S-S, Erdene-Ochir T-O, Hong W-T, *et al*. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N8) Viruses Reintroduced into South Korea by Migratory Waterfowl, 2014–2015. Emerg Infect Dis J. 2016;22: 507–510. doi:10.3201/eid2203.151006
7. Fourment M, Darling AE, Holmes EC. The impact of migratory flyways on the spread of avian influenza virus in North America. BMC Evol Biol. 2017;17. doi:10.1186/s12862-017-0965-4
8. Lee D-H, Bertran K, Kwon J-H, Swayne DE. Evolution, global spread, and pathogenicity of highly pathogenic avian influenza H5Nx clade 2.3.4.4. J Vet Sci. 2017;18: 269–280. doi:10.4142/jvs.2017.18.S1.269
9. Li L, Bowman AS, DeLiberto TJ, Killian ML, Krauss S, Nolting JM, *et al*. Genetic Evidence Supports Sporadic and Independent Introductions of Subtype H5 Low-Pathogenic Avian Influenza A Viruses from Wild Birds to Domestic Poultry in North America. J Virol. 2018;92: e00913-18. doi:10.1128/JVI.00913-18
10. The Global Consortium for H5N8 and Related Influenza Viruses. Role for migratory wild birds in the global spread of avian influenza H5N8. Science. 2016;354: 213–217. doi:10.1126/science.aaf8852
11. Tosh C, Nagarajan S, Kumar M, Murugkar HV, Venkatesh G, Shukla S, *et al*. Multiple introductions of a reassortant H5N1 avian influenza virus of clade 2.3.2.1c with PB2 gene of H9N2 subtype into Indian poultry. Infect Genet Evol. 2016;43: 173–178. doi:10.1016/j.meegid.2016.05.012

12. Garske T, Clarke P, Ghani AC. The Transmissibility of Highly Pathogenic Avian Influenza in Commercial Poultry in Industrialised Countries. PLOS ONE. 2007;2: e349. doi:10.1371/journal.pone.0000349
13. Savill NJ, St Rose SG, Keeling MJ, Woolhouse MEJ. Silent spread of H5N1 in vaccinated poultry. Nature. 2006;442: 757–757. doi:10.1038/442757a
14. Spekreijse D, Bouma A, Koch G, Stegeman JA. Airborne transmission of a highly pathogenic avian influenza virus strain H5N1 between groups of chickens quantified in an experimental setting. Vet Microbiol. 2011;152: 88–95. doi:10.1016/j.vetmic.2011.04.024
15. Ssematimba A, Okike I, Ahmed GM, Yamage M, Boender GJ, Hagenaars TJ, *et al*. Estimating the between-farm transmission rates for highly pathogenic avian influenza subtype H5N1 epidemics in Bangladesh between 2007 and 2013. Transbound Emerg Dis. 2018;65: e127–e134. doi:10.1111/tbed.12692
16. Vergne T, Fournié G, Markovich MP, Ypma RJF, Katz R, Shkoda I, *et al*. Transmission tree of the highly pathogenic avian influenza (H5N1) epidemic in Israel, 2015. Vet Res. 2016;47: 109. doi:10.1186/s13567-016-0393-2
17. Xu W, Berhane Y, Dubé C, Liang B, Pasick J, VanDomselaar G, *et al*. Epidemiological and Evolutionary Inference of the Transmission Network of the 2014 Highly Pathogenic Avian Influenza H5N2 Outbreak in British Columbia, Canada. Sci Rep. 2016;6: 30858. doi:10.1038/srep30858
18. Dhingra MS, Artois J, Dellicour S, Lemey P, Dauphin G, Von Dobschuetz S, *et al*. Geographical and historical patterns in the emergences of novel highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5 and H7 viruses in poultry. Front Vet Sci. 2018;5. doi:10.3389/fvets.2018.00084
19. Dixon MW. Biosecurity and the multiplication of crises in the Egyptian agri-food industry. Geoforum. 2015;61: 90–100. doi:10.1016/j.geoforum.2015.02.016
20. Gilbert M, Xiao X, Robinson TP. Intensifying poultry production systems and the emergence of avian influenza in China: a 'One Health/Ecohealth' epitome. Arch Public Health. 2017;75: 48. doi:10.1186/s13690-017-0218-4
21. Jones BA, Betson M, Pfeiffer DU. Eco-social processes influencing infectious disease emergence and spread. Parasitology. 2017;144: 26–36. doi:10.1017/S0031182016001414
22. Wu T, Perrings C, Kinzig A, Collins JP, Minteer BA, Daszak P. Economic growth, urbanization, globalization, and the risks of emerging infectious diseases in China: A review. Ambio. 2017;46: 18–29. doi:10.1007/s13280-016-0809-2
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Med. 2009;6: e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
24. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, *et al*. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018;169: 467–473. doi:10.7326/M18-0850
25. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. Int J Soc Res Methodol. 2005;8: 19–32. doi:10.1080/1364557032000119616
26. Haddaway NR, Collins AM, Coughlin D, Kirk S. The Role of Google Scholar in Evidence Reviews and Its Applicability to Grey Literature Searching. PLOS ONE. 2015;10: e0138237. doi:10.1371/journal.pone.0138237

27. Desvaux S, Nguyen CO, Vu DT, Henriquez C, Ky VD, Roger F, *et al*. Risk of introduction in Northern Vietnam of HPAI Viruses from China: Description, patterns and drivers of illegal poultry trade. Transbound Emerg Dis. 2016;63: 389–397. doi:10.1111/tbed.12279
28. Emsley DA. The role of trade in genetic stock in transmitting avian influenza. Rome, Italy; 2006. p. 24. Available: http://www.fao.org/docs/eims/upload/234378/ah673e00.pdf
29. Olive M-M, Goutard F, Demissie A, Yigezu Laike M, Jobre Y, Roger F. Qualitative risk assessment of the introduction of H5N1 virus in Ethiopia by the commercial trades. Proceedings - International Conference of the Association of Institutions of Tropical Veterinary Medicine. 2007: 35–40.
30. Radin JM, Shaffer RA, Lindsay SP, Araneta MRG, Raman R, Fowler JH. International chicken trade and increased risk for introducing or reintroducing highly pathogenic avian influenza A (H5N1) to uninfected countries. Infect Dis Model. 2017;2: 412–418. doi:10.1016/j.idm.2017.09.001
31. Sánchez-Vizcaíno F, Perez A, Lainez M, Sánchez-Vizcaíno JM. A Quantitative Assessment of the Risk for Highly Pathogenic Avian Influenza Introduction into Spain via Legal Trade of Live Poultry. Risk Anal. 2010;30: 798–807. doi:10.1111/j.1539-6924.2009.01351.x
32. Fournié G, Tripodi A, Nguyen TTT, Nguyen VT, Tran TT, Bisson A, *et al*. Investigating poultry trade patterns to guide avian influenza surveillance and control: a case study in Vietnam. Sci Rep. 2016;6: 29463. doi:10.1038/srep29463
33. Fournié G, Guitian J, Desvaux S, Cuong VC, Dung DH, Pfeiffer DU, *et al*. Interventions for avian influenza A (H5N1) risk management in live bird market networks. Proc Natl Acad Sci. 2013;110: 9177–9182. doi:10.1073/pnas.1220815110
34. Fournié G, Guitian FJ, Mangtani P, Ghani AC. Impact of the implementation of rest days in live bird markets on the dynamics of H5N1 highly pathogenic avian influenza. J R Soc Interface. 2011;8: 1079–1089. doi:10.1098/rsif.2010.0510
35. Roche SE, Cogger N, Garner MG, Putra AAG, Toribio J-ALML. Assessing the risk of highly pathogenic avian influenza H5N1 transmission through poultry movements in Bali, Indonesia. Prev Vet Med. 2014;113: 599–607. doi:10.1016/j.prevetmed.2013.11.017
36. Brioudes A, Gummow B. Understanding pig and poultry trade networks and farming practices within the Pacific Islands as a basis for surveillance. Transbound Emerg Dis. 2017;64: 284–299. doi:10.1111/tbed.12370
37. Martin V, Zhou X, Marshall E, Jia B, Fusheng G, FrancoDixon MA, *et al*. Risk-based surveillance for avian influenza control along poultry market chains in South China: The value of social network analysis. Prev Vet Med. 2011;102: 196–205. doi:10.1016/j.prevetmed.2011.07.007
38. Soares Magalhães RJ, Zhou X, Jia B, Guo F, Pfeiffer DU, Martin V. Live Poultry Trade in Southern China Provinces and HPAIV H5N1 Infection in Humans and Poultry: The Role of Chinese New Year Festivities. PLOS ONE. 2012;7: e49712. doi:10.1371/journal.pone.0049712
39. Soares Magalhães RJ, Ortiz-Pelaez A, Thi KLL, Dinh QH, Otte J, Pfeiffer DU. Associations between attributes of live poultry trade and HPAI H5N1 outbreaks: a descriptive and network analysis study in northern Vietnam. BMC Vet Res. 2010;6: 10. doi:10.1186/1746-6148-6-10

40. Zhou X, Li Y, Wang Y, Edwards J, Guo F, Clements ACA, *et al*. The role of live poultry movement and live bird market biosecurity in the epidemiology of influenza A (H7N9): A cross-sectional observational study in four eastern China provinces. J Infect. 2015;71: 470–479. doi:10.1016/j.jinf.2015.06.012
41. Arnold ME, Irvine RM, Tearne O, Rae D, Cook AJC, Breed AC. Investigation into sampling strategies in response to potential outbreaks of low pathogenicity notifiable avian influenza initiated in commercial duck holdings in Great Britain. Epidemiol Infect. 2013;141: 751–762. doi:10.1017/S0950268812001483
42. Dent JE, Kiss IZ, Kao RR, Arnold M. The potential spread of highly pathogenic avian influenza virus via dynamic contacts between poultry premises in Great Britain. BMC Vet Res. 2011;7: 59. doi:10.1186/1746-6148-7-59
43. Dorea FC, Vieira AR, Hofacre C, Waldrip D, Cole DJ. Stochastic Model of the Potential Spread of Highly Pathogenic Avian Influenza from an Infected Commercial Broiler Operation in Georgia. Avian Dis. 2010;54: 713–719. doi:10.1637/8706-031609-ResNote.1
44. Guinat C, Artois J, Bronner A, Guérin JL, Gilbert M, Paul MC. Duck production systems and highly pathogenic avian influenza H5N8 in France, 2016–2017. Sci Rep. 2019;9. doi:10.1038/s41598-019-42607-x
45. Hagenaars TJ, Boender GJ, Bergevoet RHM, van Roermund HJW. Risk of poultry compartments for transmission of highly pathogenic avian influenza. PLoS ONE. 2018;13. doi:10.1371/journal.pone.0207076
46. Longworth N, Mourits MCM, Saatkamp HW. Economic Analysis of HPAI Control in the Netherlands I: Epidemiological Modelling to Support Economic Analysis. Transbound Emerg Dis. 2014;61: 199–216. doi:10.1111/tbed.12021
47. Nickbakhsh S, Matthews L, Reid SWJ, Kao RR. A metapopulation model for highly pathogenic avian influenza: implications for compartmentalization as a control measure. Epidemiol Infect. 2014;142: 1813–1825. doi:10.1017/S0950268813002963
48. Nickbakhsh S, Matthews L, Dent JE, Innocent GT, Arnold ME, Reid SWJ, *et al*. Implications of within-farm transmission for network dynamics: Consequences for the spread of avian influenza. Epidemics. 2013;5: 67–76. doi:10.1016/j.epidem.2013.03.001
49. Patyk KA, Helm J, Martin MK, Forde-Folle KN, Olea-Popelka FJ, Hokanson JE, *et al*. An epidemiologic simulation model of the spread and control of highly pathogenic avian influenza (H5N1) among commercial and backyard poultry flocks in South Carolina, United States. Prev Vet Med. 2013;110: 510–524. doi:10.1016/j.prevetmed.2013.01.003
50. Sharkey KJ, Bowers RG, Morgan KL, Robinson SE, Christley RM. Epidemiological consequences of an incursion of highly pathogenic H5N1 avian influenza into the British poultry flock. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 2008;275: 19–28. doi:10.1098/rspb.2007.1100
51. Truscott J, Garske T, Chis-Ster I, Guitian J, Pfeiffer D, Snow L, *et al*. Control of a highly pathogenic H5N1 avian influenza outbreak in the GB poultry flock. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 2007;274: 2287–2295. doi:10.1098/rspb.2007.0542
52. Lee H, Suh K, Jung N, Lee I, Seo I, Moon O, *et al*. Prediction of the spread of highly pathogenic avian influenza using a multifactor network: Part 2 – Comprehensive network analysis with direct/indirect infection route. Biosyst Eng. 2014;118: 115–127. doi:10.1016/j.biosystemseng.2013.11.009

53. Moore C, Cumming GS, Slingsby J, Grewar J. Tracking Socioeconomic Vulnerability Using Network Analysis: Insights from an Avian Influenza Outbreak in an Ostrich Production Network. PLOS ONE. 2014;9: e86973. doi:10.1371/journal.pone.0086973
54. Leibler JH, Carone M, Silbergeld EK. Contribution of Company Affiliation and Social Contacts to Risk Estimates of Between-Farm Transmission of Avian Influenza. PLOS ONE. 2010;5: e9888. doi:10.1371/journal.pone.0009888
55. Scott AB, Toribio J-ALML, Singh M, Groves P, Barnes B, Glass K, *et al*. Low- and High-Pathogenic Avian Influenza H5 and H7 Spread Risk Assessment Within and Between Australian Commercial Chicken Farms. Front Vet Sci. 2018;5. doi:10.3389/fvets.2018.00063
56. Singh M, Toribio JA, Scott AB, Groves P, Barnes B, Glass K, *et al*. Assessing the probability of introduction and spread of avian influenza (AI) virus in commercial Australian poultry operations using an expert opinion elicitation. PLoS ONE. 2018;13.
57. McCarron M, Munyua P, Cheng P-Y, Manga T, Wanjohi C, Moen A, *et al*. Understanding the poultry trade network in Kenya: Implications for regional disease prevention and control. Prev Vet Med. 2015;120: 321–327. doi:10.1016/j.prevetmed.2015.03.021
58. Meyer A, Dinh TX, Han TA, Do DV, Nhu TV, Pham LT, *et al*. Trade patterns facilitating highly pathogenic avian influenza virus dissemination in the free-grazing layer duck system in Vietnam. Transbound Emerg Dis. 2018;65: 408–419. doi:10.1111/tbed.12697
59. Molia S, Boly IA, Duboz R, Coulibaly B, Guitian J, Grosbois V, *et al*. Live bird markets characterization and trading network analysis in Mali: Implications for the surveillance and control of avian influenza and Newcastle disease. Acta Trop. 2016;155: 77–88. doi:10.1016/j.actatropica.2015.12.003
60. Moyen N, Ahmed G, Gupta S, Tenzin T, Khan R, Khan T, *et al*. A large-scale study of a poultry trading network in Bangladesh: implications for control and surveillance of avian influenza viruses. BMC Vet Res. 2018;14: 12. doi:10.1186/s12917-018-1331-5
61. Van Kerkhove MD, Vong S, Guitian J, Holl D, Mangtani P, San S, *et al*. Poultry movement networks in Cambodia: Implications for surveillance and control of highly pathogenic avian influenza (HPAI/H5N1). Vaccine. 2009;27: 6345–6352. doi:10.1016/j.vaccine.2009.05.004
62. Choi C-Y, Takekawa JY, Xiong Y, Liu Y, Wikelski M, Heine G, *et al*. Tracking domestic ducks: A novel approach for documenting poultry market chains in the context of avian influenza transmission. J Integr Agric. 2016;15: 1584–1594. doi:10.1016/S2095-3119(15)61292-8
63. Métras R, Soares Magalhaes RJ, Hoang Dinh Q, Fournie G, Gilbert J, Do Huu D, *et al*. An assessment of the feasibility of a poultry tracing scheme for smallholders in Vietnam. Rev Sci Tech OIE. 2011;30: 703–714. doi:10.20506/rst.30.3.2072
64. Mcleod A, Kobayashi M, Gilman J, Siagian A, Young M. The use of poultry value chain mapping in developing HPAI control programmes. Worlds Poult Sci J. 2009;65: 217–224. doi:10.1017/S0043933909000166
65. Okello JJ, Gitonga Z, Mutune J, Okello RM, Afande M, Rich KM. Value chain analysis of the Kenyan poultry industry: The case of Kiambu, Kilifi, Vihiga, and Nakuru Districts. IFPRI, ILRI and RVC; 2010 Oct. Available: https://cgspace.cgiar.org/handle/10568/5416
66. Peyre M, Choisy M, Sobhy H, Kilany WH, Gély M, Tripodi A, *et al*. Added Value of Avian Influenza (H5) Day-Old Chick Vaccination for Disease Control in Egypt. Avian Dis. 2016;60: 245–252. doi:10.1637/11131-050715-ResNote

67. Rich KM, Baker D, Okike I, Wanyoike FN. The role of value chain analysis in animal disease impact studies: methodology and case studies of Rift Valley fever in Kenya and avian influenza in Nigeria. Nairobi, Kenya: ILRI; 2009. Available: https://cgspace.cgiar.org/handle/10568/996
68. Sharma NK, Karki NPS, Gurung BS, Nepali N, Karki S, Rana S, *et al*. The Nepal Poultry Value Chain and Avian Influenza. 2008. doi:10.13140/RG.2.1.4916.3365
69. Sudarman A, Rich KM, Randolph TF, Unger F. Poultry value chains and HPAI in Indonesia: The case of Bogor. Washington, United States of America: IFPRI, ILRI and RVC; 2010 Oct. Report No.: 27. Available: https://cgspace.cgiar.org/handle/10568/5443
70. Sun X, Kung NY-H, Gao L, Liu Y, Zhan S, Qi X, *et al*. Social network analysis for poultry HPAI transmission. Transbound Emerg Dis. 2018;65: 1909–1919. doi:10.1111/tbed.12972
71. Dent JE, Kao RR, Kiss IZ, Hyder K, Arnold M. Contact structures in the poultry industry in Great Britain: Exploring transmission routes for a potential avian influenza virus epidemic. BMC Vet Res. 2008;4: 27. doi:10.1186/1746-6148-4-27
72. Fiebig L, Smieszek T, Saurina J, Hattendorf J, Zinsstag J. Contacts between poultry farms, their spatial dimension and their relevance for avian influenza preparedness. Geospatial Health. 2009; 79–95. doi:10.4081/gh.2009.212
73. Hamilton SA, East IJ, Toribio J-A, Garner MG. Are the Australian poultry industries vulnerable to large outbreaks of highly pathogenic avian influenza? Aust Vet J. 2009;87: 165–174. doi:10.1111/j.1751-0813.2009.00423.x
74. Nickbakhsh S, Matthews L, Bessell PR, Reid SW, Kao RR. Generating social network data using partially described networks: an example informing avian influenza control in the British poultry industry. BMC Vet Res. 2011;7: 66. doi:10.1186/1746-6148-7-66
75. Rao ASRS. Modeling the rapid spread of avian influenza (H5N1) in India. Math Biosci Eng MBE. 2008;5: 523–537.
76. Delabouglise A, Choisy M, Phan TD, Antoine-Moussiaux N, Peyre M, Vu TD, *et al*. Economic factors influencing zoonotic disease dynamics: demand for poultry meat and seasonal transmission of avian influenza in Vietnam. Sci Rep. 2017;7: 5905. doi:10.1038/s41598-017-06244-6
77. Dorigatti I, Mulatti P, Rosà R, Pugliese A, Busani L. Modelling the spatial spread of H7N1 avian influenza virus among poultry farms in Italy. Epidemics. 2010;2: 29–35. doi:10.1016/j.epidem.2010.01.002
78. Guinat C, Nicolas G, Vergne T, Bronner A, Durand B, Courcoul A, *et al*. Spatio-temporal patterns of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N8 spread, France, 2016 to 2017. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2018;23: 1700791. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.26.1700791
79. Hosseini PR, Fuller T, Harrigan R, Zhao D, Arriola CS, Gonzalez A, *et al*. Metapopulation Dynamics Enable Persistence of Influenza A, Including A/H5N1, in Poultry. PLOS ONE. 2013;8: e80091. doi:10.1371/journal.pone.0080091
80. Kasyanov A, Kirkland L, Matache MT. A Spatial SIRS Boolean Network Model for the Spread of H5N1 Avian Influenza Virus among Poultry Farms. Math Fac Proc Present. 2008;2: 5.
81. Le Menach A, Vergu E, Grais RF, Smith DL, Flahault A. Key strategies for reducing spread of avian influenza among commercial poultry holdings: lessons for transmission to

humans. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 2006;273: 2467–2475. doi:10.1098/rspb.2006.3609

82. Nickbakhsh S, Hall MD, Dorigatti I, Lycett SJ, Mulatti P, Monne I, *et al*. Modelling the impact of co-circulating low pathogenic avian influenza viruses on epidemics of highly pathogenic avian influenza in poultry. Epidemics. 2016;17: 27–34. doi:10.1016/j.epidem.2016.10.005
83. Pelletier STK, Rorres C, Macko PC, Peters S, Smith G. Models of highly pathogenic avian influenza epidemics in commercial poultry flocks in Nigeria and Ghana. Trop Anim Health Prod. 2012;44: 1681–1687. doi:10.1007/s11250-012-0124-2
84. Leibler JH, Otte J, Roland-Holst D, Pfeiffer DU, Soares Magalhaes R, Rushton J, *et al*. Industrial Food Animal Production and Global Health Risks: Exploring the Ecosystems and Economics of Avian Influenza. EcoHealth. 2009;6: 58–70. doi:10.1007/s10393-009-0226-0
85. van den Berg T. The role of the legal and illegal trade of live birds and avian products in the spread of avian influenza. Rev Sci Tech Int Off Epizoot. 2009;28: 93–111.
86. Galière M, Peyre M, Muñoz F, Poupaud M, Dehove A, Roger F, *et al*. Typological analysis of public-private partnerships in the veterinary domain. PLoS ONE. 2019;14. doi:10.1371/journal.pone.0224079
87. OIE. The OIE PPP Handbook: Guidelines for Public-Private Partnerships in the veterinary domain. Paris: OIE; 2019 May. Available: http://www.oie.int/publicprivatepartnerships/ppp/en/Handbook_en.html#p=4
88. WHO. Human infection with avian influenza A(H7N9) virus – China. In: WHO [Internet]. 2017 [cited 19 Jun 2019]. Available: http://www.who.int/csr/don/20-february-2017-ah7n9-china/en/
89. Rushton J, Viscarra R, Bleich EG, McLeod A. Impact of avian influenza outbreaks in the poultry sectors of five South East Asian countries (Cambodia, Indonesia, Lao PDR, Thailand, Viet Nam) outbreak costs, responses and potential long term control. Worlds Poult Sci J. 2005;61: 491–514. doi:10.1079/WPS200570
90. FAO. Mapping Influenza A (H5N1) virus transmission pathways and critical control points in Egypt. Rome, Italy: Food and Agricultural Organization of the United Nations; 2013 p. 65. Available: http://www.fao.org/3/i3272e/i3272e.pdf
91. Win TM, Consultancy Team. Value Chain Analysis of Poultry Products in Pathein and Myaung Mya Townships. 2012 Jul. Available: http://www.fao.org/3/a-at213e.pdf
92. Omiti JM, Okuthe SO. An Overview of the Poultry Sector and Status of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) in Kenya —Background Paper. 2008. Available: http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=GB2012111803
93. OIE. Infection with avian influenza viruses, Chapter 10.4. OIE. Terrestrial Animal Health Code 2018. OIE. Paris: OIE; 2018. Available: http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahc/current/chapitre_avian_influenza_viruses.pdf
94. Morgan N, Prakash A. International livestock markets and the impact of animal disease. Rev Sci Tech Int Epiz. 2006;25: 517–528.
95. Davis CG, Dyck J. Shocks to a trading system: Northeast Asia poultry trade and avian influenza. Int Food Agribus Manag Rev. 2015;18: 16.
96. McLeod A, Morgan N, Prakash A, Hinrichs J. Economic and social impacts of avian influenza. Rome, Italy: Food and Agricultural Organization of the United Nations; 2008

p. 10. Available: http://www.fao.org/avianflu/documents/Economic-and-social-impacts-of-avian-influenza-Geneva.pdf

97. USDA. Final Report for the 2014–2015 Outbreak of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) in the United States. 2016. Available: https://www.aphis.usda.gov/animal_health/emergency_management/downloads/hpai/2015-hpai-final-report.pdf
98. Lee D-H, Torchetti MK, Hicks J, Killian ML, Bahl J, Pantin-Jackwood M, *et al*. Transmission Dynamics of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus A(H5Nx) Clade 2.3.4.4, North America, 2014-2015. Emerg Infect Dis. 2018;24: 1840–1848. doi:10.3201/eid2410.171891

Supporting information (Annexe 1)

S1 Table. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist. NA: not applicable

S2 Table. List of the different strings included in the search strategy and the number of retrieved references for each string. Application on Scopus database on the 31 May 2019.

S3 Table. Listing of the objectives, type, methods and main results of the 57 selected references. UK: United Kingdom, USA: United States of America

3.3 Conclusion

La complexité de réseaux de production et de commercialisation de volailles et l'accès limité aux données de production et de commerce constituent des obstacles à la compréhension du rôle des mobilités animales, humaines et matérielles dans la diffusion nationale et internationale des virus IA. Cette connaissance pourrait être améliorée grâce à des collaborations entre les acteurs publics et privés.

Conclusion de la partie I

Nous avons vu dans la première partie de ce manuscrit que les épizooties et les pandémies d'IA sont intimement liées avec le système de production de volaille actuel. Bien que les oiseaux sauvages aquatiques migrateurs aient un rôle dans l'émergence, l'introduction et la diffusion de certains virus IAHP, ce n'est pas le cas pour tous. Il apparaît clairement que l'augmentation de la fréquence et de l'importance des crises épizootiques d'IA est associée à l'augmentation de la production de volailles mondiale. La revue de littérature présentée dans le Chapitre 3 montre le rôle des réseaux de production de volailles dans la diffusion à l'échelle locale, nationale et parfois internationale des virus IA. Les mouvements d'oiseaux domestiques vivants infectés représentent le risque majeur de transmission des virus IA. Si ce type de mouvements est fréquent entre élevages de dites volailles villageoises, ils se limitent à ceux de l'entrée dans les élevages au stade de poussins d'un jour et la sortie vers l'abattoir dans la plupart des élevages dits industriel, qui pratiquent le « all-in all-out ». Certains secteurs font exception à cette règle, comme les secteurs de production de canards à foie gras (France, Hongrie) ou d'autruches (Afrique du Sud), pour lesquels les oiseaux changent au moins deux fois d'élevages au cours de leur cycle de production. La production de poules pondeuses et de volailles reproductrices nécessite quant à elle souvent un changement d'élevage entre le stade de poulette et le stade de pondeuse, même si dans certaines situations les deux stades sont effectués au sein du même élevage. Malgré l'absence de mouvements d'oiseaux entre élevages dans la plupart des secteurs de production, les virus IA peuvent tout de même être transmis d'un élevage à un autre pas le biais d'autres types de mouvements, ceux des personnes et du matériel.

Le Chapitre 1 de cette première partie fait également le point sur les mesures qui peuvent être mises en place par les services vétérinaires ou par les entreprises privées pour limiter la diffusion des virus IA, voire éradiquer l'infection. Les mesures de prévention et contrôle portent sur l'amélioration de la surveillance et de la biosécurité des élevages ainsi que l'abattage et la vaccination. L'abattage peut être conduit soit uniquement sur les oiseaux détectés infectés, soit également sur les oiseaux indemnes situés à proximité dans le cadre de l'abattage préventif. La vaccination est souvent mise en place dans les pays dans lesquels l'abattage n'a pas permis d'éradiquer l'infection et où la maladie est devenue enzootique. La vaccination peut être appliquée au couvoir sur les oiseaux d'un jour ou en élevage à plusieurs

âges de production. Il existe plusieurs types de vaccins IA mais ils peuvent être globalement regroupés en deux catégories : les vaccins classiques inactivés et les vaccins recombinants. L'abattage préventif a permis à de nombreux pays de venir à bout d'une épizootie d'IA lorsque les interventions étaient rapides et efficaces pour éviter un enrayement de la situation. Ce n'est cependant pas sans conséquences pour les éleveurs et la filière, qui sont tout d'abord économiques mais également sociales et culturelles. L'utilisation de la vaccination est l'outil de contrôle privilégié dans une situation enzootique car elle permet d'éviter l'abattage massif qui a un impact dramatique sur le plan économique pour le pays. Dans tous les cas, la vaccination doit être appliquée en combinaison avec la surveillance et l'abattage pour espérer contrôler la maladie et même l'éradiquer. Enfin, la vaccination est un moyen de protéger, en combinaison avec la surveillance et la biosécurité des élevages, des populations d'oiseaux génétiquement rares ou à haut potentiel, c'est-à-dire les oiseaux reproducteurs ou des oiseaux rares avec un faible effectif. Cependant, l'utilisation de la vaccination contre l'IA a un enjeu politique car la vaccination est en pratique une entrave aux échanges commerciaux (oiseaux ou leur produits issus de volaille) entre les pays.

Au vu des enjeux économiques et politiques autour de la vaccination, la mise en place d'une stratégie vaccinale doit être adaptée aux besoins et aux capacités des filières à protéger et des différentes parties prenantes (acteurs de la filière et gestionnaires de la santé animale) et peut même être ajustée au cours du temps et au fil des résultats de surveillance. Ces stratégies doivent être travaillées en amont avec des objectifs précis afin d'éviter d'être confronté à des stratégies inappropriées sans réels impact sur la circulation virale. Nous pouvons alors légitimement nous demander : **Comment établir une stratégie vaccinale la plus adaptée à la filière, et prenant en compte les risques de transmission associés aux différents mouvements existant au sein de cette filière : les mouvements d'oiseaux, d'humains et de matériel ?**

La seconde partie de ce travail présente l'application et l'amélioration d'un outil d'évaluation des stratégies de vaccination (l'outil EVACS) et son utilisation sur les filières avicoles françaises.

Partie II – Développement d'un outil d'aide à la décision permettant d'établir les stratégies de vaccination contre l'influenza aviaire au sein des réseaux de production avicoles

La stratégie vaccinale la plus simple à mettre en place pour protéger une filière avicole serait la vaccination de l'ensemble des oiseaux (vaccination de masse). Cependant, ce type de stratégie n'est pas forcément la plus adaptée :

- Les coûts liés à la vaccination seraient les plus élevés ;
- Elle serait potentiellement la plus longue à être mise en place, ce qui peut être problématique dans le cadre de la gestion d'épizooties ;
- Elle peut entraver les exportations, car les oiseaux vaccinés sont souvent interdits d'importations ;
- Certains types d'élevages pourraient être difficiles à atteindre par la vaccination (zone difficilement accessible pour les équipes de vaccination, élevage non recensé, etc.) ;
- En fonction des capacités de transmission du virus, si la proportion de la population immunisée dépasse un certain seuil, cette immunité totale est suffisante pour stopper la propagation virale. Cette immunité est communément appelée immunité de troupeau ou immunité de groupe[1]. Le seuil à atteindre pour obtenir cette immunité se calcule à partir du taux basique de reproduction (R0) de la maladie ;
- Les programmes vaccinaux sont souvent déjà très chargés au cours de la vie de l'oiseau, avec de nombreuses valences et injections, surtout dans les pays à forte pression d'infection pour de nombreuses maladies.

La mise en place d'une stratégie de vaccination à l'échelle d'une filière, d'une zone géographique, d'un compartiment ou d'un pays nécessite de prendre en compte plusieurs paramètres :

- L'efficacité de cette vaccination qui découle de l'utilisation d'un vaccin efficace et d'une application de la vaccination correctement exécutée ;

[1] Fine, P., Eames, K., Heymann, D.L., 2011. "Herd Immunity": A Rough Guide. Clin Infect Dis 52, 911–916. https://doi.org/10.1093/cid/cir007

- Le coût de la vaccination. Pour qu'une stratégie vaccinale soit intéressante pour les gestionnaires de la santé animale, il faut que les bénéfices obtenus suite à cette vaccination soient plus élevés que les coûts entrainés par la vaccination et par la surveillance qui en découle.

Si la plupart des stratégies de vaccination contre les maladies des volailles sont gérées uniquement par les éleveurs ou les entreprises de production, la vaccination contre les virus IAHP de sous-types H5 implique nécessairement les services vétérinaires nationaux dans le choix des stratégies, le déploiement de la vaccination et l'organisation de la surveillance post-vaccinale, du fait des entraves au commerce qui font suite à cette vaccination.

L'outil EVACS (Evaluation of vaccination strategies) est un outil informatique d'aide à la décision permettant d'évaluer différentes stratégies vaccinales. Cet outil a été développé par le Cirad à partir de 2013 et a été appliqué dans le cadre de la lutte contre l'IAHP H5 en collaboration avec Ceva Santé Animale. La version initiale de l'outil comporte cinq modules : un module d'analyse de réseau pour décrire le réseau avicole étudié, un module de définition des stratégies de vaccination à tester reposant sur le résultat de l'analyse réseau, un module de modélisation du niveau d'immunité définissant couverture vaccinale, niveau de séro-protection et durée de séro-protection pour chaque stratégie testée, un module de distribution géographique de l'immunité et un module d'analyse coûts-bénéfices (Figure 1).

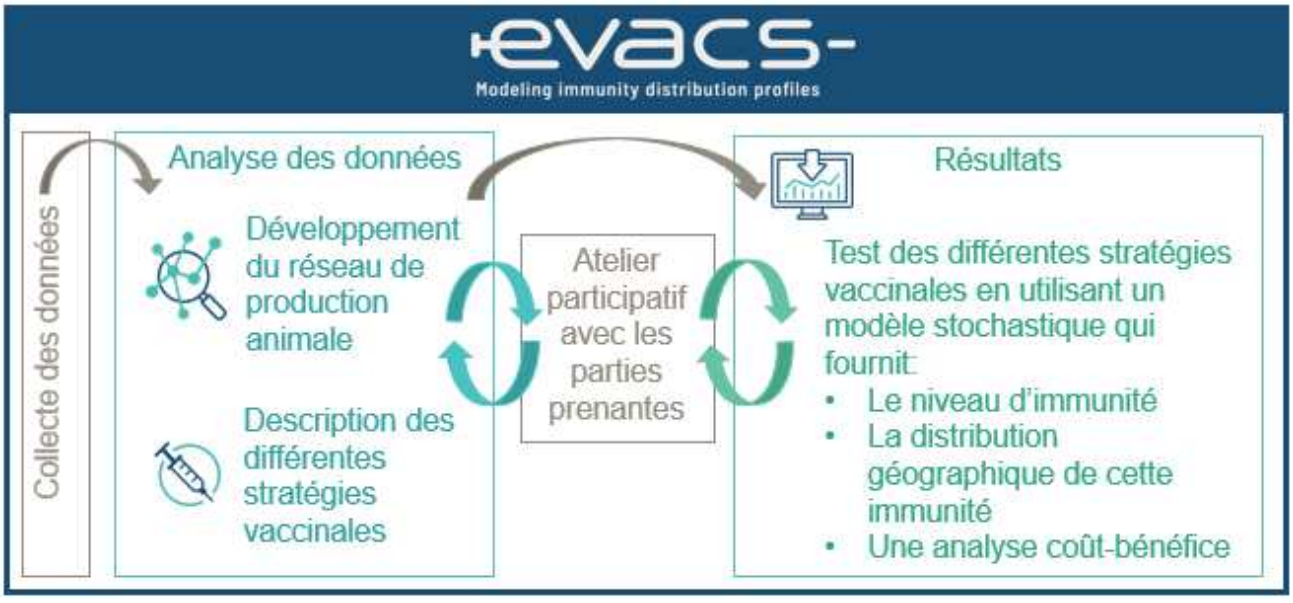


Figure 1 : Schéma du fonctionnement de l'outil EVACS

Pour l'instant, cet outil a été appliqué uniquement dans des pays du Sud : Egypte, Vietnam, Bangladesh, Indonésie et Tunisie. Les résultats de l'outil ont été utilisés en Egypte qui a inclus la vaccination en couvoir dans ses stratégies de vaccination ainsi qu'au Vietnam et au Bangladesh, qui ont autorisé l'utilisation des vaccins testés par l'outil, a minima pour les pondeuses.

Afin de proposer un outil générique et applicable à tous les contextes et structures de filières existantes de par le monde, il a été décidé d'appliquer l'outil sur un pays développé régulièrement confronté à des épizooties d'IAHP dans le cadre de cette thèse. Au vu des récentes épizooties d'IAHP qui l'ont frappée, la France a été choisie comme cas d'étude pour ce travail (Chapitre 4).

La connaissance des risques d'introduction virale dans le réseau de production étudié ainsi que des risques de diffusion virale au sein de ce réseau permettraient de définir des stratégies vaccinales adaptées à ces risques. Par ailleurs, la modélisation de la diffusion virale au sein d'une filière permet d'estimer la capacité d'une stratégie vaccinale à stopper cette diffusion. L'outil EVACS tel que développé avant ce travail de thèse ne prend pas en compte ces risques et ne permet donc pas d'évaluer l'impact des stratégies vaccinales testées sur la diffusion virale au sein du réseau de production avicole étudié.

C'est pourquoi, deux autres modules de l'outil ont été développés dans le cadre de ce travail de thèse. Le premier est un modèle d'évaluation des risques qui permet de déterminer entre quels types d'élevages étudiés le risque de transmission virale est le plus élevé. (Chapitre 5). Le second est un modèle épidémiologique qui permet de modéliser la diffusion virale au sein de la filière (Chapitre 6).

Chapitre 4. EVACS : Un outil d'évaluation de stratégies vaccinales appliqué à la lutte contre l'influenza aviaire hautement pathogène au sein des réseaux de production de volailles

4.1 Synthèse de la situation épidémiologique en France

Comme déjà présenté dans le Chapitre 1 de ce manuscrit, depuis le début des années 2000, la France a été confrontée à quatre vagues d'IAHP :

- En 2006-2007 : circulation de virus IAHP de sous-type H5N1 ayant provoqué plusieurs cas dans la faune sauvage mais un seul foyer dans un élevage de dinde (Cornuau *et al*., 2006). La vaccination avait été mise en place chez les canards et les oies.
- En 2015-2016 : circulation de plusieurs sous-types IAHP H5N1, H5N2 et H5N9 ayant provoqué 77 foyers, dont 63 dans la filière des palmipèdes gras (destinés à la production de foie gras) (Le Bouquin *et al*., 2016) (Figure 1). Le premier foyer a été détecté en novembre 2015 et le dernier en juin 2016. Pour contrôler ces virus, la surveillance évènementielle et programmée a été renforcée, des zones réglementées avec restrictions des mouvements ont été mises en place ainsi que l'abattage systématique et assainissement des élevages infectés. Comme cela était insuffisant, une grande zone de restriction a été mise en place dans laquelle le dépeuplement s'est fait de façon progressive avec interdiction de repeupler et synchronisation des vides sanitaires sur toute la zone (Légifrance, 2016). Suite à cette crise, les mesures de biosécurité en élevage de palmipèdes ont été renforcées. La vaccination n'a pas été autorisée.

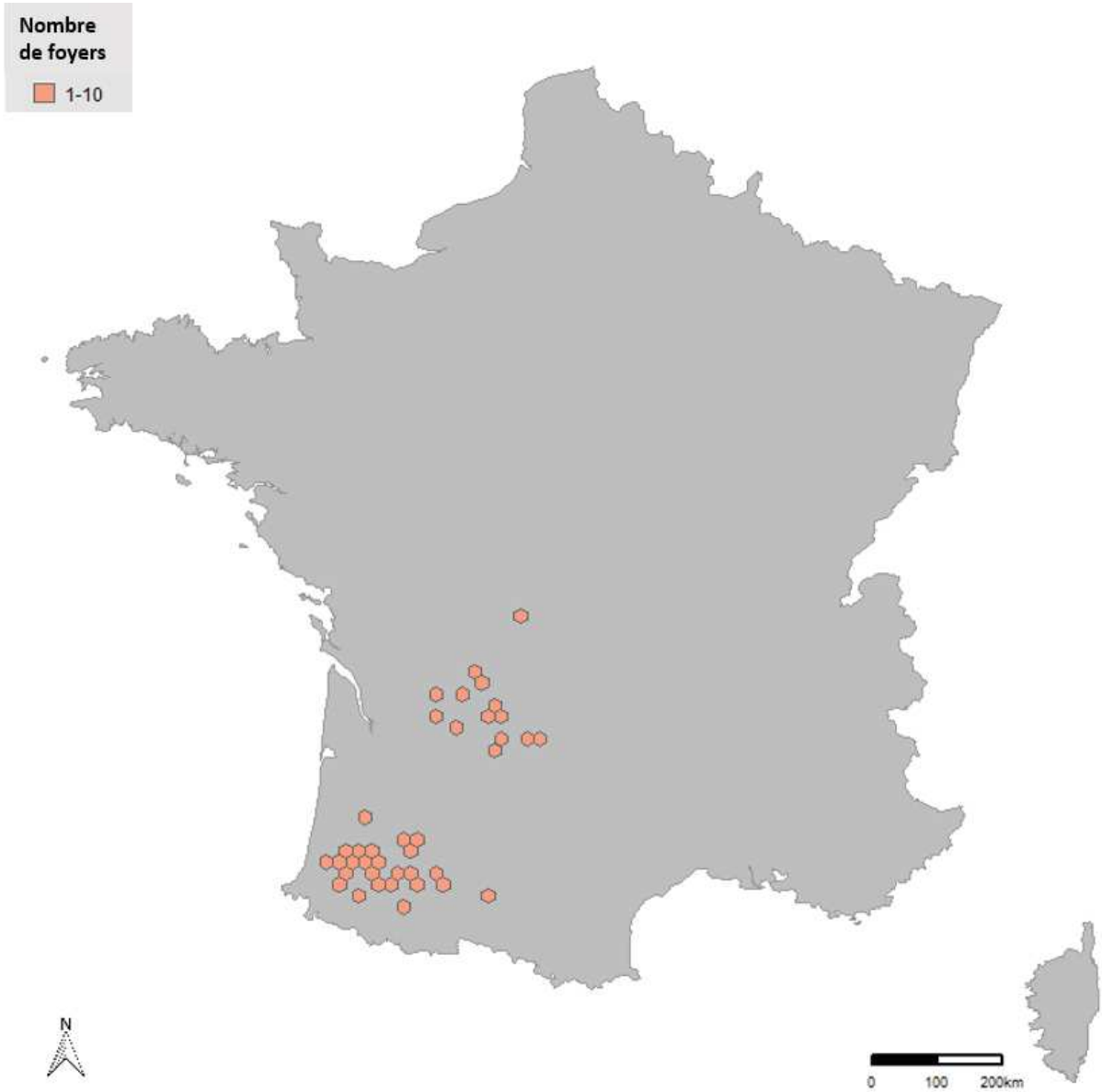


Figure 1 : Répartition du nombre de foyers associés à divers sous-types de H5 hautement pathogène en France entre octobre 2015 et mars 2016 (source : ADNS, réalisation VSI)

- En 2016-2017 : circulation de virus IAHP de sous-type H5N8 ayant provoqué 485 foyers dont 380 dans la filière de palmipèdes gras (Bronner *et al*., 2017) (Figure 2). Le premier foyer a été détecté début décembre 2016 et le dernier fin mars 2017. A nouveau, les mesures de surveillance et de limitation des mouvements ont été mises en place. Cette fois, un abattage préventif a été instauré tout d'abord dans un rayon de 3 à 10 km autour d'un élevage infecté. Un vide sanitaire a été appliqué sur une grande zone de restriction regroupant 5 départements pendant plus d'un mois. La vaccination n'a pas été autorisée. Suite à cet épisode, les mesures de biosécurité ont été à nouveau

augmentées et le dépistage des oiseaux avant mouvement a été mis en place (Légifrance, 2017).

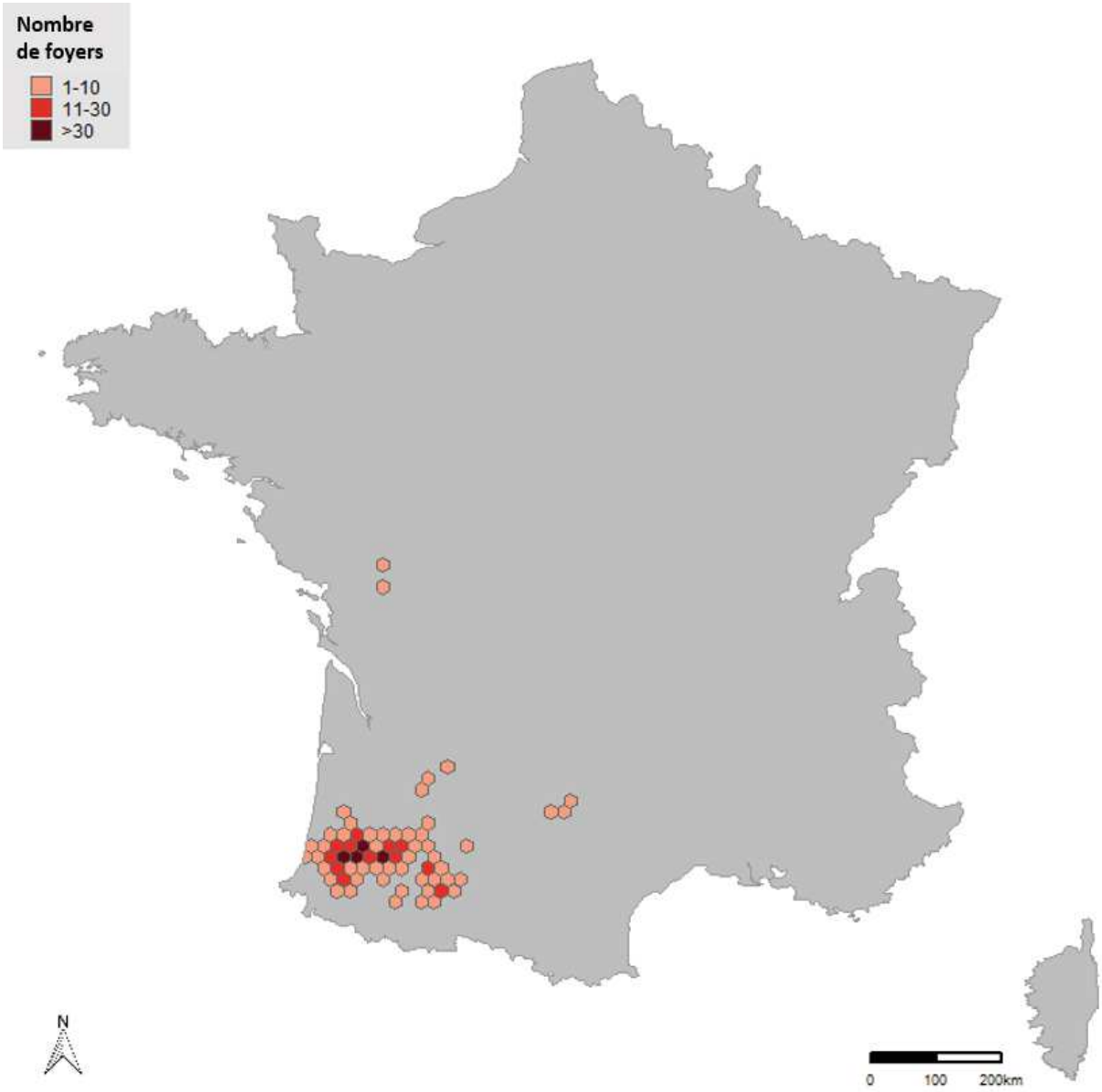


Figure 2 : Répartition du nombre de foyers associés au sous-type H5N8 en France entre octobre 2016 et mars 2017 (source : DGAl, réalisation VSI)

- En 2020-2021 : circulation du virus IAHP de sous-type H5N8 ayant provoqué 409 foyers au 25 janvier 2020 (Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2021) (Figure 3), à nouveau principalement dans la filière des palmipèdes gras.

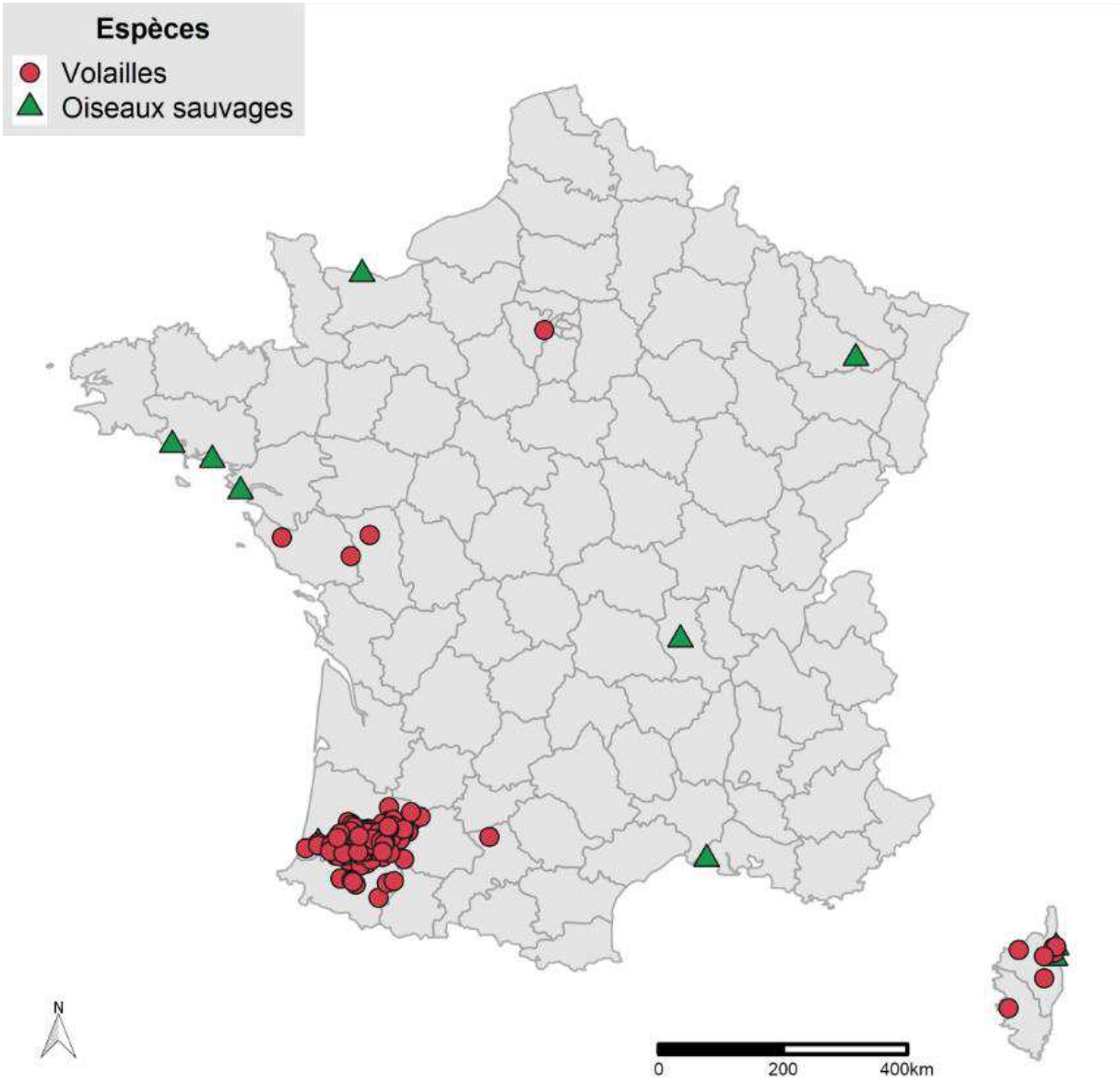


Figure 3 : Répartition des foyers en élevage et des cas dans la faune sauvage dus aux sous-types H5N8 et H5Nx entre le 1er novembre 2020 et 25 janvier 2021 (source : DGAl, réalisation VSI)

Avec la multiplication récente de ces crises sanitaires, certains éleveurs de la filière palmipèdes gras réclament la mise en place d'une vaccination qui est pour le moment toujours interdite (d'Amontloir, 2021).

Références

ADNS, 2020. Animal Disease Notification System. https://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/not-system_en (consulté le 27/01/21).

Bronner, A., Niqueux, E., Schmitz, A., Bouquin, S.L., Huneau-Salaün, A., Guinat, C., Paul, M., Courcoul, A., Durand, B., 2017. Description de l'épisode d'influenza aviaire hautement pathogène en

France en 2016-2017. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation 79, 13–17. https://be.anses.fr/sites/default/files/N-016_2017-08-11_IAHP-FR_final.pdf (consulté le 21/11/19)

Cornuau, C., Francart, J., Hars, J., Jestin, V., Michel, V., Sadones, H., 2006. L'Influenza aviaire en France en 2006 4. https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mg-BE26-art1.pdf (consulté le 27/01/21)

d'Amontloir, Y.-O., 2021. Grippe aviaire : en Occitanie les éleveurs des "Canards en Colère" dénoncent l'interdiction d'un vaccin efficace à 100%. https://france3-regions.francetvinfo.fr/occitanie/gers/auch/grippe-aviaire-occitanie-eleveurs-canards-colere-denoncent-interdiction-vaccin-efficace-100-1911452.html (consulté le 20/01/21)

Le Bouquin, S., Scoizec, A., Niqueux, E., Schmitz, A., Briand, F.-X., 2016. L'épisode d'influenza aviaire en France en 2015-2016 – Situation épidémiologique au 30 juin 2016. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation 75, 7. https://be.anses.fr/sites/default/files/M-15%202016%2011%2003%20Surveillance%20IA.pdf (consulté le 21/11/19)

Légifrance, 2017. Arrêté du 28 septembre 2017 portant homologation de cahiers des charges de label rouge. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000035176811/ (consulté le 20/01/21)

Légifrance, 2016. Arrêté du 9 février 2016 déterminant des dispositions de lutte complémentaires contre l'influenza aviaire hautement pathogène suite à la détection de la maladie sur le territoire français. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000032000322 (consulté le 22/01/21)

Ministère de l'agriculture et de l'alimentation, 2021. Influenza aviaire : le point sur la situation en France. Ministère de l'agriculture et de l'alimentation. https://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-le-point-sur-la-situation-en-france (consulté le 26/01/21).

4.2 Résumé de l'article 2

Malgré l'interdiction de la vaccination en France, la récurrence des crises épizootiques et les différents appels à la mise en place d'une vaccination nous ont encouragées à évaluer le bénéfice potentiel de différentes stratégies de vaccination qui pourraient être appliquées dans le cadre de la lutte contre l'IA en France.

L'outil EVACS a été mis en œuvre sur les six principales filières de production avicoles françaises : poulet de chair, pondeuse, dinde, canard à rôtir (pour la production de viande), canard gras (pour la production de foie gras) et pintade. L'application du module d'analyse de réseau de l'outil a permis de décrire les réseaux de production de ces six filières. Pour chaque filière de production, des protocoles de vaccination possibles ont été définis en fonction du mode d'élevage (en claustration ou en plein-air), du type de production (sélection ou production) et du niveau d'intégration (intégré ou indépendant). Les filières avicoles françaises ont deux spécificités majeures assez propres à la France. La première est la forte proportion d'élevages alternatifs avec une multitude de labels pour lesquels les oiseaux doivent vivre en partie à l'extérieur, regroupés dans cette étude sous l'intitulé « élevage en

plein-air ». Cependant, la majorité de la production avicole française concerne des oiseaux élevés en bâtiment qui ne sortent jamais à l'extérieur. Dans cette étude, ces élevages sont regroupés sous le terme « en claustration ». La seconde spécificité est le mode d'intégration qui est effectué de façon horizontale avec une organisation de production formée autour d'un producteur d'aliment et regroupant plusieurs élevages intégrés. Pour les filières de poulets de chair, poules pondeuse et dindes, les protocoles de vaccination testés variaient également en fonction du type de vaccination (vaccination en couvoir avec un vaccin recombinant ou vaccination en élevage avec un vaccin inactivé) car les deux types de vaccins sont disponibles et efficaces pour ces espèces. Par contre, les protocoles testés sur les filières canards et pintades ne reposaient que sur la vaccination en élevage avec un vaccin inactivé, car ce sont les seuls vaccins disponibles pour le moment dans ces espèces. Nous avons considéré que les protocoles de vaccination mis en œuvre sur les élevages de canards seraient appliqués de la même façon qu'il s'agisse d'élevage de canards à rôtir ou de canards gras. C'est pourquoi les protocoles de vaccination sur les canards ont été testés sur les deux filières fusionnées.

Les protocoles de vaccination les plus efficients pour chaque filière ont été combinés pour définir des stratégies de vaccination testées sur l'ensemble des filières et à l'échelle nationale. Le module d'immunité de l'outil a ensuite été utilisé pour simuler les performances des stratégies de vaccination en termes de couverture vaccinale, de niveau d'immunité et de répartition spatiale de cette immunité. Une analyse coût-bénéfice a ensuite été développée pour déterminer la stratégie de vaccination la plus efficiente (c'est-à-dire celle présentant le meilleur rapport coût-bénéfice).

Pour chacune des filières étudiées, les protocoles de vaccination les plus efficaces et les plus efficients (meilleur rapport coûts-bénéfices) étaient ceux incluant le plus grand nombre d'oiseaux (Tableau 1). Pour les filières poulets de chair, poules pondeuses et dindes, les deux modes de vaccination (au couvoir ou en élevage) offraient un niveau d'immunité protecteur contre les virus IA, c'est-à-dire au-delà du seuil théorique de l'immunité de groupe permettant de limiter voir de stopper la diffusion virale entre les élevages. Cependant, la vaccination en couvoir permettait d'atteindre un niveau d'immunité plus élevé car elle permettait de protéger les élevages indépendants a priori plus difficiles à atteindre par la vaccination en élevage. Par ailleurs, les protocoles employant la vaccination en couvoir étaient plus efficients que les protocoles équivalents employant la vaccination en élevage.

Tableau 1 : Protocoles de vaccination sélectionnés (c'est-à-dire offrant le meilleur rapport coût-bénéfice) en fonction de chaque filière étudiée.

Filière	Protocole de vaccination sélectionné
Poulets de chair Pondeuses Dindes	Vaccination au couvoir de l'ensemble des oiseaux
Canards Pintades	Vaccination en élevage de tous les élevages intégrés avec ou sans les élevages indépendants

La stratégie vaccinale ciblant les reproducteurs, les poulets de chair, les poules pondeuses et les dindes offrait un niveau d'immunité suffisante et était répartie de façon spatialement homogène pour protéger les élevages de l'ensemble du territoire national, sans avoir besoin d'inclure les élevages de canards ou de pintades. Cependant, les stratégies de vaccination qui offraient le meilleur niveau d'immunité à l'échelle nationale et les meilleurs rapports coût-bénéfice étaient celles qui couvraient le plus grand nombre d'élevages, toutes espèces confondues.

4.3 Article 2 : Application de l'outil EVACS sur les filières avicoles françaises

Les résultats de ce travail ont été publiés dans la revue *Preventive Veterinary Medicine*.

Article 2. Hautefeuille, C., Azzouguen, B., Mouchel, S., Dauphin, G., Peyre, M., 2020. Evaluation of vaccination strategies to control an avian influenza outbreak in French Poultry production networks using EVACS® tool. Preventive Veterinary Medicine.184,105-129 https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105129

Article 2. Evaluation of vaccination strategies to control an avian influenza outbreak in French poultry production networks using EVACS tool

Claire Hautefeuille[a,b,*], Billal Azzouguen[a], Simon Mouchel[b], Gwenaëlle Dauphin[b] and Marisa Peyre[a]

[a] CIRAD, UMR ASTRE, F-34398 Montpellier, France. ASTRE, Univ Montpellier, CIRAD, INRA, Montpellier, France
TA A-117 / E - Campus international de Baillarguet - 34398 Montpellier Cedex 5 - FRANCE

[b] CEVA Santé animale, Libourne, France
10 Avenue de la Ballastière - 33500 LIBOURNE - FRANCE

Abstract

France recently faced two epizootic waves of highly pathogenic avian influenza (HPAI) in poultry (H5N6 in 2015-2016 and H5N8 in 2016-2017), mainly in the fattening duck production sector. Vaccination against avian influenza (AI) is currently not authorised in France even though its potential benefits were discussed during these epizootic events. The objective of this work was to evaluate the potential efficiency of different vaccination strategies that could be applied against AI in France.

The EVACS tool, which is a decision support tool developed to evaluate vaccination strategies, was applied in several French poultry production sectors: broiler, layer, turkey, duck and guinea fowl. EVACS was used to simulate the performance of vaccination strategies in terms of vaccination coverage, immunity levels and spatial distribution of the immunity level. A cost-benefit analysis was then applied based on EVACS results to identify the most efficient strategy. For each sector, vaccination protocols were tested according to the production type (breeders/production, indoor/outdoor), the integration level

(integrated/independent) and the type of vaccine (hatchery vaccination using a recombinant vaccine/farm vaccination using an inactivated vaccine). The most efficient protocols for each sector were then combined to test different overall vaccination strategies at the national level. Even if it was not possible to compare vaccination protocols with the two vaccines types in "foie gras" duck, meat duck and guinea fowl production sectors as no hatchery vaccine currently exist for these species, these production sectors were also described and included in this simulation.

Both types of vaccination (at hatchery and farm level) enabled protective immunity levels for the control of AI, but higher poultry population immunity level was reached (including independent farms) using hatchery vaccination. We also showed that hatchery vaccination was more efficient (higher benefit-cost ratio) than farm vaccination. Sufficient and homogeneously spatially distributed protective levels were reached in the overall poultry population with vaccination strategies targeting breeders, chicken layers and broilers and turkeys, without the need to include ducks and guinea fowls. However, vaccination strategies involving the highest number of species and production types were the most efficient in terms of cost-benefit.

This study provides critical information on the efficiency of different vaccination strategies to support future decision making in case vaccination was applied to prevent and control HPAI in France.

Keywords

Avian influenza, vaccination, poultry, evaluation, France

Introduction

France was hit with two epizootic waves of highly pathogenic avian influenza (HPAI) during the winters 2015-16 and 2016-17 (Briand *et al*., 2017; Napp *et al*., 2018). In both outbreaks, the viruses mainly circulated within the duck production network, the majority producing "foie gras" - a delicacy made from duck liver (Bronner *et al*., 2017; Le Bouquin *et al*., 2016). The duck production processes were identified as the main reason for the spread of HPAI

viruses in the south-eastern region of France (Guinat *et al*., 2019). To control the spread of the disease, surveillance was increased and birds in infected farms were systematically culled. During the second outbreak, given the rapid and extensive spread of the disease, preventive culling was also performed in areas around confirmed outbreaks. In 2016-17, about 6.8 million birds were culled (Guinat *et al*., 2018). Culling caused huge economic losses not only for farmers but also for the whole French poultry industry. Total French and European compensation reached 137 million euro in 2015-16 and 123 million euros in 2016-17 (partial estimation) (Lalaurette and Hercule, 2019). The psychological impact on the farmers due to the suspension of their activity, the massive culling of their birds and the intense media focus on the epizootic was also very high (CIFOG, 2017). Even if vaccination was applied in the duck production sector in 2006 during the H5N1 epizootic (Capua *et al*., 2009), no vaccination was conducted during the both 2015-2016 and 2016-2017 waves. Vaccination against AI is currently not authorised in France, mainly due to the trade restrictions on exports. During the second outbreak (2016-17), because of the very large number of birds culled, some farmers and the media raised the issue of the use of vaccination if there was to be a similar event in the future.

Two main types of avian influenza (AI) vaccines exist: inactivated whole AI virus vaccine and live vector vaccines (Peyre *et al*., 2009). Sub-unit and virus-likes particle vaccines have been commercialised more recently (Beato *et al*., 2013) but less widely used. Inactivated vaccines can be homologous (based on strains with the same haemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) as the circulating field virus) or heterologous (based on strains with the same HA but different NA from the circulating field virus). In the case of HPAI strains, reverse genetics is often applied to the HA gene to make the virus strain low pathogenic for vaccine production. Vector vaccines are based on the insertion of an AI gene of interest (HA) into a carrier vector (non-pathogenic virus). Different types of recombinant vector vaccines exist for poultry: fowlpox recombinant vaccine (Swayne *et al*., 2000), Newcastle disease recombinant vaccine (Veits *et al*., 2006) and Herpes virus of turkey's (HVT) recombinant vaccine (Kapczynski *et al*., 2015). Inactivated vaccines require several applications (boosters) to maintain protection in the long run while recombinant vaccines provide long term protection with a single application, mostly at the hatchery (Peyre *et al*., 2009). As of today, the HVT vaccine is the main vector vaccine used for HPAI vaccination. It is currently applied in routine in Mexico,

Bangladesh, Egypt and Viet Nam. To date no study has compared the efficiency of vaccination strategies using these two different types of vaccines in the French poultry production sector.

EVACS (Evaluation tool of VACcination Strategies) is one of the few existing decision support tools that has been developed to compare vaccination strategies (Peyre *et al*., 2016). The objective of this study was to apply the EVACs tool to identify the most effective and economically efficient vaccination strategy, using different types of vaccines (inactivated farm vaccines and/or recombinant hatchery vaccines) and risk-based approach to protect each French poultry production sector and the whole poultry production from a new HPAI epizootic wave. These results will support future decision making on the use of vaccination to prevent and control HPAI in France.

Materials and methods

Description of the EVACS tool

The EVACS tool was used to evaluate the performances of different AI vaccination strategies in France in different poultry production networks. This tool has been previously described as part of its application in Egypt (Peyre *et al*., 2016). The tool allows to evaluate the effectiveness and efficiency of different vaccination strategies within poultry production networks by estimating for each production type: i) the vaccination coverage (percentage of vaccinated birds versus total bird population), ii) the immunity level (percentage of birds with seroconversion, i.e. hemagglutinin inhibition level >4Log2); iii) the duration of immunity (proportion of weeks where more than 70% of birds had a protective seroconversion level)); iv) the spatial distribution of the immunity level (the density of sero-positive birds) and v) the cost-benefit analysis of each strategy (efficiency) (Fig. 1). Only vaccination strategies and no other type of control strategies (i.e. culling, biosecurity, movement restriction, etc.) are compared. The implementation of the tool requires five steps: 1) modelling of the poultry production networks, 2) definition of vaccination strategies to be tested based on the poultry production networks; 3) simulation of vaccination strategies within the networks to generate the outputs in terms of vaccination coverage, immunity levels and duration of immunity; 4) spatial analysis of the immunity level distribution and 5) comparative cost-benefit analysis of the different strategies. Steps 1-4 are performed using specific scripts built in the EVACS R

studio project previously developed using the "RStudio" software version 1.1 ("R" version 3.5.1); step 5 is performed using the EVACs "cost-benefit analysis" Excel spread sheet (Microsoft Excel 2007). A description on how the tool applied to the evaluation of AI vaccination strategies in France is presented here.

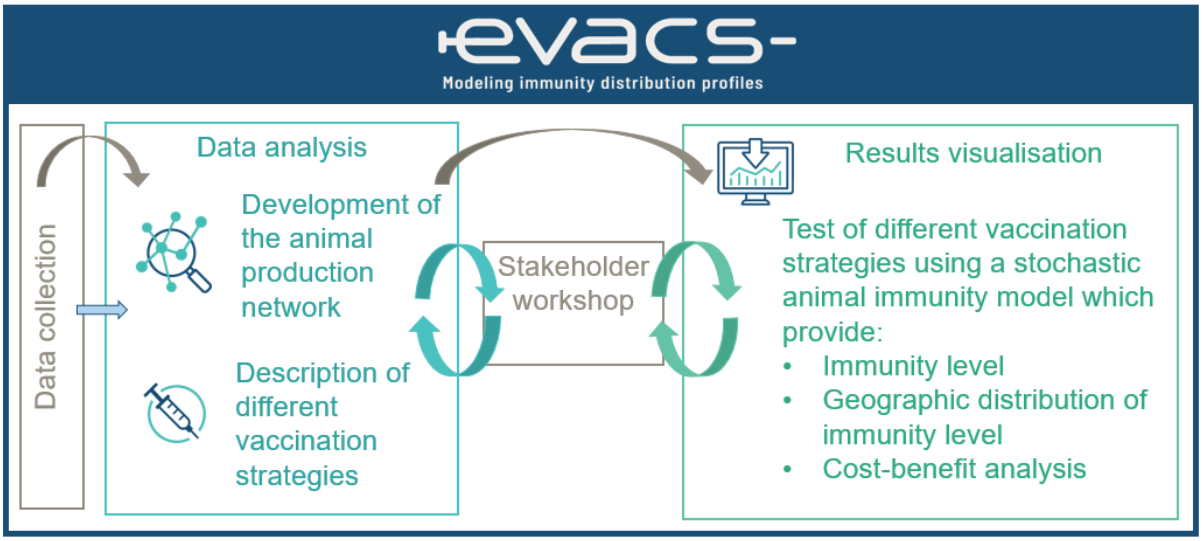


Fig. 1: Schematic representation on how the EVACS tool works

Data requirement and collection

In order to model the poultry production networks in France, data on the poultry production organisation and census were collected for each production sector (layers or meat) and species (chicken, ducks ….) including: the number of birds and farm per type of production (grandparents, breeders, free-range production, indoor production); the level of integration (integrated with or without hatchery or independent); the type and volume of movements of birds, eggs or day-old birds between production types. Data were collected both from a public database for the national poultry census per production sector and production type (Agreste, 2018) and from a private database for day-old bird flows from hatcheries (Ceva Poultry database). In addition, interviews with representatives of most French poultry production sectors were performed. After this data collection and collation phase, a participatory workshop was organised with these representatives to validate the modelled networks.

To model the immunity within the poultry production networks, data were collected on: the type of vaccines used, the vaccination coverage per production type, the efficacy of the

vaccine used (in terms of seroconversion and duration of protection), the number of vaccine doses administered and vaccination schedule (time interval between doses). To perform the spatial analysis the number of heads of the different poultry production types and sectors (grandparents, breeders, indoor production, free-range production) per region were collected (Agreste, 2018). . To perform the cost-benefit analysis, data on the vaccination cost (i.e. cost of vaccine dose, vaccination implementation costs) and on the production values (i.e. sale price of eggs, meat birds, day-old birds, adult breeders and grand-parents) were collected.

Data analysis

All the data collected were entered in a database developed with Excel software (Microsoft Excel 2007).The EVACs tool was applied using "RStudio" software version 1.1 ("R" version 3.5.1). The network script is using "igraph" and "sna" packages (Butts, 2016). The immunity modelling script is a stochastic simulation model using gamma distribution and sensitivity analysis, and "igraph" and "MASS" packages (Gábor, 2018; Ripley *et al*., 2018). The spatial analysis script also uses "raster" and "rgeos" packages to generate maps (Bivand *et al*., 2018; Hijmans *et al*., 2017). The cost-benefit analysis uses an Excel spreadsheet (Microsoft Excel 2007).

Step 1: poultry production network modelling

The "network modelling" R script of the EVACs tool was used to conduct the network analysis (Peyre *et al*., 2016). The aim of the network modelling step is to characterise the poultry production networks and to identify the main type of farms (i.e. nodes of the social network analysis) and bird flow between the farms (e.g. day-old birds). Production network models were developed for each of the major French poultry production sectors in France (i.e. broiler, layer, fattening duck, meat duck, turkey and guinea fowl). Attribute tables were used to generate networks based on: the type of production (grandparents, breeders, free-range production, indoor production) for farms and hatcheries, the integration level (integrated with or without hatchery or independent), and the number of birds (heads) on the farms. Backyard flocks (i.e. flocks under 250 birds) were not included in this description as they had a limited role in the spread of H5N8 HPAI during the 2016-2017 epizootic (Souvestre *et al*., 2019). The

different types of poultry production and integration levels were represented by the different nodes in the network. The movement of hatching eggs (between breeder farms and hatcheries) or of day-old birds (chicks, turkeys, ducklings or guinea fowls) between hatcheries and farms were represented by the directed links in the network, i.e. showing the direction of movements between the nodes. The volume of exchange of day-old birds between nodes was considered using directed-weighted matrices.

Step 2: Vaccination strategies identification

Vaccination strategies were defined and tested at both sector and total poultry population level.

Vaccination protocols per sector

Vaccination protocols were defined following the network organisation for each production type and sector (Table 1 and Supplementary file 1). The first vaccination protocols focused on the bird population at higher risk (i.e. free-range) when the following protocols progressively include other production types (indoor, integrated and independent) while combining inactivated farm vaccine and recombinant hatchery vaccine. All protocols were tested in broiler and turkey production sector. The same protocols were tested in layer sector except protocol 3, as there is no hatchery integrated with production farms in this sector. Only protocols using inactivated vaccines were tested for duck and guinea fowl sectors (Table 1 P1, P5 and P6), as no recombinant vaccines are commercially available for these species yet. For all protocols, all grandparent and breeder farms of the concerned sector are vaccinated with inactivated farm vaccines.

Table 1. Vaccination protocols tested

Vaccination protocol [a]	Production type				
	Grandparents and breeders	Free-range		Indoor	
Farm integration level	Not applicable	Integrated	Independent	Integrated	Independent
P 1	I[b]	I	-	-	-
P 2	I	R	R	-	-
P 3	I	R	R	R Int H	R Int H
P 4	I	R	R	I	-
P 5	I	I	-	I	-
P 6	I	I	I	I	I
P 7	I	R	R	R	R

[a] P: protocol

[b] I: Inactivated farm vaccine, R: recombinant hatchery vaccine, R Int H: Recombinant hatchery vaccine in integrated hatcheries, - : no vaccination

Vaccination strategies for the total poultry population

The most efficient vaccination protocol per sector (i.e. resulting in the highest benefit cost ratio above 1) was selected to define the vaccination strategies at the total poultry population level, using a risk-based approach i.e. targeting the higher risk production type to start with i.e. layers and free-range production and then adding on more production types (Table 2). The risk level categorisation was retrieved from previous studies (Barnes *et al*., 2019; Elbers and Gonzales, 2019; Singh *et al*., 2018).

Table 2. Vaccination strategies tested at the total poultry production level

Vaccination strategy[a]	Sectors					
	Grandparents and breeders (all sectors)	Broiler	Layer	Turkey	Duck (meat and fattening)	Guinea fowl
S 1	I All (as for all protocols)[b]	R FR (P2)	R All (P7)	R FR (P2)	I Int FR (P2)	I Int FR (P2)
S 2	I All (as for all protocols)	R FR (P2)	R All (P7)	R All (P7)	I Int (P5)	I Int (P5)
S 3	I All (as for all protocols)	R Indoor (P7 only for indoor)	-	-	-	-
S 4	I All (as for all protocols)	R All (P7)	R All (P7)	R All (P7)	-	-
S 5	I All (as for all protocols)	R All (P7)	R All (P7)	R All (P7)	I Int (P5)	-

S 6	I All (as for all protocols)	R All (P7)	R All (P7)	R All (P7)	I Int (P5)	I Int (P5)
S 7	I All (as for all protocols)	R All (P7)	R All (P7)	R All (P7)	I All (P6)	I All (P6)

[a] S: strategy;

[b] I All: Inactivated farm vaccine in all farms; I Int FR: Inactivated farm vaccine in integrated free-range farms; I Int: Inactivated farm vaccine in all integrated farms; R All: Recombinant hatchery vaccine in all day-old birds; R FR: Recombinant hatchery vaccine in all free-range day-old birds; R Indoor: Recombinant hatchery vaccine of all indoor day-old birds; - : no vaccination; P2-7: vaccination protocol at the sector level.

Step 3: Estimation of the efficacy of the vaccination strategies

The "immunity modelling" R script of the EVACs tool was used to estimate the efficacy of the different vaccination strategies for each type of production (network nodes) in terms of: vaccination coverage (proportion of birds in the entire poultry population which have been vaccinated); immunity level (proportion of birds with a protective seroconversion level) and duration of the immunity (proportion of weeks where more than 70% of birds had a protective seroconversion level) (Peyre *et al*., 2016).

The parameters used for the model are described in Table 3. As the vaccination would be mandatory if applied in France, the vaccination coverage at farm level (% of vaccinated farms) was considered maximum (100%). Due to practical aspects, the vaccination coverage at bird level (% of vaccinated birds in a vaccinated farm) was considered better with hatchery vaccination (mean=98%, IC 95%=[95, 99]%) as compared with farm vaccination (mean = 95%, IC 95%=[90, 98]%) (Peyre *et al*., 2016). As no AI vaccination is currently performed in France, data on vaccine efficacy were collected from the literature. The same vaccine efficacy was applied in the model for both vaccination types based on literature data (Peyre *et al*., 2016).

Table 3. Inputs parameters for the immunity modelling

Vaccine type	Production type	% of vaccination coverage		Vaccine efficacy (% of seroconversion)
		% of farms vaccinated	% of birds vaccinated	
Inactivated vaccines (farm)	Grandparents and breeders	100%	98% [95-99]	92% [90 – 95]
	Layers, broilers, turkeys, ducks and guinea fowls		95% [90 – 98]	
Recombinant vaccines (hatchery)	Layers, broilers and turkeys	100%	98% [95-99]	92% [90 – 95]

The vaccination coverage was considered sufficient above 80% of the entire targeted population (Bouma *et al*., 2009). The immunity level was considered to be protective above 60% based on the R0 estimations previously reported (Fine *et al*., 2011; Garske *et al*., 2007; Tiensin *et al*., 2007).

Step 4: Spatial analysis section

The "spatial analysis" R script of the EVACs tool was used to map the distribution of the immunity levels according to the different vaccination strategies (Peyre *et al*., 2016). Poultry census data at the region level (Agreste, 2018) were used for the spatial analysis. Data were aggregated according to the production types (grandparents, breeders, indoor production, free-range production) and production sectors.

Step 5: Cost-benefit and break-even analysis

The "cost-benefit analysis" Excel spreadsheet of the EVACs tool was used to identify the most efficient vaccination strategy, i.e. which offers the highest benefit/cost ratio (BCR) (Peyre *et al*., 2016). The costs were defined as the vaccination costs (i.e. cost per vaccine dose and vaccination implementation costs) and the value of the losses in the non-vaccinated population As there is currently no vaccination against HPAI in France, the estimates of the vaccination costs for Newcastle disease vaccination in France were used. These costs include the cost of the vaccine but also the cost of its application for each type of vaccine (farm or hatchery application).

The benefits were limited to the value of the avoided production losses in the vaccinated population and calculated for a disease cumulated incidence of 2.5% (level observed in France during the 2016-2017 H5N6 epizootics from surveillance data) (Bronner *et al*., 2017). This incidence level was considered to be fixed and equal for all poultry production types and sectors. The production losses due to AI infection were estimated as a function of the risk of infection at a certain point of time (disease cumulated incidence level) and the vaccine efficacy in terms of immunity rate and duration of protection. The parameters used in the cost-benefit analysis (CBA) are presented in Supplementary file 2.

A break-even analysis was conducted on the most efficient vaccination protocol for each sector (i.e. which provided an immunity level above 60% for the total population) to estimate the level of disease cumulated incidence where vaccination would no longer be efficient (BCR <1). A sensitivity analysis was also performed on the parameters used for the CBA: cost of vaccination, value of birds, cumulated incidence and level of immunity.

Stakeholder validation workshop

A participatory stakeholder workshop including poultry producers, vaccine producers and distributors, veterinary services and laboratory experts (both from public and private sectors) was conducted to validate the poultry production network models and the parameters used in the immunity simulation model, to present the results of the evaluation and to discuss on the recommendations.

RESULTS

Network analysis of the French poultry production network

In 2018, almost 810 million commercial broilers (680 million indoor and 130 million free-range), 47 million layers, 42 million turkeys, 40 million meat ducks, 35 million fattening ducks (for “foie gras” production) and 30 million guinea fowl were produced in France. In France, most farms are integrated in a farmer association, which often includes a feed manufacturer as a horizontal integration system. Some farmers associations have one or several breeder hatcheries in a vertical integration system. In the layer, turkey, duck and guinea fowl production sectors, some breeder hatcheries are integrated with selection, i.e. grandparent hatchery (vertical integration with selection), but some hatcheries are independent. In France, no sector is fully vertically integrated i.e. all type of farms from grandparent farms to breeder farms and to production farms are integrated within the same company. Moreover, a few production farms do not belong to a farmer association and are considered as independent. These farms are mostly small farms with on-farm sales of their products (on-farm slaughter or with an individual contract with a slaughterhouse). Based on these observations, the level of integration makes it possible to divide production farms into three groups: farms integrated

in a farmers' association with a hatchery, farms integrated in a farmers' association with no hatchery, and independent farms. The level of integration concerns all production sectors except layers (no hatcheries are integrated with production). No distinction was made between farms integrated in a farmer association with a hatchery and farms integrated in a farmer association with no hatchery because of the limited number of hatcheries and producers in these sectors compared to the broiler sector. This structure was validated by representatives of the turkey, meat duck and guinea fowl sectors. The network analysis conducted in broiler production sector is presented in Fig. 2. The network analysis conducted in the other French poultry production sectors are presented in Supplementary file 3. The spatial distribution of poultry density for each production sector is also provided in Supplementary file 4.

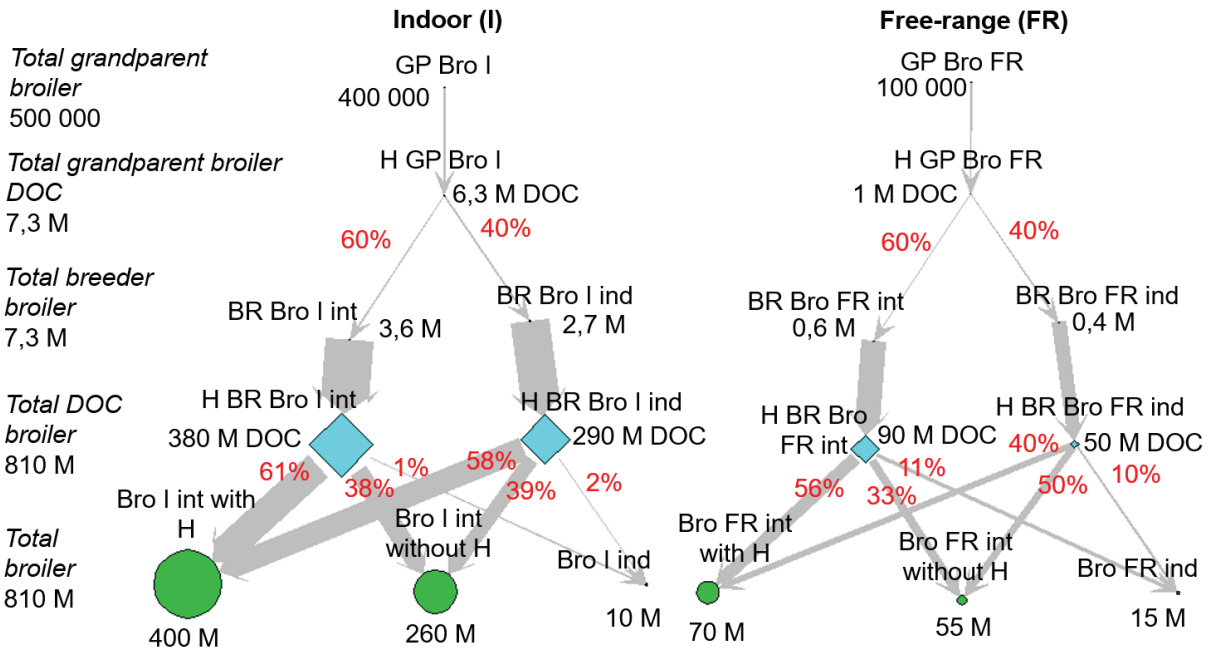


Fig. 2. French broiler production network. The type of nodes represents the different types of production (indoor (I) or free-range (FR); integrated (int) or independent (ind)): grandparents (GP) and breeders (BR) (point), hatcheries (H) (diamond), commercial broilers (Bro) (circle). (DOC: day-old chicks, M: million)

Evaluation of vaccination protocols for each sector

Immunity distribution profile

For all sectors, the model predicted that targeted integrated production farms (indoor and free-range) with vaccination protocols using inactivated farm and/or recombinant hatchery vaccines were enough to provide a protective vaccination coverage and immunity level for the entire poultry population (more than 80% and 60% respectively). The vaccination of higher risk population only (free-range) is not enough to reach a protective immunity level (< 60%). For broiler, layer and turkey sectors, hatchery vaccination seems to lead to a higher number of vaccinated farms (independent farms included).

Spatial distribution of the immunity level

For broiler, turkey, duck and guinea fowl sectors, vaccination protocols including at least integrated production farms (indoor and free-range) allowed to provide a geographically homogeneous immunity level above 60% of the total sector population. For layer, only vaccination protocols including all farms allowed to reach this geographically homogeneous level.

Cost-benefit analysis

For all sectors, except the broiler sector, all vaccination protocols tested (immunity level > 60%) were efficient (BCR >1) (Table 4). For layer and turkey sector, vaccination protocol including hatchery vaccination of all day old birds (P 7) was the most efficient. For duck and guinea fowl sector, all protocols tested were equivalent in terms of cost-benefit. For broiler sector, none of the tested vaccination protocols was efficient (BCR <1) but the protocol including hatchery vaccination of all day-old birds was the one with the highest ratio (Table 4). The break-even analysis showed that vaccination is efficient for short lifespan birds (i.e. broilers) when the cumulated incidence is high, while vaccination can be efficient even when the cumulated incidence is low for long lifespan birds (i.e. layer, turkey and duck). Hatchery vaccination ensure a positive BCR at a lower cumulated incidence than farm vaccination. The results of the sensitivity analysis are presented in Supplementary file 5.

Table 4. Cost-benefit analysis of the different vaccination protocols

Sector	Vaccination protocols [a]	Immunity level (%)	Cost		Benefit (million euro)	Benefit/cost ratio
			Vaccination cost (million euro)	Losses cost (million euro)		
Layer	P 4	80	8.5	3.1	14.5	1.2
	P 5	76	9.2	3.8	13.8	1.1
	P 6	88	10.7	2.1	15.5	1.2
	P 7	90	2.5	1.8	15.8	3.7
Turkey	P 4	88	4	1.8	14.9	2.6
	P 5	86	4	2	14.7	2.5
	P 6	88	4	1.9	14.8	2.5
	P 7	90	2.4	1.7	15	3.7
Duck	P 5	82	6.7	4	22.2	2.1
	P 6	88	7.2	3	23.2	2.3
Guinea fowl	P 5	77	2.5	0.6	3.3	1.1

	P 6	88	2.8	0.4	3.5	1.1
Broiler	P 4	87	68.2	5	38	0.5
	P 5	85	72.4	6.3	36.9	0.5
	P 6	88	74.7	5	38.2	0.5
	P 7	90	42.3	4.3	38.8	0.8

[a] P: Protocol

P 4 (broiler, layer and turkey): farm vaccination of breeders and grandparents and integrated indoor farms and hatchery vaccination of all day-old-birds for free-range production

P 5 (all): farm vaccination in grandparent and breeder farms and in all integrated farms (indoor and free-range)

P 6 (all): farm vaccination in all farms (breeders and indoor and free-range)

P 7 (broiler, layer and turkey): farm vaccination in grandparent and breeder farms and hatchery vaccination of all day-old-birds (indoor and free-range).

Conclusion on the most efficient vaccination protocol for each sector

The vaccination protocol including hatchery vaccination for all day-old birds was considered as the most efficient protocol for broiler, layer and turkey sectors (Table 5). Both vaccination protocols including farm vaccination in all integrated farms (P5) and all farms (P6) were efficient protocols for duck and guinea fowl sectors.

Table 5. List of the selected protocol per sector

Sector	Selected protocol [a]	Justification
Broiler	P 7	Highest BCR [b]
Layer	P 7	Highest BCR
Turkey	P 7	Highest BCR
Duck	P 5 and P 6	Equivalent BCR
Guinea fowl	P 5 and P 6	Equivalent BCR

[a] P: protocol

[b] BCR: benefit-cost ratio

Evaluation of vaccination strategies at the national level

Vaccination strategies tested at the national poultry production level combined the most efficient vaccination protocols identified for each individual sector with the risk level of each production type (free-range and/or long production life) (Tables 2 and 5). For broiler, layer and turkey sectors, the selected vaccination protocol was hatchery vaccination applied in all hatcheries. For duck and guinea fowl sectors, the most realistic protocol (farm vaccination in all integrated farms, P5) was used in the vaccination strategies 5 and 6 while the most idealistic protocol (farm vaccination in all farms, including independent ones, P6) was used in the vaccination strategy 7.

Immunity distribution profile:

The vaccination of layer and free-range production (S 1) did not allow to reach a protective vaccination coverage and immunity level for the entire poultry population (more than 80% and 60% respectively) (Fig. 3, S 1). While the vaccination of all sectors except indoor broilers was not enough to reach an immunity level above 60% (Fig. 3, S 2), the vaccination of indoor broiler production only was enough to reach this level (Fig. 3, S 3). The vaccination including at least all farms in layer, broiler and turkey sectors, without duck and guinea fowl sectors, was sufficient to reach a national vaccination coverage and an immunity level above 80% of the entire poultry population (Fig. 3, S 4, 5, 6 and 7).

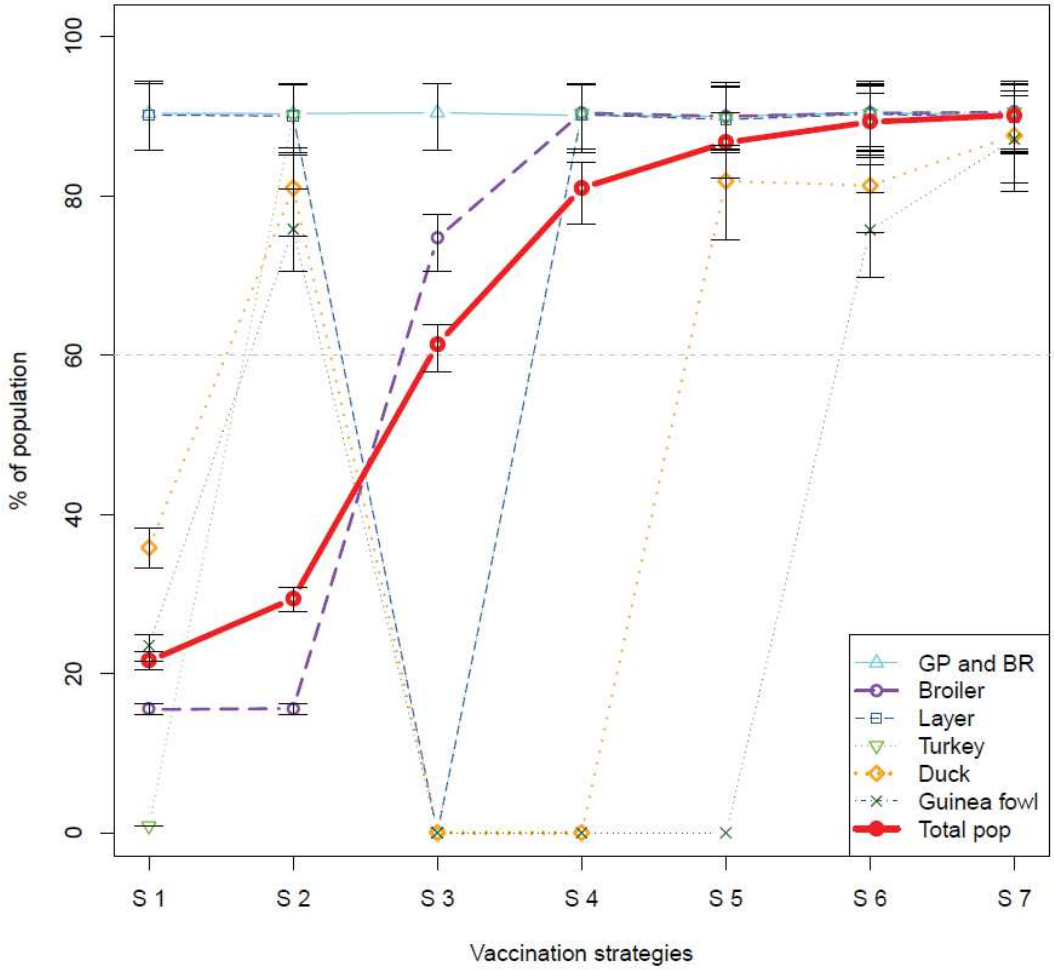


Fig. 3. Overall immunity level per production type (total population (total pop), grand-parent (GP) and breeder (BR) of all sectors, broiler, layer; turkey, duck and guinea fowl) according to the different vaccination strategies at national level (S1 to S7)

Spatial distribution of the immunity level:

A protective immunity level (> 60%) was reached in the area at higher risk (linked to the highest population density (Shapiro and Stewart-Brown, 2009), located in West of France) when vaccination strategies included at least layers, broilers and turkeys sectors (indoor and free-range productions included) (Fig. 4, S 4 to S7). Vaccination strategies also including at least integrated duck farms led to a very good immunity level (> 80%) that was spatially uniform at the national level (Fig. 4, S 5, 6 and 7). Indeed, indoor meat poultry productions (broiler, turkey, meat duck) are localised in West of France and fattening duck production is mainly localised in South West of France while free-range productions are mainly localised in South of France. A vaccination strategy focused on high risk populations (layer production and free-range broiler, turkey, duck and guinea fowl productions) and breeders did not provide a protective immunity level (> 60%) (Fig. 4, S 1).

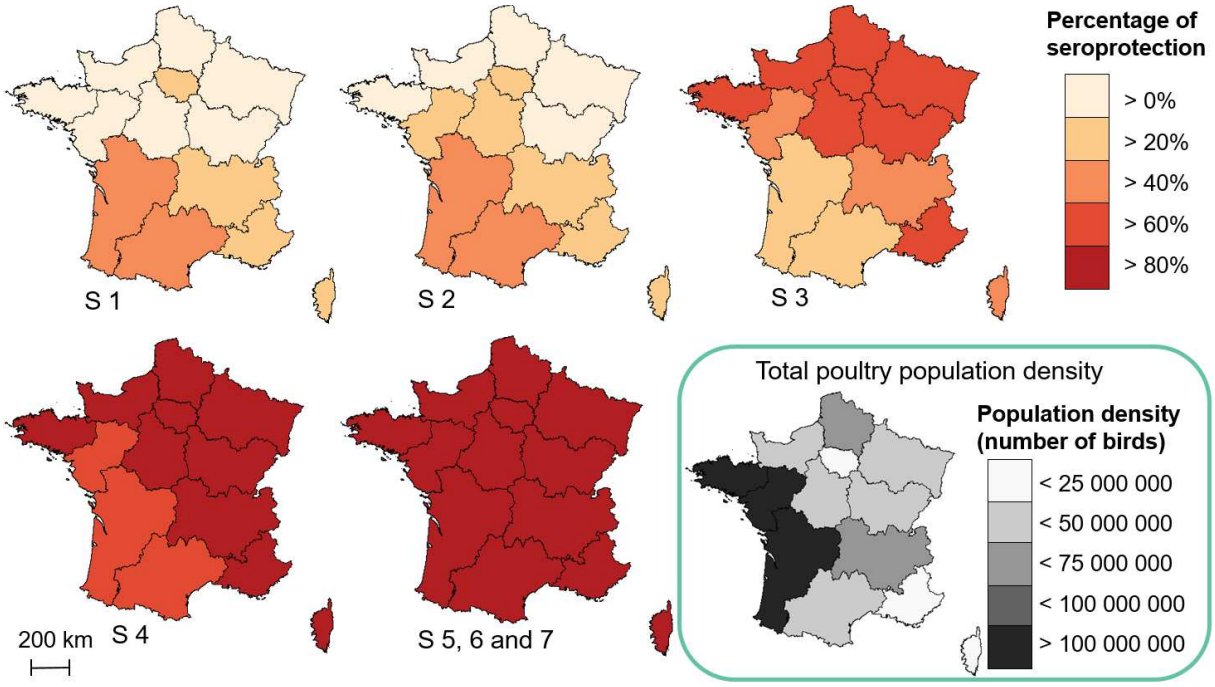


Fig. 4. Spatial distribution of the poultry population immunity against AI according to the different vaccination strategies (S) tested in the model.

Cost-benefit analysis:

All tested vaccination strategies had good BCR (BCR > 1) at the disease cumulated incidence level of the previous epizootic event (2.5%) except the strategy including only indoor broiler (Table 6, S 3). Vaccination strategies including at least integrated duck farms (Table 6, S 5, 6 and 7) offered the highest BCR.

Table 6. Cost-benefit analysis of the different vaccination strategies

Vaccination strategy	Immunity level (%)	Cost		Benefit (million euro)	Benefit/cost ratio
		Vaccination cost (million euro)	Losses cost (million euro)		
S 3	60	36	53	54	0.6
S 4	81	48	23	84	1.2
S 5	86	54	14	94	1.4
S 6	89	56	12	95	1.4
S 7	90	57	11	96	1.4

S: Strategy

For all strategies: farm vaccination of all breeder and grandparent farms

S 3: hatchery vaccination of all indoor broiler day old chicks

S 4: hatchery vaccination of all day old bird broilers, layers and turkeys

S 5: S4 + farm vaccination of integrated duck farms

S 6: S 5 + farm vaccination of integrated guinea fowl farms

S 7: S6 + farm vaccination of independent duck and guinea fowl farms

DISCUSSION

This study demonstrated the added value of the EVACS evaluation tool for comparing potential vaccination strategies for avian influenza (AI) in French poultry production networks. The best efficiency was obtained with vaccination strategies deploying hatchery vaccination with a recombinant vector vaccine in all species for which such vaccine is commercially available (i.e. broilers, layers and turkeys) and for the other species (i.e. ducks and guinea fowls) on-farm vaccination with a inactivated vaccine on all integrated farms. This work is the first to provide the evidence decision makers need to design a vaccination strategy against AI customized to the capacity and needs of French poultry production networks.

A vaccination strategy limited to the high-risk population (i.e. layers and free-range production in all sectors) and to breeders did not ensure protective immunity level at the sector level, except in fattening ducks, or at the whole poultry population level. Free-range production is often considered more at risk of AI than indoor production mainly because of the higher risk of contact with infected wild birds (Elbers and Gonzales, 2019; Singh *et al*., 2018). Free-range production represents only 20% of French poultry production. The fattening duck sector is the exception as the whole production is free-range at least during the grow-out stage (Delpont *et al*., 2018). Moreover, the risk of mutation of low-pathogenic avian influenza virus into an HPAI virus increases with the duration of the productive life of the birds. As the productive life of layers is longer than in other poultry sectors, layers are considered more at risk of inducing this mutation than other types of poultry production (Barnes *et al*., 2019; Singh *et al*., 2018). A vaccination strategy focusing on duck production sector, like the one conducted in 2006 (Capua *et al*., 2009), would not be sufficient to provide a protective immunity level for the whole French poultry production. If a similar choice were made in the future, vaccination of all the animals in the duck production sector would offer the highest level of immunity possible in the sector. But a vaccination protocol focusing only on integrated duck farms would be equally efficient (i.e. BCR). Previous studies recommended focusing vaccination strategies on the most at-risk population (Spackman and Pantin-Jackwood, 2014; Swayne *et al*., 2014). This option was implemented in some countries to prevent the introduction of the disease or to protect specific bird populations such as zoo birds (Peyre *et al*., 2009; Swayne *et al*., 2011). Nonetheless, the risk of large outbreaks is high as this strategy does not provide protective immunity level for the whole poultry population (Bouma *et al*., 2009; Iwami *et al*., 2009).

Should the choice be made to target only the most at-risk population (e.g. free-range) for vaccination, strict biosecurity measures and a high level of surveillance in the other populations would be required (Peyre *et al*., 2009; Swayne *et al*., 2014).

The absence of vaccination of indoor broilers has led to a low immunity level nation-wide (<60% of the whole poultry population), as broilers represent the largest part of birds produced in France yearly. Vaccination of short lifespan birds like broilers is rarely recommended mostly due the low price of broilers compared to the cost of vaccination (Spackman and Pantin-Jackwood, 2014). Indeed, in our study, even if the vaccination strategy including only broilers raised indoor offered a good level of immunity, this strategy was not efficient (BCR<1). In this study, only the avoided production losses were included in the CBA. The real cost of HPAI outbreaks is often higher due to the broader impact of the disease on the poultry industry as a whole and a drop in poultry consumption, with a resulting demand shock on the price of poultry (McLeod, 2009). Moreover, trade bans would increase the impact of the disease on costs (live birds but also meat and egg products), especially when the country is a large exporting country (Wieck *et al*., 2012). The objective of the CBA in the EVACS tool is to compare the efficiency of different vaccination strategies to provide information on the best one to implement but not to provide an exhaustive economic analysis of the impact of the disease. As the wider impacts would be the same for any vaccination strategy, they were not included in this study. This implies that the benefit of vaccination would have been under-estimated. Anyhow, the sensitivity analysis showed that vaccination would still be efficient even if there was a drop in the price of meat or egg (up to a 70% drop in prices for the layer and turkey sectors for a protocol using hatchery vaccination).

A vaccination protocol based on hatchery vaccination systematically provided the highest BCR compared to the same protocol based on farm vaccination in the sectors in which hatchery vaccination is available (i.e. broilers, layers and turkeys). However, the exact price of an AI vaccine to be applied in France is currently not known. Under the hypothesis used in this study, the vaccination strategies which provided the highest immunity level (S5, S6 and S7) would be efficient if the vaccination costs (including vaccine application and the number of application) were less than 2% of the value of birds. As fewer applications are needed for recombinant hatchery vaccines than for inactivated farm vaccines (1 versus 2 to 5), inactivated farm vaccines would need to be cheaper than recombinant hatchery vaccines to reach an

equivalent BCR. Furthermore, implementation of the vaccination is often considered as the critical aspect in reaching protective immunity level (Swayne *et al*., 2011). Hatchery vaccination makes it possible to reduce the number of applications thereby limiting vaccination implementation constraints and hence the impact on vaccination coverage compared to vaccination at farm level.

As AI vaccination is currently not authorised in France, no data are available on AI vaccine application in the French context. To get round the lack of information, two hypotheses were used in a context of a mandatory vaccination: 1) the vaccination coverage to be reached would be optimal and 2) the applied vaccines would be effective. Inactivated farm vaccines and recombinant hatchery vaccines were considered to have a good and comparable level of efficacy based on the literature (Table 3). As a result, the immunity level and the BCR simulated in this work were mostly differentiated by the vaccine protocol (on-farm, at the hatchery, application frequency) rather than by the type of vaccine. But, the limits of the vaccination strategy used in France in 2006 were not vaccine application but poor response in duck to the vaccine, especially when vaccinated at an early age (Capua *et al*., 2009). The effectiveness of current AI vaccines in duck is thus questionable (Cha *et al*., 2013; Pantin-Jackwood *et al*., 2015; Pfeiffer *et al*., 2010). Limited studies have been conducted in guinea fowl (Bertelsen *et al*., 2007). Our study shows that the vaccination strategy targeting other poultry production sectors than duck and guinea fowl (i.e. the broiler, layer and turkey sectors) was sufficient to induce protective immunity level in the whole poultry production. As the previous AI epizootic waves mainly concerned ducks farms in France, an effective vaccine is needed to protect these important production sectors in France. Promising vaccine solutions exist for ducks (Niqueux *et al*., 2018; Tatár-Kis *et al*., 2019) but the absence of a secure vaccine market does not encourage vaccine manufacturing companies to invest in vaccine registration costs. Break-even analysis showed that for long lifespan birds (i.e. layer, turkey and duck sectors), vaccination protocols were efficient (BCR>1) even at low cumulated incidence level (up to 2% for farm vaccination protocol (P6) and to 0.5% for hatchery vaccination protocol (P7) in the layer sector). These cumulated incidence levels are below the cumulated incidence rate observed during the 2016-2017 epizootic. For the broiler sector, the break-even analysis showed that a vaccination protocol with hatchery vaccination (P 7) or farm vaccination (P 6) would be efficient if the cumulated incidence level was above 3% or 5.5% respectively. This was under the cumulated incidence level actually observed in the most affected area in 2016-

2017 epizootic which was 15% in the Landes administrative department (Bronner *et al*., 2017). The difference in cumulated incidence rates at local scale underlines the importance of regionalised vaccination, a choice made by some countries (Swayne *et al*., 2011).

The impact of AI vaccination on international trade, particularly on exports, would be high due to export ban. The OIE code states that if a country can prove that the exported birds are free of the disease using an effective surveillance system, the epidemiological status of the country should not be linked to a ban on exports (OIE, 2018). As exports account for a large proportion of the French poultry production revenues, this decision would be taken only in the case of extensive uncontrolled spread and with an effective vaccine. During the stakeholders' workshop implemented as part of this study, participants considered that if a vaccination policy were applied in France, it would only be deployed in the case of an emergency, with only the geographical area where the outbreaks occurred being targeted. The EVACS tool has initially been developed to compare preventive vaccination strategies and not emergency vaccination strategies. This is more relevant in countries where the disease is endemic (Peyre *et al*., 2016). The application of the tool in France allowed to identify some critical aspect that should be considered when defining vaccination strategies even in an emergency context. The results of our study could also be applied in the case of an emergency vaccination strategy. We have shown that vaccination of free-range production would not provide a protective level of immunity for the whole production. In the case of an HPAI outbreak in a geographically limited production sector such as the fattening duck sector, the use of vaccination in this specific sector as a complementary tool to culling and increased biosecurity is an efficient option to protect the specific production network while limiting the economic and psychological impact of culling for the farmers. If an emergency vaccination strategy was to be applied, the questions relating to management of vaccinated birds (culling or slaughter for consumption) should be clearly defined.

The vaccination of grandparents and breeders included in all strategies tested was also discussed during the stakeholders' workshop. The participants considered that these productions represent a low risk of HPAI introduction due to the high level of biosecurity on these farms. Moreover, as selection companies export the majority of their production, vaccinating their flocks would actually prevent them from exporting. Compartmentalisation is one possible option to focus vaccination policies on production stages while allowing breeding companies to continue business-as-usual (Hagenaars *et al*., 2018). Compartmentalisation is

also recommended by the OIE for an infected country to continue exports of live birds (OIE, 2018).The development of an epidemiological model linked to the EVACS tool will make it possible to include these levels of biosecurity in the evaluation of vaccination strategies.

The effectiveness of the vaccination applied in 2006 in the duck sector could not been assessed due to the absence of outbreaks in the area where vaccination took place (Capua *et al*., 2009). Nonetheless, if no vaccination had been applied, the situation in France could have evolved like in Hungary, where there were 29 outbreaks of HPAI H5N1 in the duck and geese production sector (Capua *et al*., 2009). Interestingly, during the H5N8 epizootic wave in 2016-2017, France and Hungary were the two countries with the highest number of reported HPAI outbreaks, mainly in the duck production sector (Napp *et al*., 2018). Vaccination was not implemented in either country. Even if the poultry production system has increased in both countries since the 2006 H5N1 wave (FAO, 2016) and the virus strains implicated in the epizootic waves were not the same, this observation should encourage reconsidering vaccination as a valuable option combined with surveillance and other control strategies such as culling and biosecurity, to control a future epizootic. As previously highlighted by Swayne *et al*. "there is no one AI control solution for all countries; each AI strategy must be specific to the country and production sectors concerned" (Swayne *et al*., 2011). The EVACS tool is able to support decision makers in defining a vaccination strategy specific to their country and their production sectors.

Conclusion

In our study, we have used the EVACs tool to compare multiple national strategies based on the use of two main types of vaccination (farm versus hatchery) and targeting different production sectors. Our study has shown that vaccination of only high-risk poultry productions (free-range, layer) did not produce protective immunity level and that the vaccination strategies including the highest number of birds were the most efficient. Moreover, vaccination protocol based on hatchery vaccination with a recombinant vaccine were most efficient than the same protocol based on farm vaccination with an inactivated vaccine, for the sectors in which hatchery vaccination is available (i.e. broilers, layers and turkeys). Such approach can support decision makers to compare the expected efficiency of these strategies. At this stage, the tool provides evidence in terms of vaccination coverage, immunity level,

spatial distribution of this immunity level and benefit cost ratio. Combining EVACS with an epidemiological model will add information on the expected effectiveness of the strategies tested to control HPAI. This work is the first one to provide the evidence decision makers need to design the most efficient AI vaccination strategy in France.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge all respondents including the participants at the stakeholder workshop and Ceva collaborators for providing data. The authors acknowledge the reviewers for their valuable comments, which have greatly helped them to improve the manuscript.

Funding

This work was co-funded by Ceva Santé Animale and Cirad within the framework of a public private partnership PhD funding (Thèse Cifre). The authors would like to thank Crédit Agricole Île-de-France Mécénat and Académie d'Agriculture de France who provided a grant for the publication of this work.

References

Agreste, 2018. Production de volailles et de lapins des exploitations agricoles https://stats.agriculture.gouv.fr/disar-saiku/?plugin=true&query=query/open/SAANR_10#query/open/SAANR_10 (accessed 12 April 20)

Barnes, B., Scott, A., Hernandez-Jover, M., Toribio, J.-A., Moloney, B., Glass, K., 2019. Modelling high pathogenic avian influenza outbreaks in the commercial poultry industry. Theoretical Population Biology 126, 59–71. https://doi.org/10.1016/j.tpb.2019.02.004

Beato, M.S., Realpe-Quintero, M., Bonfante, F., Mancin, M., Ormelli, S., Terregino, C., Gonzalez-Hernandez, C., Capua, I., 2013. Cross-clade protection against H5N1 HPAI strains recently isolated from commercial poultry in Egypt with a single dose of a baculovirus based vaccine. Vaccine 31, 5075–5081. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.073

Bertelsen, M.F., Klausen, J., Holm, E., Grøndahl, C., Jørgensen, P.H., 2007. Serological response to vaccination against avian influenza in zoo-birds using an inactivated H5N9 vaccine. Vaccine 25, 4345–4349. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.03.043

Bivand, R., Rundel, C., Pebesma, E., Stuetz, R., Hufthammer, K.O., Giraudoux, P., Davis, M., Santilli, S., 2018. rgeos: Interface to Geometry Engine - Open Source ('GEOS'). CRAN. https://r-forge.r-project.org/projects/rgeos/ (accessed 26 November 19)

Bouma, A., Claassen, I., Natih, K., Klinkenberg, D., Donnelly, C.A., Koch, G., van Boven, M., 2009. Estimation of Transmission Parameters of H5N1 Avian Influenza Virus in Chickens. PLoS Pathog 5. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000281

Briand, F.-X., Schmitz, A., Ogor, K., Prioux, A.L., Guillou-Cloarec, C., Guillemoto, C., Allée, C., Bras, M.-O.L., Hirchaud, E., Quenault, H., Touzain, F., Cherbonnel-Pansart, M., Lemaitre, E., Courtillon, C., Gares, H., Daniel, P., Fediaevsky, A., Massin, P., Blanchard, Y., Eterradossi, N., Werf, S. van der, Jestin, V., Niqueux, E., 2017. Emerging highly pathogenic H5 avian influenza viruses in France during winter 2015/16: phylogenetic analyses and markers for zoonotic potential. Eurosurveillance 22, 30473. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.9.30473

Bronner, A., Niqueux, E., Schmitz, A., Bouquin, S.L., Huneau-Salaün, A., Guinat, C., Paul, M., Courcoul, A., Durand, B., 2017. Description de l'épisode d'influenza aviaire hautement pathogène en France en 2016-2017. Bulletin épidémiologique, santé animale *et al*imentation 79, 13–17. https://be.anses.fr/sites/default/files/N-016_2017-08-11_IAHP-FR_final.pdf (accessed 21 November 2019).

Butts, C., 2016. sna: Tools for Social Network Analysis. CRAN. https://cran.microsoft.com/web/packages/sna/index.html (accessed 26 November 19)

Capua, I., Schmitz, A., Jestin, V., Koch, G., Marangon, S., 2009. Vaccination as a tool to combat introductions of notifiable avian influenza viruses in Europe, 2000 to 2006. OIE Revue Scientifique et Technique 28, 245–259. https://doi.org/10.20506/rst.28.1.1861

Cha, R.M., Smith, D., Shepherd, E., Davis, C.T., Donis, R., Nguyen, T., Nguyen, H.D., Do, H.T., Inui, K., Suarez, D.L., Swayne, D.E., Pantin-Jackwood, M., 2013. Suboptimal protection against H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses from Vietnam in ducks vaccinated with commercial poultry vaccines. Vaccine 31, 4953–4960. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.046

CIFOG, 2017. Virus H5N8 : le CIFOG prend acte de l'extension de la zone d'abattage préventif dans les Landes et espère que cela permettra un redémarrage de la production au plus vite. https://elevage-gavage.fr/cifog/virus-h5n8-le-cifog-prend-acte-de-l-extension-de-la-zone-d-abattage-preventif-dans-les-landes (accessed 12 November 2019).

Delpont, M., Blondel, V., Robertet, L., Duret, H., Guerin, J.-L., Vaillancourt, J.-P., Paul, M.C., 2018. Biosecurity practices on foie gras duck farms, Southwest France. Preventive Veterinary Medicine 158, 78–88. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.07.012

Elbers, A.R.W., Gonzales, J.L., 2019. Quantification of visits of wild fauna to a commercial free-range layer farm in the Netherlands located in an avian influenza hot-spot area assessed by video-camera monitoring. Transboundary and Emerging Diseases 00, 1–17. https://doi.org/10.1111/tbed.13382

FAO, 2016. FAOSTAT. http://www.fao.org/faostat/en/#data (accessed 12 May 20).

Fine, P., Eames, K., Heymann, D.L., 2011. "Herd Immunity": A Rough Guide. Clin Infect Dis 52, 911–916. https://doi.org/10.1093/cid/cir007

Gábor, C., 2018. igraph: Network Analysis and Visualization. CRAN. https://cran.r-project.org/web/packages/igraph/index.html (accessed 26 November 19)

Garske, T., Clarke, P., Ghani, A.C., 2007. The Transmissibility of Highly Pathogenic Avian Influenza in Commercial Poultry in Industrialised Countries. PLOS ONE 2, e349. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000349

Guinat, C., Artois, J., Bronner, A., Guérin, J.L., Gilbert, M., Paul, M.C., 2019. Duck production systems and highly pathogenic avian influenza H5N8 in France, 2016–2017. Scientific Reports 9. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42607-x

Guinat, C., Nicolas, G., Vergne, T., Bronner, A., Durand, B., Courcoul, A., Gilbert, M., Guerin, J.-L., Paul, M.C., 2018. Spatio-temporal patterns of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N8 spread, France, 2016 to 2017. Euro Surveill 23, 1700791. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.26.1700791

Hagenaars, T.J., Boender, G.J., Bergevoet, R.H.M., van Roermund, H.J.W., 2018. Risk of poultry compartments for transmission of highly pathogenic avian influenza. PLoS ONE 13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207076

Hijmans, R., van Etten, J., Cheng, J., Mattiuzzi, M., Sumner, M., Greenberg, J.A., Perpinan Lamigueiro, O., Bevan, A., Racine, E.B., Shortridge, A., Ghosh, A., 2017. raster: Geographic Data Analysis and Modeling. CRAN. https://cran.r-project.org/web/packages/raster/index.html (accessed 26 November 19)

Iwami, S., Suzuki, T., Takeuchi, Y., 2009. Paradox of Vaccination: Is Vaccination Really Effective against Avian Flu Epidemics? PLoS One 4. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004915

Kapczynski, D.R., Esaki, M., Dorsey, K.M., Jiang, H., Jackwood, M., Moraes, M., Gardin, Y., 2015. Vaccine protection of chickens against antigenically diverse H5 highly pathogenic avian influenza isolates with a live HVT vector vaccine expressing the influenza hemagglutinin gene derived from a clade 2.2 avian influenza virus. Vaccine 33, 1197–1205. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.028

Lalaurette, C., Hercule, J., 2019. Impact économique des épidémies d'influenza aviaire sur la filière palmipède à foie gras. Revue TeMA 10. https://www.itavi.asso.fr/content/impact-economique-des-epidemies-dinfluenza-aviaire-sur-la-filiere-palmipede-foie-gras (accessed 22 November 2019).

Le Bouquin, S., Scoizec, A., Niqueux, E., Schmitz, A., Briand, F.-X., 2016. L'épisode d'influenza aviaire en France en 2015-2016 – Situation épidémiologique au 30 juin 2016. Bulletin épidémiologique, santé animale *et al*imentation 75, 7. https://be.anses.fr/sites/default/files/M-15%202016%2011%2003%20Surveillance%20IA.pdf (accessed 21 November 2019).

McLeod, A., 2009. The economics of avian influenza, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 537–560.

Napp, S., Majó, N., Sánchez-Gónzalez, R., Vergara-Alert, J., 2018. Emergence and spread of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) in Europe in 2016-2017. Transboundary and Emerging Diseases 65, 1217–1226. https://doi.org/10.1111/tbed.12861

Niqueux, E., Allée, C., Lebras, M.O., Pierre, I., Ogor, K., Le Prioux, A., Amelot, M., Courtois, D., Mangart, J., Charles, D., Le Coq, T., Scoizec, A., Thomas, R., Le Bouquin, S., Keïta, A., Delguigny, T., Lemière, S., Gardin, Y., Penzes, Z., Eterradossi, N., 2018. Vaccination of conventional mule ducks against a recent clade 2.3.4.4 H5N8 highly pathogenic avian influenza virus. Presented at the 10th International Symposium on Avian Influenza – Avian influenza in poultry and wild birds, Brighton, United Kingdom, p. 60.

OIE, 2018. Infection with avian influenza viruses, Chapter 10.4, in: Terrestrial Animal Health Code 2018. OIE, Paris. http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahc/current/chapitre_avian_influenza_viruses.pdf (accessed 11 January 2019).

Pantin-Jackwood, M.J., Kapczynski, D.R., DeJesus, E., Costa-Hurtado, M., Dauphin, G., Tripodi, A., Dunn, J.R., Swayne, D.E., 2015. Efficacy of a Recombinant Turkey Herpesvirus H5 Vaccine Against Challenge With H5N1 Clades 1.1.2 and 2.3.2.1 Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses in Domestic Ducks (Anas platyrhynchos domesticus). avdi 60, 22–32. https://doi.org/10.1637/11282-091615-Reg.1

Peyre, M., Choisy, M., Sobhy, H., Kilany, W.H., Gély, M., Tripodi, A., Dauphin, G., Saad, M., Roger, F., Lubroth, J., Jobre, Y., 2016. Added Value of Avian Influenza (H5) Day-Old Chick Vaccination for Disease Control in Egypt. Avian Dis. 60, 245–252. https://doi.org/10.1637/11131-050715-ResNote

Peyre, M., Fusheng, G., Desvaux, S., Roger, F., 2009. Avian influenza vaccines: a practical review in relation to their application in the field with a focus on the Asian experience. Epidemiology and Infection 137, 1–21. https://doi.org/10.1017/S0950268808001039

Pfeiffer, J., Suarez, D.L., Sarmento, L., To, T.L., Nguyen, T., Pantin-Jackwood, M.J., 2010. Efficacy of Commercial Vaccines in Protecting Chickens and Ducks Against H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses from Vietnam. avdi 54, 262–271. https://doi.org/10.1637/8715-031909-Reg.1

Ripley, B., Venables, B., Bates, D.M., Hornik, K., Gebhardt, A., Firth, D., 2018. MASS: Support Functions and Datasets for Venables and Ripley's MASS. CRAN. https://cran.r-project.org/web/packages/MASS/MASS.pdf (accessed 26 November 19)

Shapiro, D., Stewart-Brown, B., 2009. Farm biosecurity risk assessment and audits, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 369–390.

Singh, M., Toribio, J.-A., Scott, A.B., Groves, P., Barnes, B., Glass, K., Moloney, B., Black, A., Hernandez-Jover, M., 2018. Assessing the probability of introduction and spread of avian influenza (AI) virus in commercial Australian poultry operations using an expert opinion elicitation. PLoS ONE 13, e0193730. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193730

Souvestre, M., Guinat, C., Niqueux, E., Robertet, L., Croville, G., Paul, M., Schmitz, A., Bronner, A., Eterradossi, N., Guérin, J.-L., 2019. Role of backyard flocks in transmission dynamics of highly pathogenic avian influenza a(H5N8) clade 2.3.4.4, France, 2016-2017. Emerging Infectious Diseases 25, 551–554. https://doi.org/10.3201/eid2503.181040

Spackman, E., Pantin-Jackwood, M.J., 2014. Practical aspects of vaccination of poultry against avian influenza virus. The Veterinary Journal 202, 408–415. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.09.017

Swayne, D.E., Garcia, M., Beck, J.R., Kinney, N., Suarez, D.L., 2000. Protection against diverse highly pathogenic H5 avian influenza viruses in chickens immunized with a recombinant fowlpox vaccine containing an H5 avian influenza hemagglutinin gene insert. Vaccine 18, 1088–1095. https://doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00369-2

Swayne, D.E., Pavade, G., Hamilton, K., Vailat, B., Miyagishima, K., 2011. Assessment of national strategies for control of high-pathogenicity avian influenza and low-pathogenicity notifiable avian influenza in poultry, with emphasis on vaccines and vaccination. OIE Revue Scientifique et Technique 30, 839–870. https://doi.org/10.20506/rst.30.3.2081

Swayne, D.E., Spackman, E., Pantin-Jackwood, M., 2014. Success factors for avian influenza vaccine use in poultry and potential impact at the wild bird-agricultural interface. EcoHealth 11, 94–108. https://doi.org/10.1007/s10393-013-0861-3

Tatár-Kis, T., Dán, Á., Felföldi, B., Bálint, Á., Rónai, Z., Dauphin, G., Pénzes, Z., El-Attrache, J., Gardin, Y., Palya, V., 2019. Virus-Like Particle Based Vaccine Provides High Level of Protection Against Homologous H5N8 HPAIV Challenge in Mule and Pekin Duck, Including Prevention of Transmission. avdi 63, 193–202. https://doi.org/10.1637/11882-042718-Reg.1

Tiensin, T., Nielen, M., Vernooij, H., Songserm, T., Kalpravidh, W., Chotiprasatintara, S., Chaisingh, A., Wongkasemjit, S., Chanachai, K., Thanapongtham, W., Srisuvan, T., Stegeman, A., 2007. Transmission of the Highly Pathogenic Avian Influenza Virus H5N1 within Flocks during the 2004 Epidemic in Thailand. J Infect Dis 196, 1679–1684. https://doi.org/10.1086/522007

Veits, J., Wiesner, D., Fuchs, W., Hoffmann, B., Granzow, H., Starick, E., Mundt, E., Schirrmeier, H., Mebatsion, T., Mettenleiter, T.C., Romer-Oberdorfer, A., 2006. Newcastle disease virus expressing H5 hemagglutinin gene protects chickens against Newcastle disease and avian influenza. Proceedings of the National Academy of Sciences 103, 8197–8202. https://doi.org/10.1073/pnas.0602461103

Wieck, C., Schlüter, S.W., Britz, W., 2012. Assessment of the Impact of Avian Influenza–related Regulatory Policies on Poultry Meat Trade and Welfare. The World Economy 35, 1037–1052. https://doi.org/10.1111/j.1467-9701.2012.01461.x

Supplementary files (Annexe 2)

Supplementary File 1. Tested vaccination protocols for each sector studied

Supplementary file 2. Input parameters for the cost-benefit analysis

Supplementary file 3. French poultry production networks

Supplementary file 4. Spatial distribution of the poultry population density according to the different production sectors

Supplementary file 5. Sensitivity analysis

4.4 Conclusion

Cette étude fournit des informations essentielles sur l'efficience des stratégies de vaccination qui peuvent aider lors de futures prises de décisions si la vaccination est amenée à être mise en place en France. Cependant, ces informations ne sont pas basées sur les risques de diffusion présents dans chaque type de filière et dans chaque type d'élevage. Par ailleurs, le modèle d'immunité ne permet pas d'estimer l'impact de la vaccination sur la diffusion virale au sein des réseaux de production. C'est la raison pour laquelle nous avons développé un modèle épidémiologique présenté dans le Chapitre 6 et basé sur une évaluation des risques présentée dans le Chapitre 5.

Chapitre 5. Développement d'un modèle d'évaluation des risques pour prendre en compte le risque de diffusion virale au sein du réseau de production étudié

5.1 Résumé de l'article

Nous avons vu dans le chapitre précédent (Chapitre 4) que l'outil EVACS permettait de comparer des stratégies de vaccination en fonction du niveau d'immunité qu'elles offraient. Cependant, ces niveaux d'immunité informent finalement peu sur l'impact de la vaccination sur la diffusion virale entre les élevages. Pour répondre à ce besoin, un modèle épidémiologique a été développé (Chapitre 6). Comme nous souhaitions développer un modèle basé sur les risques de diffusion entre les différents types d'élevages étudiés, la réalisation d'une évaluation des risques était nécessaire pour paramétrer ce modèle épidémiologique. L'objectif initial de cette thèse était d'appliquer cette évaluation des risques sur l'ensemble des six filières précédemment étudiées (Chapitre 4) ainsi que sur les risques de transmission d'une filière à une autre (par exemple entre la filière canard gras et la filière pondeuse). Malheureusement, au vu du temps contraint de cette thèse, et bien que le travail ait été initié sur les autres filières, seul le travail accompli sur la filière poulets de chair, qui est la plus importante filière de production avicole française en volume, est présenté dans ce manuscrit.

L'étude utilise le cadre d'évaluation des risques en santé animale proposé par l'OIE. Après avoir dessiné les arbres de scénarios de la transmission virale d'une ferme à une autre, les données ont été collectés à partir de la littérature ou à partir d'une élicitation d'experts. Pour cette élicitation d'experts, deux questionnaires ont été développés en fonction des domaines de compétences des experts : un questionnaire sur l'épidémiologie de l'IA (6 experts) et un questionnaire sur le réseau de production français de poulets de chair (7 experts). Les estimations de chaque expert ont été combinées en utilisant une distribution béta pondérée par leur niveau d'expertise. Un processus itératif de Monte Carlo a été utilisé pour combiner les différentes probabilités de l'arbre de scénario et évaluer le risque de transmission.

Le niveau de biosécurité des élevages influence fortement le risque d'entrée et de sortie du virus à l'échelle d'un élevage : plus le niveau de biosécurité est élevé et moins le risque

d'entrée ou de sortie d'un virus est élevé. Les voies de transmission avec un contact direct avec une source de contamination potentielle, comme le lisier ou les oiseaux morts, étaient considérées comme les voies les plus à risque d'introduction ou de sortie virale. Les voies de transmission sans contact direct avec les oiseaux adultes ou des sources de contamination potentielle, comme les camions de transport ou transfert de poussins d'un jour, les camions de récupération d'œufs ou les camions de transport d'aliment, étaient considérés comme étant le moins à risque d'entrée ou de sortie du virus, quel que soit le niveau de biosécurité de l'élevage. Le risque de transmission était considéré comme étant le plus élevé entre élevages appartenant à la même organisation de production. Par ailleurs, le risque de transmission d'un élevage à un autre était plus élevé quand l'élevage exposé était un élevage de poulets de chair en claustration. Bien que les élevages de reproducteurs soient considérés comme des élevages à haut niveau de biosécurité, le risque de transmission entre élevages de reproducteurs est équivalent à celui estimé entre les élevages de poulets de chair en plein-air.

5.2 Article 3 : Evaluation des risques de diffusion des virus de l'influenza aviaire au sein du réseau de production de poulets de chair en France

Les résultats de ces travaux seront soumis à *Plos One* au cours du premier semestre 2021.

Article 3. Hautefeuille, C., Goutard, F., Muñoz, F., Dauphin, G., Peyre, M. Risk assessment of avian influenza viruses spread within French broiler production network

Article 3. Risk assessment of avian influenza viruses spread within French broiler production network

Claire Hautefeuille[1,2], Flavie Goutard[1], Facundo Muñoz[1], Gwenaëlle Dauphin[2] and Marisa Peyre[1]

[1] CIRAD, UMR ASTRE, Montpellier, France.

ASTRE, University of Montpellier, CIRAD, INRA, Montpellier, France

[2] CEVA Animal Health, Libourne, France

Abstract

Recently, French poultry production is threatened almost every year by a reintroduction of highly pathogenic avian influenza (HPAI) viruses. Between 2015 and 2017, the introduction of these viruses led to an epizootic affecting hundreds of duck fattening farms. Five main poultry production sectors are present in France. The duck sector is one of them but the sector with the highest number of birds is the broiler production sector. The objective of this work was to assess the risk of avian influenza (AI) virus transmission from one farm to another within the French broiler production network.

This study used the OIE risk assessment framework. After drawing up a scenario tree of virus transmission from one farm to another, data were collected through a literature review or through experts' elicitation. Two questionnaires were developed according to the experts' field of expertise: one on AI spread (6 experts) and one on the French broiler production network (7 experts). The experts' estimates were combined using a beta distribution weighted by their level of expertise. A Monte Carlo iteration process was used to combine the different probabilities of the scenario tree and to assess the transmission risk.

The farm biosecurity level strongly influences the risk of release and introduction of viruses from and into a farm. Transmission pathways involving direct contact with a potential source of infection (i.e. manure truck or dead bird management) were considered most likely to

introduce or release virus for all biosecurity levels. Transmission pathways without direct contact with adult birds or potential source of infection (i.e. chicks, eggs and feed) were considered less likely to introduce or release the virus for all biosecurity levels. Indoor farms integrated within the same farmers' association are those with the greatest risk of virus transmission. The transmission risk was higher for indoor broiler farm as exposed farm than for the other type of farms. Even if breeder farms were estimated to have a high biosecurity level, the between farm transmission risk for this type of farm was equivalent to the transmission risk between free-range broiler farms.

Our results provide an insight on the role of each type of farms in the virus spread within the French broiler production network and will be used for a modelling study to compare the effectiveness of preventive vaccination strategies against HPAI.

Introduction

In 2015-2016 and in 2016-2017, France faced two epizootic waves of highly pathogenic avian influenza (HPAI) viruses (Briand *et al*., 2017; Napp *et al*., 2018). The main poultry production sector affected by these two events was the fattening duck production sector – for the production of duck liver-based delicacies called "foie-gras" (Bronner *et al*., 2017; Le Bouquin *et al*., 2016). For both waves, while the initial introduction of HPAI viruses was certainly due to wild birds (Briand *et al*., 2017; Guinat *et al*., 2019a), the large spread of the viruses between poultry farms was linked with the poultry production systems. The structure of the fattening duck sector was the main factor identified in the spread of HPAI (Guinat *et al*., 2019a). Indeed, in this sector, live birds movements occurred between the different production stages: rearing, breeding and force-feeding, and these movements have played a major role in the spread of HPAI viruses (Guinat *et al*., 2020b).

Other poultry production sectors exist in France: meat sector (broiler, meat duck, turkey, guinea fowl) and layer sector (Hautefeuille *et al*., 2020a). The meat production sectors follow the "all-in and all-out" system, which means that all the birds enter the farm as day-old chicks and leave the farm to go the slaughterhouse. In the layer sector, the production is in two stages: pullet (from day-old chick to ready-to-lay layers) and layer (from ready-to-lay layers to

spent hen). In between these two stages, live bird movements take place to transport ready-to-lay layers from the pullet farm to the layer farm. The same stage is observed for breeders of all species. A live bird movement occurs between the growth stage farm and the fertile adult stage farm. Even if few live bird movements link broiler or layer farms, other movements such as fomite or human movements can become avian influenza (AI) virus pathways between these farms (Hautefeuille *et al*., 2020b). Identified fomite movements are birds pick-up to slaughter, feed delivery, eggs collection, manure and litter management and shared equipment (Dorea *et al*., 2010; Hagenaars *et al*., 2018; Leibler *et al*., 2010; Longworth *et al*., 2014; Singh *et al*., 2018). The human movements considered the most at risk of AI viruses spread were movements that involved direct contacts with birds (veterinarian, staff working on multiple premises, integrated company personnel, etc.) (Dent *et al*., 2011; Sharkey *et al*., 2008).

Few risk assessment studies looked at the impact of farm integration within a company or the type of farms (broiler, layer, indoor, free-range) on the risk of AI viruses introduction in a farm (Leibler *et al*., 2010; Singh *et al*., 2018). Moreover, few modelling studies collected data on frequency of fomite and human movements between farms (Dorea *et al*., 2010; Longworth *et al*., 2014). Nevertheless, these studies never took a close look at the origin of these movements, i.e. the type of farm from which the movement originated.

Broiler production sector is the main poultry production sector in France. So far, no study has been conducted on the risk of AI spread within a poultry production sector other than fattening duck sector in France, even though these sectors have also been strongly affected by the two previous epizootic crises. The aim of this study was to assess the risk of spread of AI virus within the French broiler production network considering the different types of farms as described in a previous study (Hautefeuille *et al*., 2020a). For this purpose, this study assesses the risk of transmission from one farm of a defined type to another farm of the same or different type. The current study focuses on the relative transmission risk, i.e. to identify the type of farms with the highest risk of virus transmission. This study will provide transmission parameters to be used in a non-spatialized epidemiological model based on the French broiler production network.

Materials and methods

Risk assessment model

This study used the risk analysis methodology described by the OIE (OIE, 2019) to conduct a partial risk assessment of the likelihood of an AI virus entering a flock. Indeed, we made the hypothesis that once the virus is introduced into the flock, the probability that a bird becoming infected is close to 100%, as is the risk of exposure. Moreover, we did not assess the consequences following the AI spread as the goal of this study is to provide transmission parameters to an epidemiological modelling study. The life bird movement introduction pathway from an infected farm to a free farm was considered to be very high. As the epidemiological model considers separately the viral transmission through direct pathways (i.e. life birds) and indirect pathways (i.e. human, truck or material) and as the introduction of infected birds into a free farm makes the farm infected, the current risk assessment study focused only on the risk of introduction through indirect pathways within a poultry production network. These pathways were identified in a previous literature scoping review (Hautefeuille *et al*., 2020b): human with a direct contact with birds; trucks transporting live birds; trucks transporting feeds, manure and dead birds; shared materials with direct contact with birds (Figure 1). Two other pathways known to represent a very low risk were not considered: human and shared materials with no direct contact with birds or manure (Dorea *et al*., 2010; Singh *et al*., 2018; Ssematimba *et al*., 2013). Environmental pathways such as air-born or rodent as mechanical vector transmission pathways were not assessed as the study was conducted under the hypothesis that these environmental pathways would be similar between all types of farms. Geographical proximity between farms was not considered as the result of this study will be used by a non-spatialized model.

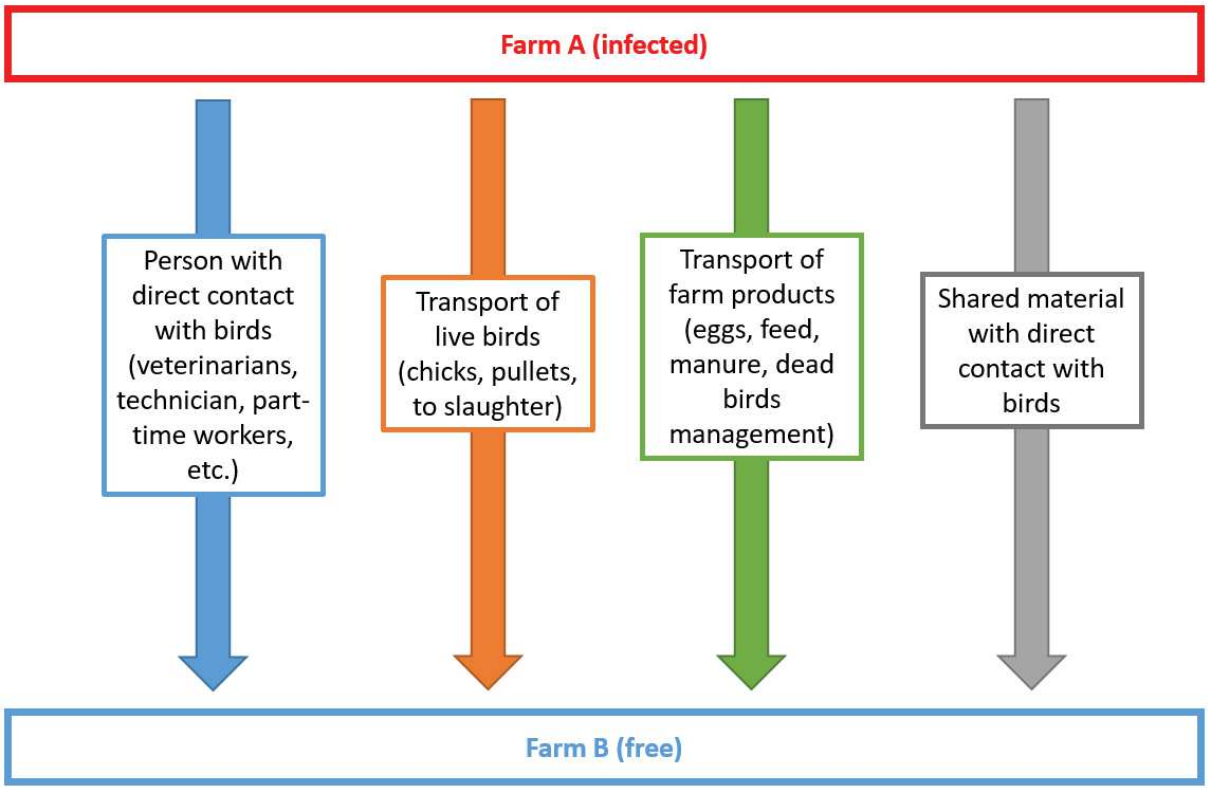


Figure 1: Different transmission pathways studied in our study

The assessment was conducted for the broiler sector. Several types of farms were defined according to the farming type (i.e. indoor and free-range), production type (i.e. future breeders, breeders, broiler) and the integration level of the farm, adapted from the description provided by Hautefeuille *et al*. (Hautefeuille *et al*., 2020a) (Table 1).

Table 1: Listing of the different types of farms studied according to the farming type, the production type and the integration level of farms in the French broiler production sector

Farming type	Production type	Integration level
Indoor	Broiler	integrated with an hatchery
		integrated without hatchery
		independent
Free-range	Broiler	integrated with an hatchery
		integrated without hatchery
		independent
Selection	Breeder	-
	Future breeder	-

Data source

The probability of virus introduction from each pathway was calculated using scenario trees (Figure 2 and Figure 3). The first step of this study was to identify, in the scenario trees, the branches for which estimates of risk probabilities could be obtained from the French legislation (Table 2 and Table 3). The second step was to collect data for each pathway on the transmission risk, the frequency of occurrence for one type of farm and the probability that this pathway exists between two different types of farms. An expert elicitation survey was conducted to obtain the data not available from the scientific literature.

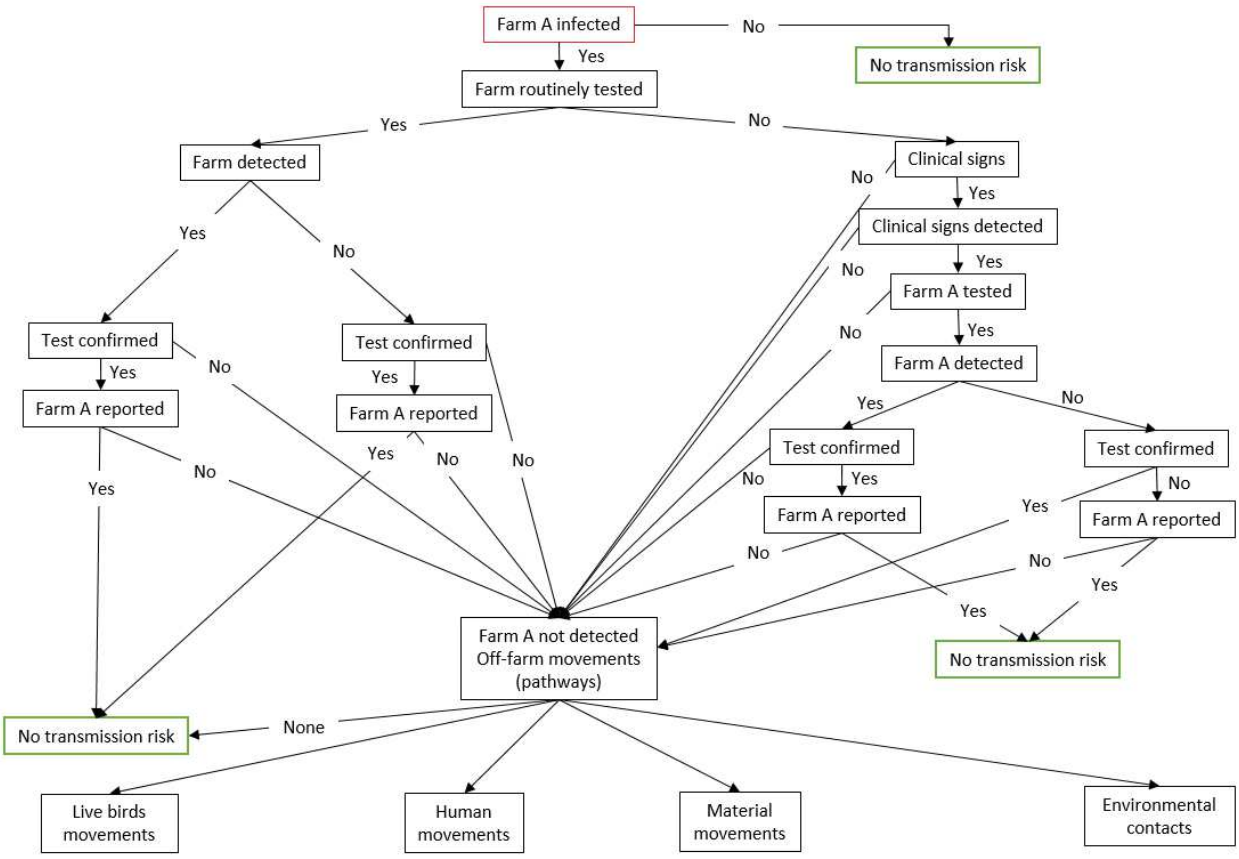


Figure 2: Scenario tree to assess the risk of not detecting an infected farm

Table 2: Probability that an infected farm is not detected

Node	Parameters estimates	Branch of node	Data sources or justification
Farm routinely tested	Probability that a farm is routinely tested against HPAI	Yes No	French legislation
Time of infection	Estimation of the proportion of farms infected for more or less than 3 days	Less than 3 days More than 3 days	Incubation period (Swayne, 2008)
Clinical signs	Probability that birds have clinical signs before 3 days of infection	Yes No	Expert elicitations
	Probability that birds have clinical signs after 3 days of infection	Yes No	Expert elicitations
Farm tested if clinical signs detected	Probability that a farm is tested if clinical signs are detected	Yes No	Expert elicitations
Farm reported if tested positive	Probability that a farm is reported if tested positive	Yes No	French legislation

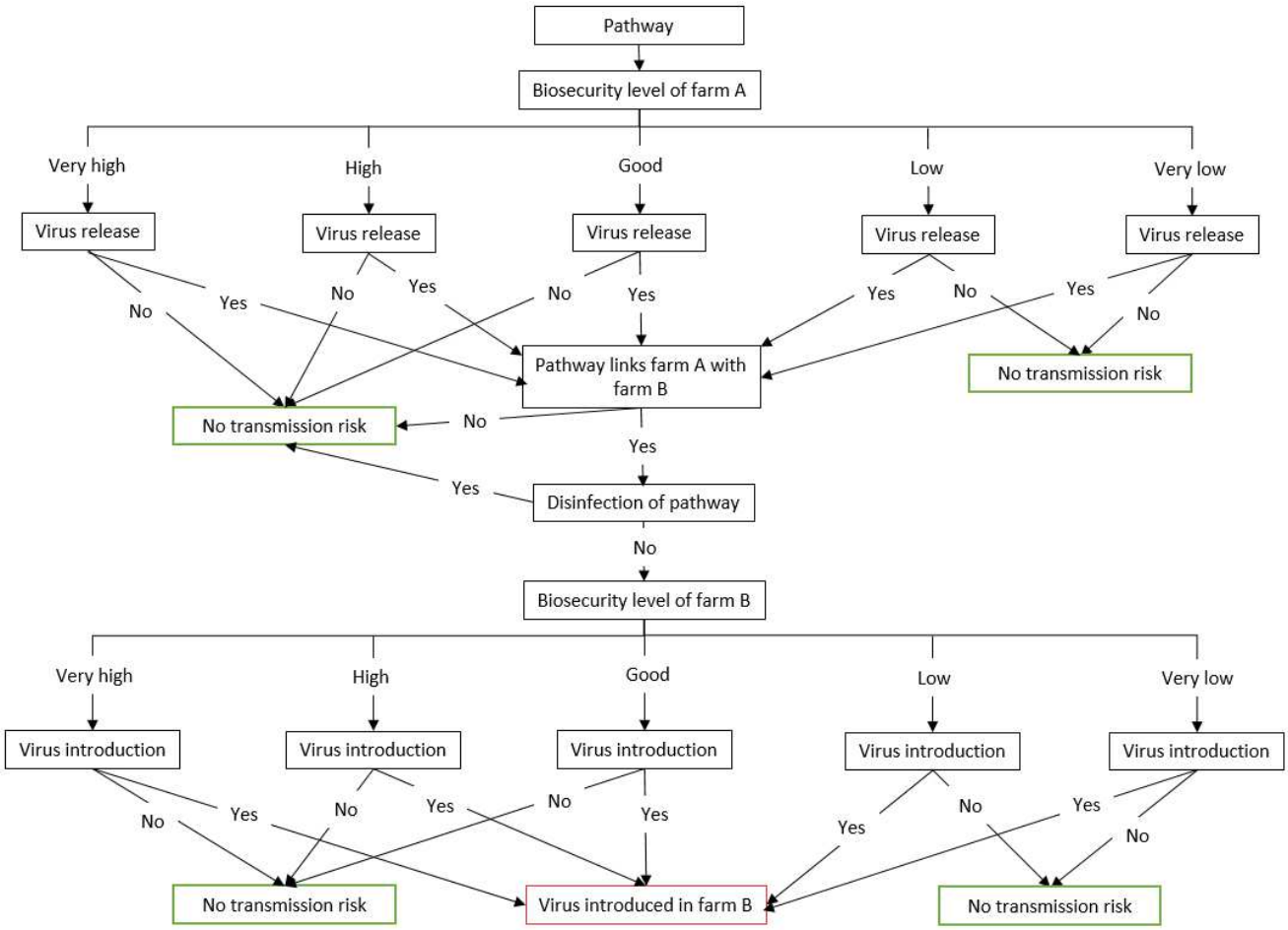


Figure 3: Scenario tree to assess the risk of virus transmission from an infected farm to a free farm through a given pathway

Table 3: Probability that an infected farm (farm A) not detected transmit the virus to a free farm (farm B) for a given pathway

Node	Parameters estimates	Branch of node	Data sources or justification
Biosecurity level of farm A (infected farm)	Estimation of the proportion of farms of the same type of farms than farm A in the different biosecurity levels	Very low Low Good High Very High	Expert elicitations
Virus release from farm A (infected farm)	Probability that the virus is released from farm A according to the studied pathway	Yes No	Expert elicitations
Link between farm A and farm B	Probability that the studied pathway occurred in farm B	Yes No	Expert elicitations or production cycle values
	Probability that the studied pathway went during the previous week in farm A	Yes No	Expert elicitations
Biosecurity level of farm B (free farm)	Estimation of the proportion of farms of the same type of farms than farm B in the different biosecurity levels	Very low Low Good High Very High	Expert elicitations
Virus introduction in farm B	Probability that the virus is introduced in farm A according to the studied pathway	Yes No	Expert elicitations

We considered that fomite (i.e. person, truck or material) disinfection outside farms was similar for all types of farms and was not sufficient to stop the virus spread. Once the virus is introduced in the free farm, we considered that the probability that the virus enters in contact

with birds varies according to the pathway. A farm consists of several areas to meet biosecurity criteria as explained in the introduction of the biosecurity grid: public area for visitors, professional area where only the persons and vehicles authorized to work on the farm can go, and the production unit (i.e. the building where the birds are raised with a possible outdoor area). For all studied pathways, we defined the area into which the virus is introduced (Table 4 and Figure 4) and the probability that a virus is transmitted from one area to another (Table 5)

Table 4: List of the different studied pathways and farm area of virus introduction according to this pathway

Pathways	Farms concerned	Area of the farm where the virus is introduced
Human with a direct contact with birds	All	Direct contact with birds
Chick transport	Broiler Future breeder	
Birds pick-up transport (pullet and to slaughter)	All	Professional area
Feed delivery	All	
Manure management	All	
Dead bird management	All	Public area
Shared materials	Broiler Breeder	Direct contact with birds
Egg	Breeder	Professional area

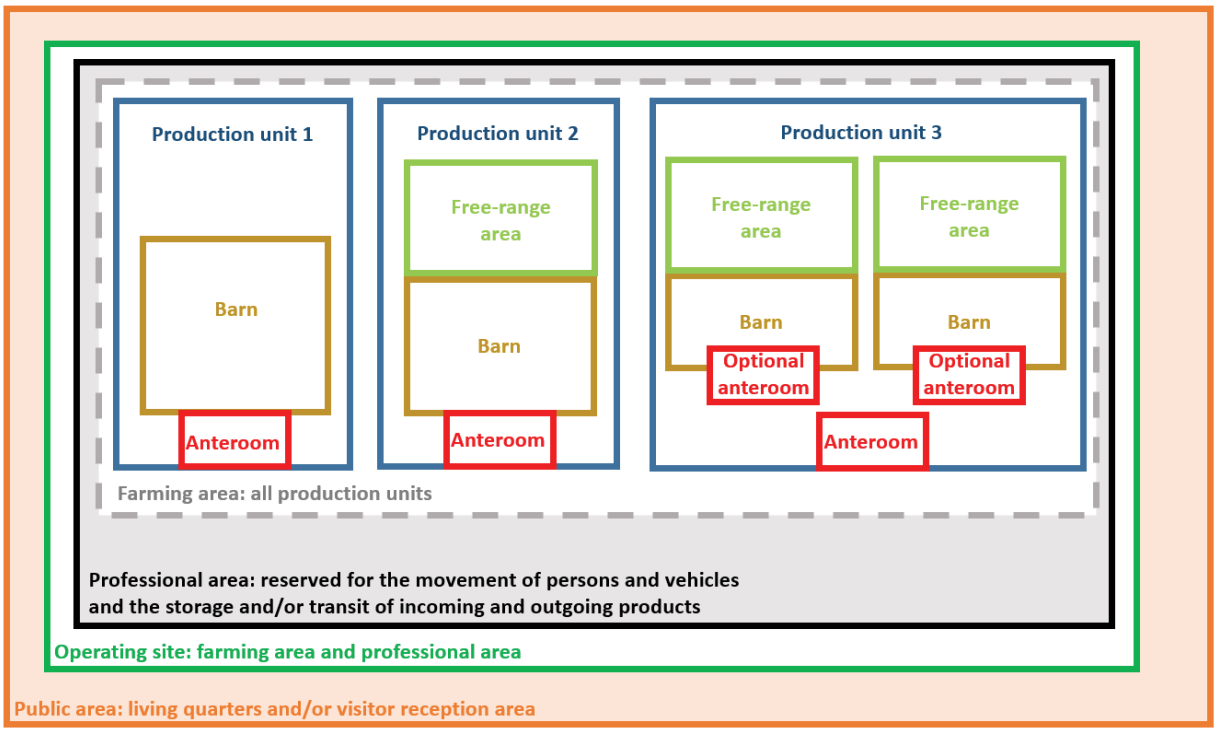


Figure 4: Schematic representation of the different areas composing a broiler farm (based on (ITAVI, 2019))

Table 5: Probability that a virus coming into contact with birds after introduction into a free farm of a given biosecurity level

Node	Parameters estimates	Branch of node	Data sources or justification
Virus presents in public are	Probability that the virus in introduced in the professional area	Yes No	Expert elicitations
Virus presents in professional area	Probability that the virus in introduced in the production unit	Yes No	Expert elicitations
Virus presents in production unit	Probability that the virus enters in contact with birds	Yes No	Expert elicitations

Experts elicitation survey

The aim of this survey was to collect data for each type of farms (8 different types) and for each pathway (8 different pathways). We decided to build two surveys to allow us to obtain a questionnaire of reasonable length for respondents while collecting all the data needed. Each questionnaires was intended for one type of experts: one for experts on AI epidemiology and poultry farm biosecurity and one for experts on French broiler sector. In our study, experts were defined as persons with relevant experience on one of the different topics studied.

Experts were recruited according to their experience on the different questionnaire topics. Experts requested at first for the questionnaire on AI are scientists from diverse national French research centres currently working and publishing on AI in France. Experts requested at first for the questionnaire on broiler sector are national representatives of the French broiler sector. Following this first recruitment, a "snowball" recruitment was conducted: experts who participated to the survey were asked to recommend other experts to fill out the questionnaire. The survey was not anonymous in order to be able to contact the experts if there was a need to clarify some answers, but all their answers were analysed and presented anonymously.

The questionnaire was designed online using the tool Survey Monkey (www.surveymonkey.com). For each questionnaire a pilot survey was sent to two experts working on the questionnaire's field in order to test the survey and optimize it. In the aim to reduce the length of each questionnaire, some simplifications were decided and validated with these two experts (Table 6).

Table 6: Simplification made according to the probability and the pathway concerned and justification validated by two experts of the broiler production sector.

<table>
<tr><th>Probability concerned</th><th>Pathway concerned</th><th>Simplification made</th><th>Justification</th></tr>
<tr><td>Probability of virus introduction and release</td><td>Pullet transport
Birds to slaughter transport</td><td>Merge of the two pathways as pick-up transport</td><td>Pick-up of birds is conducted in a similar way for pullet and birds to slaughter.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Probability that the studied pathway went during the previous week in farm A (i.e. Probability of pathway origin)</td><td rowspan="2">Manure
Dead birds</td><td>Merge of the two pathways</td><td>Management similar for both pathways</td></tr>
<tr><td rowspan="2">No consideration of the integration level of farms</td><td rowspan="2">Management similar regardless the integration level</td></tr>
<tr><td>Shared materials</td></tr>
</table>

The experts were emailed a description of the study objectives and of what was expected for their participation with the link to the online survey. The beginning of the online survey included instructions and contact information of the administering researchers. The questionnaires are available in French upon request to the contact author.

Each questionnaire was designed to take about one hour to be filled by experts. Questionnaires started with a description of the experts and questions on their expertise level. The first questionnaire on AI epidemiology was divided in four sections: risk of AI virus introduction in a farm, risk of AI virus release from an infected farm, risk associated with wild birds, and risk of an infected farm going undetected. To simplify the questionnaire, the risk was assessed per biosecurity level of a farm and not the farm type. To do so a biosecurity grid was built based on other works on biosecurity evaluation process (Delpont *et al*., 2018; Gelaude *et al*., 2014) and on guidelines developed by the French poultry technical institute (ITAVI) (ITAVI, 2019) and validated by two experts currently working on French poultry farms biosecurity. Five biosecurity levels were defined from very low to very high, and are described in the biosecurity grid (Supplementary file (Annexe 3)). For the five defined biosecurity levels,

experts were asked about the probability of introduction or release of the virus for each risk pathway (poultry production related or wild birds related). At the end, the experts were asked on the probability that an infected farm would go undetected. The second questionnaire, aimed to collect data on broiler sector, had four sections: biosecurity level of poultry farms, frequency of between farm movements, and level of AI virus infection detection. To assess the biosecurity level of a studied farm type, experts were asked to distribute 100 farms of this type between the five different levels. The second section aimed to identify for each introduction pathways and for each type of farm, the frequency that this pathway occurred and the probability that this pathway links the studied farm with another type of farms. The questionnaire concluded on the capacity of a farmer to detect an AI infection according to the different type of farms. For each question, experts were asked to provide their confidence level with a score from 1 to 5 (Table 7) and they had the possibility to provide comments. Finally, for the two questionnaires, few open-ended questions on factors that may have an impact on their answers were asked to the experts.

Table 7: Correspondence between confidence level and score

Level of confidence	Score
Certain	5
Very confident	4
Moderately confident	3
Not confident	2
Uncertain	1

Data analysis

Data collected from the SurveyMonkey website were saved in a database temple developed in Microsoft Excel® version 2007. The data from these two questionnaires were used to elicit a Beta distribution characterising the ensemble of experts' assessments on each probability of interest. For each probability of interest, the parameters of the Beta distribution were determined in terms of the expected value and the variance of the distribution, which were in turn calculated from the expert's responses as follows. For the question asking for the most probable, the minimum and the maximum values of the target probabilities, the expected

value was set at the average of the most probable value weighted by the expert confidence level and the variance was calculated using a formula (1) balancing a maximal variance V_m and an average variance V_i between experts.

$$var = V_i + \frac{(V_m - V_i)^3}{{V_m}^2} \qquad (1)$$

The maximal variance V_m corresponds to the variance of a Uniform distribution with support over the maximal interval (i.e. the smallest interval containing all the intervals reported by the experts). The average variance V_i , by contrast, is the average of the variances of the Uniform distributions over each of the reported intervals. This variance calculation allows the representations of divergent opinions without reducing compatible assessments. For questions asking for only one values interval (i.e. 21% to 40%, 41% to 60%, etc.), as the questions on between farm contact probabilities, the most probable, the minimum and the maximum value for each expert was considered to be respectively the mean value, the minimum value and the maximum value of the chosen interval. The analysis was conducted with R (version 4.0.2).

The occurrence frequency and the origin of some pathways did not need to be assessed by experts as they are depending on the production cycle. The egg transport was considered to enter into a given breeder farm every day and the possible origin of this truck was always breeder farms. The occurrence frequency of chick and pullet delivery and slaughter take off was defined by the production cycle of the different type of production. As it appears that experts could not provide an occurrence frequency for shared material, it was arbitrarily considered to occur once a month.

A Monte Carlo iterative process was carried out on the scenario trees described above, in order to combine the different probabilities and to calculate the transmission probability from one type of farm to another. The biosecurity levels of the infected farm and the exposed farm were randomly attributed with a Binomial law using the mean value for each biosecurity level. The realisation of the event for the other branches of the scenario tree was randomly defined with a beta law using the alpha and beta parameters previously calculated. The simulation process used 50 000 iterations. For each iterations, if the event occurred for all branches, the transmission was considered to occurr between the two given type of farms and the

considered transmission pathway (e.g. person or feed delivery truck). For each iterations, if the transmission was considered to occur if it is the case for at least one transmission pathway.

Results

Experts description

At the end of the process, six experts responded to the questionnaire on AI epidemiology. Within these experts, three had more than ten years of experience on AI, one more than five years and the last two more than three years. Seven experts responded to the questionnaire on broiler sector and all of them had more than 10 years of experience on the broiler sector.

Probability of avian influenza outbreak detection

The experts on AI (6 experts) considered that a farmer in a broiler farm has higher probability to detect a HPAI infection after three days of infection (median value 77%) than before (median value 46%) (Table 8 and Figure 5). Moreover, the detection probability was considered lower in broiler farms than breeder farms. Experts were moderately confident in their answers.

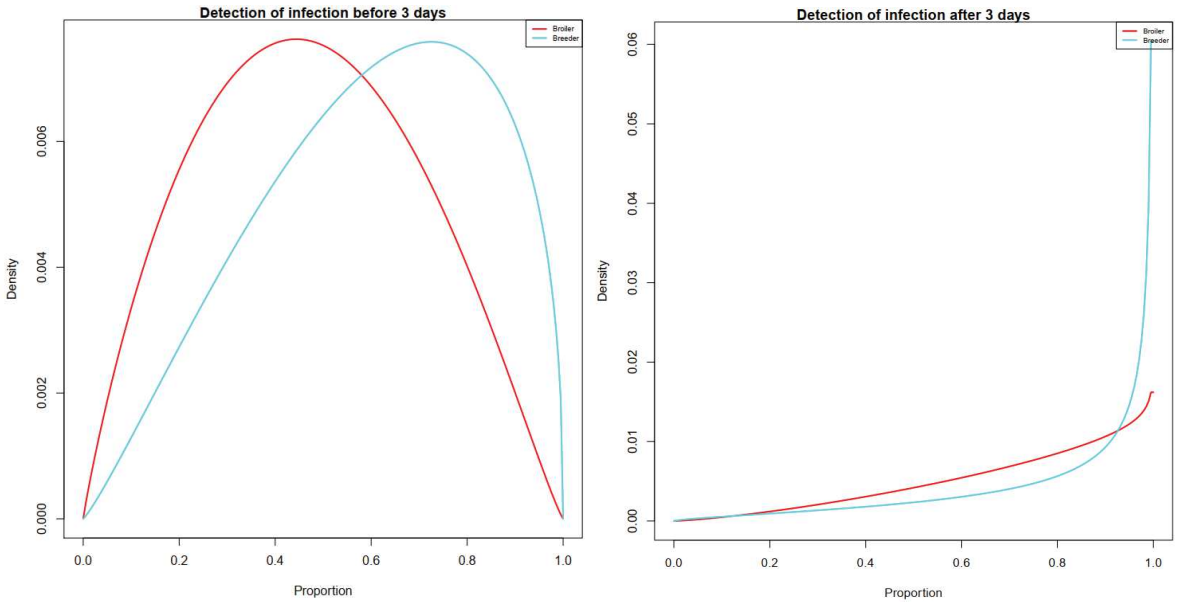


Figure 5: Distribution of the probability of highly pathogenic avian influenza infection detection by a farmer before three days of infection (left) and after three days of infection (right) in broiler farm (red) and breeder farm (blue)

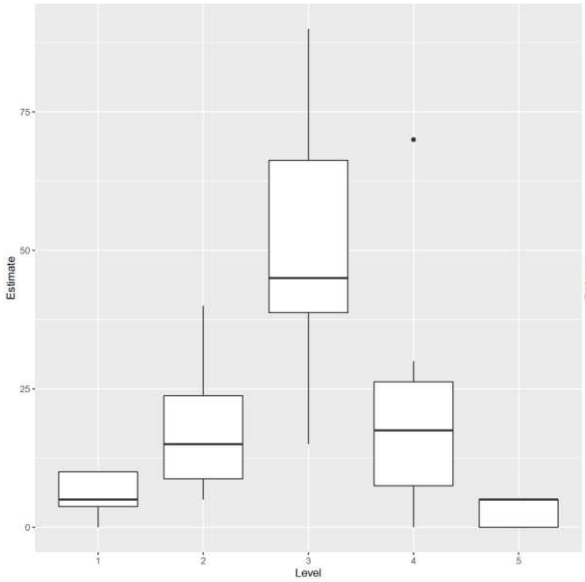
Table 8: Probabilities of infection detection according to the type of farm and the time of infection (median value [Quartile 1 – Quartile 3])

Time of infection	Less than 3 days	More than 3 days
Broiler	46% [30% - 64%]	77% [58% - 91%]
Breeder	62% [43% - 78%]	90% [72% - 99%]

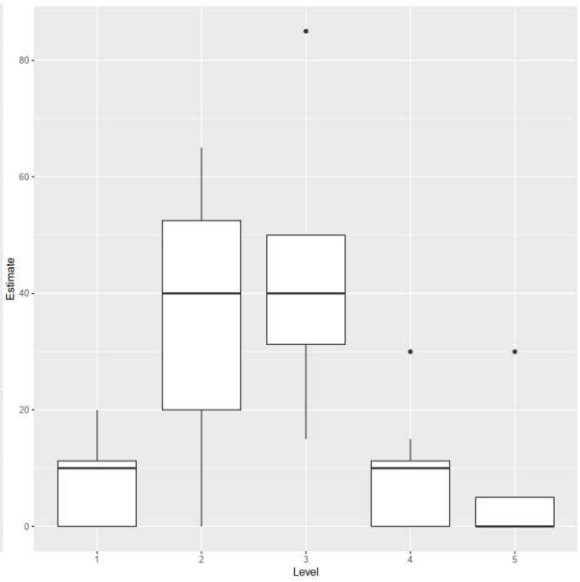
Biosecurity level

The Figure 6 is displaying the estimated distribution of biosecurity level provided by the expert on broiler sector (7 experts) for the six different types of farms (integrated and independent in-door broiler farms, integrated and independent free range broiler farms, pullets future breeder farms, and breeder farms). The majority of integrated broiler farms were estimated to have a good biosecurity level, with 53 % of in-door and 45 % of free range estimated at level 3 (Figure 6). The distribution of biosecurity level was very similar for the two types of integrated farms (indoor and free-range), while independent indoor broiler farms were estimated to have a higher biosecurity level than independent free-range broiler farms (i.e. majority of indoor farms at a good level (43 %) and majority of free-range farms at low level (42%)). For both indoor and free-range farms, independent broiler farms were estimated to have a lower biosecurity level than integrated farms, as majority of farms were considered to have a low biosecurity level (level 2). Future breeder and breeder farms were estimated to have the higher biosecurity level as a majority of farms were considered to have a very high biosecurity level (respectively 67% and 66%) (level 5). The experts were in mean very confident in their answers on integrated farms (indoor and free-range) and selection farms while they were moderately confident in their answers on independent farms (indoor and free-range).

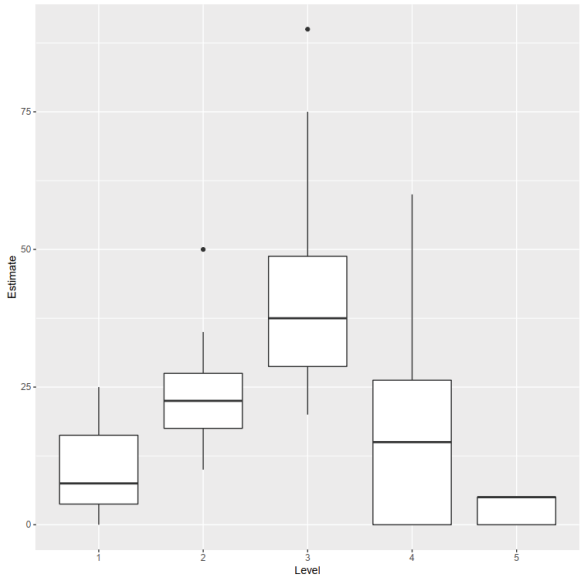
A- Integrated indoor broiler farms



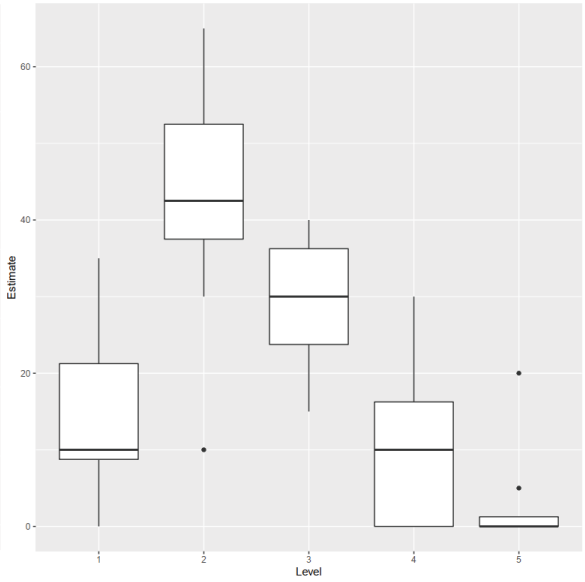
B- Independent indoor broiler farms



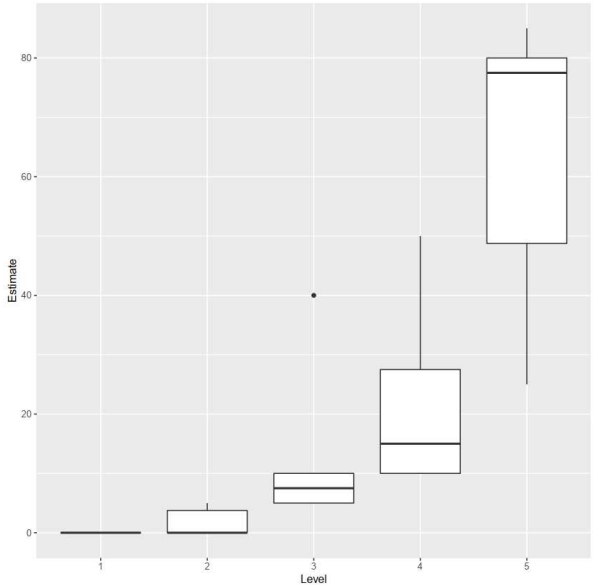
C- Integrated free-range broiler farms



D- Independent free-range broiler farms



E- Future breeder farms



F- Breeder farms

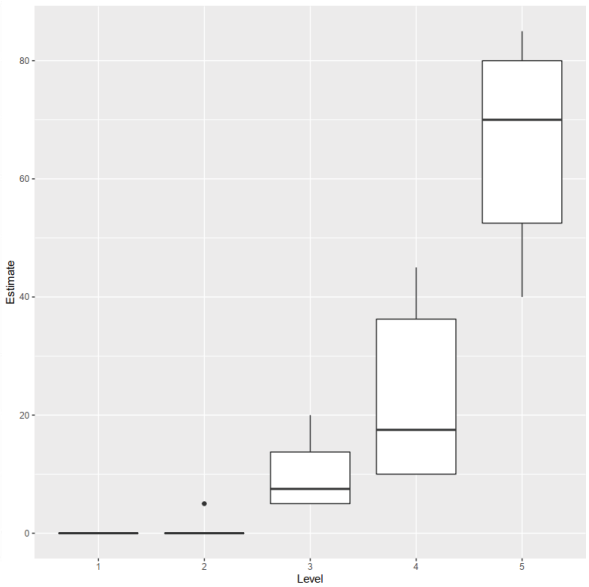


Figure 6: Distribution of the farm biosecurity level according to the different farm types

(A- Integrated indoor broiler farms, B- Independent indoor broiler farms, C- Integrated free-range broiler farms, D- Independent free-range broiler farms, E- Future breeder farms, F- Breeder farms) (according to 7 experts in 2020). Figures axis: Level: Biosecurity levels: 1 (very low), 2 (low), 3 (good), 4(high) and 5 (very high); Estimate: Proportion of farms the experts attributed to each biosecurity level. Boxplot provides the minimum (end of the lower line), first quartile (far lower of the box), median (line in the centre of the box), third quartile (far higher of the box) and the maximum (end of the higher line). Extra dots are outliers

Probability of virus entrance and release according to the farm biosecurity level

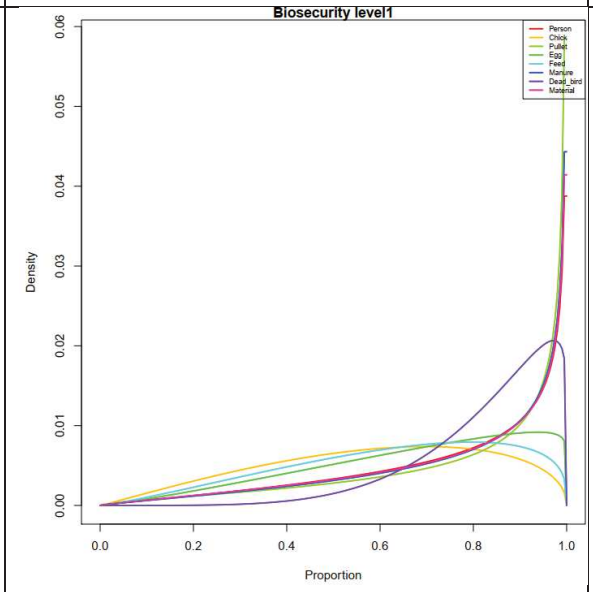
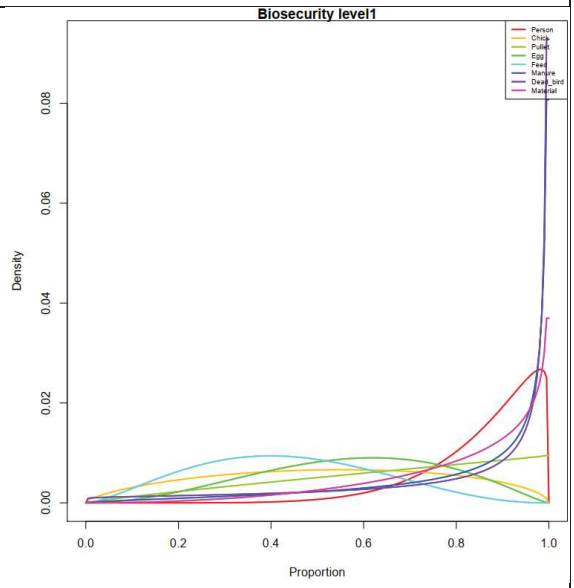
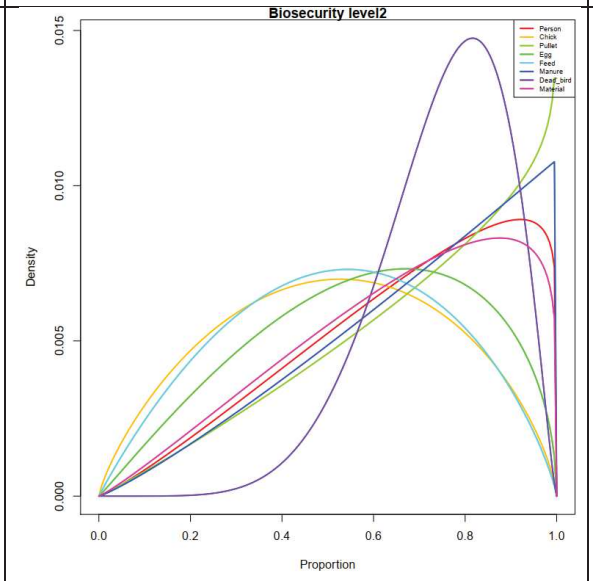
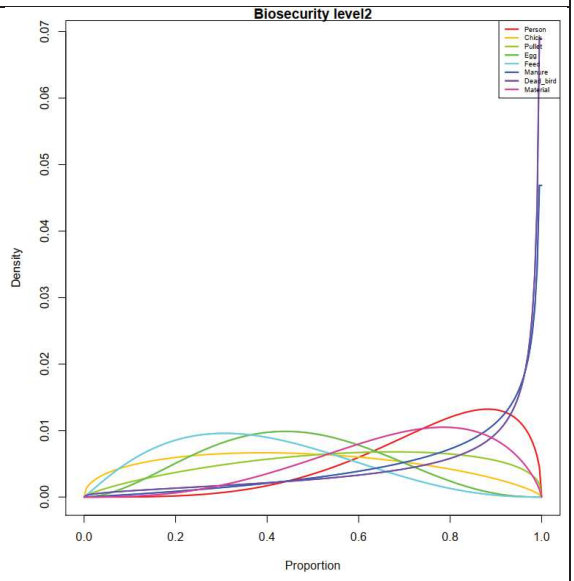
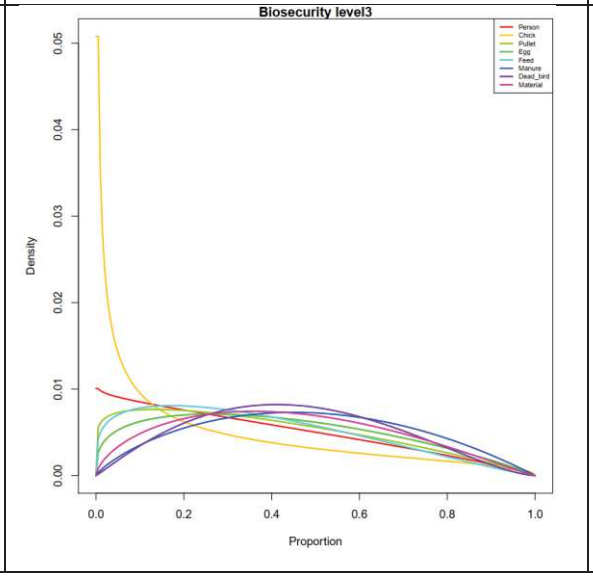
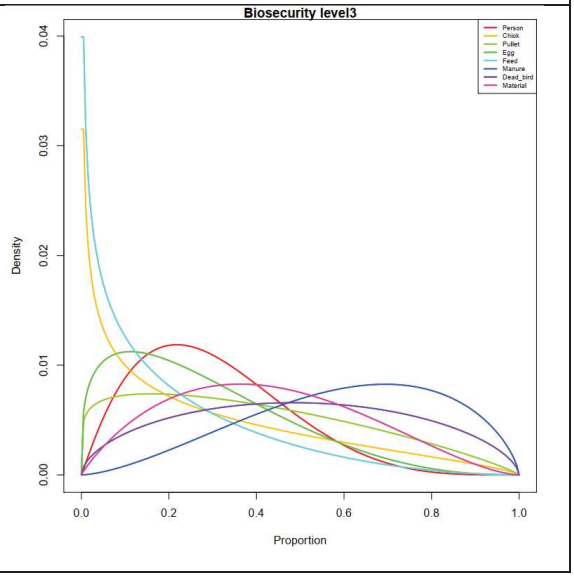
The biosecurity level of a farm has a large impact on the probability of introduction and release of an AI virus for all pathways according to the experts on AI (Figure 7 and Table 9). For all pathways, the median value probability of introduction or release was systematically lower for farm with very high biosecurity level (level 5) than very low biosecurity level (level 1). Except for the chick pathway, the median value of the probability of introduction or release was correlated with biosecurity level, i.e. the probability at a given level was always equivalent or higher than the same probability of a lower biosecurity level. For most pathways, the median value of the probability of virus introduction or release was similar between high and very high biosecurity levels (levels 4 and 5) and very low and low biosecurity levels (levels 1 and 2), and was different between good biosecurity level (level 3) and others biosecurity levels. However, the probability of virus introduction through chick transports was the only probability with a median value similar between good and high biosecurity levels. Note that consensus between experts was higher for probabilities of introduction or release for farms with very high biosecurity level than for farms with very low biosecurity level. Moreover, the mean confidence level of experts was higher for farms with very high biosecurity level than the other farms for probabilities of introduction or release by all pathways.

Interestingly, for farms with very high biosecurity level, while most probabilities of introduction or release were very low (median values below 10%), probabilities of virus release are higher for pathways including contact with birds or a potential infectious substance. These pathways were dead-bird collection trucks (median value 12% for introduction and release), manure trucks (median value 18% for release), trucks for chicks transport (median value 11% for release and 29% for introduction) and trucks for pick-up of birds (pullet or slaughter) (median value 12% for release). Similar results were observed for farms with high biosecurity level (level 4). For the lower biosecurity levels (levels 1 to 3), probabilities of virus release given for pathways without any direct contact with birds or manure (i.e. feed, chicks and eggs transport trucks) were always lower than the probabilities for pathways with direct contact with a potential infectious substance (i.e. manure tor dead bird transport trucks). A similar result was observed for the probability of virus introduction with very low and good biosecurity level (level 1 and 3). For a low biosecurity level (level 2),

the median value of virus introduction probability was highest for dead bird transport, lowest for feed transport and equivalent for the other pathways.

The probability of virus release by pick-up of birds (pullet or slaughter) was considered to be higher than the probabilities for pathways without direct contact with birds, but lower than the probabilities for pathways with direct contact with a potentially infectious substance for biosecurity level ranging from very low (level 1) to good (level 3). Interestingly, the probability of truck for pick-up of birds (pullet or slaughter) introducing viruses was considered equivalent to the probability of virus introduction through manure transport for very low to good biosecurity levels.

The relative importance of pathways via fomites in direct contact with birds, such as human and shared material, in the virus introduction or release, compared to the other pathways depended on the biosecurity level. For very low and low biosecurity levels (levels 1 and 2), human and shared material pathways had similar probabilities of virus introduction than truck for pick-up of birds (pullet or slaughter) pathway and similar probabilities of virus release than dead birds and manure management pathways. For good biosecurity level, the probability of virus introduction or release for the human pathway was similar to the probabilities for pathways without direct contact with birds. The same probability for the shared material pathway was close to the probabilities for pathways with contact with a potentially infectious substance. For high biosecurity level, the probabilities of virus release through human or shared material pathways were lower than the same probabilities for pathways including contact with infectious substance but higher than pathways with no contact with birds while the probabilities of virus introduction through these pathways were equivalent to the same probabilities for the other pathways. Note that the experts were the most confident in their answers for person, dead bird management and shared material pathways (mean value above 3.4) and the less confident for egg transport and pullet or slaughter trucks pathways (mean value under 3).

B	Introduction	Release
1		
2		
3		

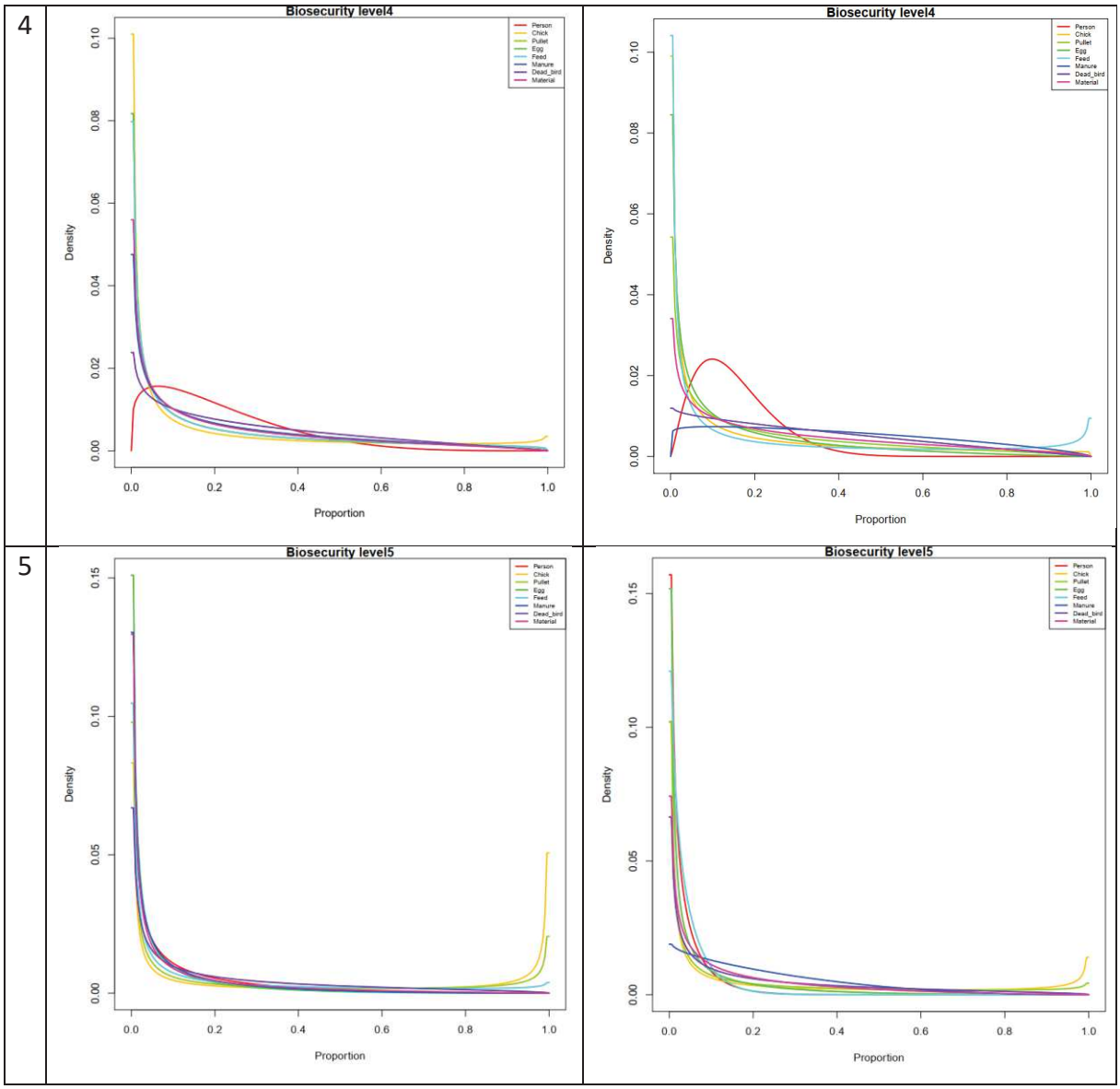


Figure 7: Distribution of the probability of avian influenza virus introduction or release according to the pathway type (Red : Person, Orange : Chick, Light green : Pick-up of birds (pullet or slaughter), Green : Egg, Light blue : Feed, Blue: Manure, Purple: Dead bird, Pink: Shared material) and farm biosecurity level (B: Biosecurity levels: 1: very low, 2: low, 3: good, 4: high, 5: very high) estimated by six experts on avian influenza epidemiology

Table 9: Probabilities of avian influenza virus introduction or release according to the pathway type and the biosecurity level (median value [Quartile 1 – Quartile 3]) estimated by 6 experts in 2020

Biosecurity level	Pathway	Probability of virus introduction	Probability of virus release
Very low (1)	Person	83% [62% - 95%]	89% [80% - 95%]
	Chick	61% [41% - 78%]	53% [33% - 72%]
	Pick-up of birds (pullet or slaughter)	87% [66% - 97%]	70% [48% - 86%]
	Egg	70% [51% - 86%]	59%[44% - 73%]
	Feed	66% [47% - 82%]	43% [29% - 57%]
	Manure	85% [64% - 96%]	91% [72% - 98%]
	Dead bird	86% [76% - 94%]	92% [68% - 99%]
	Shared material	84% [62% - 96%]	87% [71% - 96%]
Low (2)	Person	70% [50% - 86%]	79% [66% - 87%]
	Chick	52% [33% - 70%]	45% [26% - 65%]
	Pick-up of birds (pullet or slaughter)	74% [54% - 89%]	58% [38% - 77%]
	Egg	59% [40% - 77%]	46% [32% - 59%]
	Feed	53% [35% - 70%]	36% [23% - 51%]
	Manure	73% [53% - 88%]	86% [67% - 96%]
	Dead bird	77% [66% - 85%]	89% [66% - 98%]
	Shared material	68% [48% - 84%]	71% [56% - 83%]
Good (3)	Person	31%[14% - 53%]	28% [18% - 41%]
	Chick	16% [4% - 41%]	21% [7% - 43%]
	Pick-up of birds (pullet or slaughter)	35% [18% - 56%]	36% [18% - 57%]
	Egg	39% [22% - 59%]	25% [13% - 40%]
	Feed	34% [18% - 53%]	14% [5% - 30%]
	Manure	47% [30% - 66%]	62% [45% - 78%]

	Dead bird	44% [29% - 61%]	50% [30% - 69%]
	Shared material	42% [25% - 61%]	41% [26% – 58%]
High (4)	Person	18% [9% - 30%]	14% [9% - 21%]
	Chick	9% [1% - 38%]	8% [1% - 32%]
	Pick-up of birds (pullet or slaughter)	11% [2% - 35%]	14% [4% - 37%]
	Egg	10% [2% -34%]	8% [2% - 24%]
	Feed	11% [2% - 35%]	9% [1% - 48%]
	Manure	16% [4% - 38%]	36% [18% - 58%]
	Dead bird	22% [8% - 44%]	28% [12% - 48%]
	Shared material	14% [4% - 36%]	21% [6% - 45%]
Very high (5)	Person	5% [1% - 17%]	2% [1% - 5%]
	Chick	29% [2% - 92%]	11% [1% - 55%]
	Pick-up of birds (pullet or slaughter)	13% [2% - 65%]	9% [1% - 39%]
	Egg	3% [1% - 10%]	3% [1% - 10%]
	Feed	8% [1% - 37%]	3% [1% - 6%]
	Manure	4% [1% - 12%]	18% [8% - 34%]
	Dead bird	12% [3% - 34%]	12% [3% - 34%]
	Shared material	4% [1% - 16%]	9% [2% - 24%]

Probability of virus transmission between the different farm zones

According to the different pathways, the virus introduction will occurr in one of three distinct areas: public area, professional zone and the production unit (Figure 4). The experts on AI considered that higher is the biosecurity level, lower is the probability of virus introduction from one zone to another (Figures 8, 9 and 10). In farms with very low biosecurity level (level 1) the median value was 85.5% for the transmission from public to professional area and 78% for the transmission from professional area to the production unit. The experts estimated that if the virus is introduced into the production unit, it will certainly come into contact with the birds, with a high transmission from the production unit to the birds (median value of 92.5%). The same values for farms with very high biosecurity level (level 5) were respectively 32.5%,

8.5% and 41.5%. In farms with high to very high biosecurity levels (levels 4 and 5), the probability of virus introduction from one area to another was assessed to be very low. The median values were of 9% (level 4) and 12.5% (level 5) for the risk of transmission from public to professional area and 11% (level 4) and 8.5% (level 5) for the risk of transmission from professional area to production unit. Nonetheless, even in these farms, the experts considered that if the virus were introduced in the production unit, the birds would to be in direct contact with it with a median value of 47.5% (level 4) and 41.5% (level 5), with a large disparity between experts' answers while they were in mean moderately to very confident in their answers.

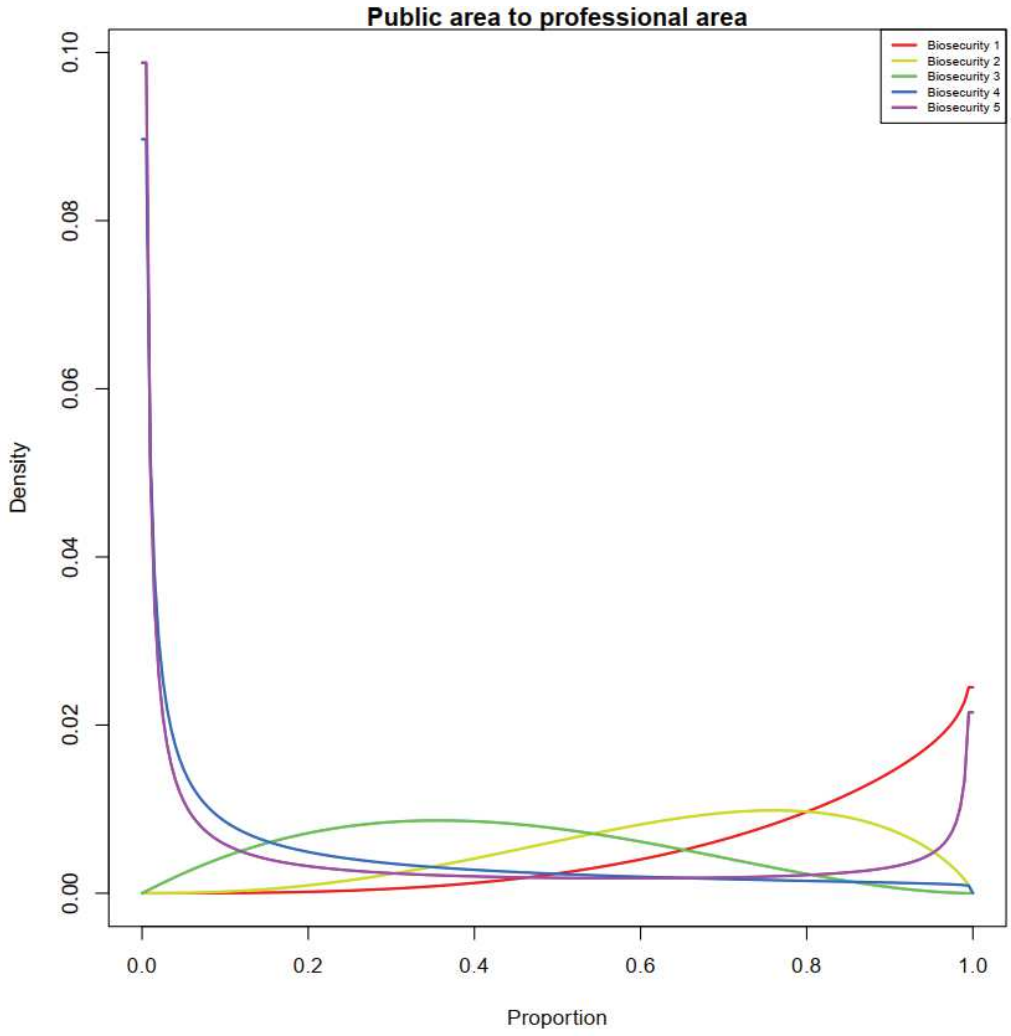


Figure 8: Distribution of probability of virus introduction in the professional area if the virus is present in the public area according to the farm biosecurity level.

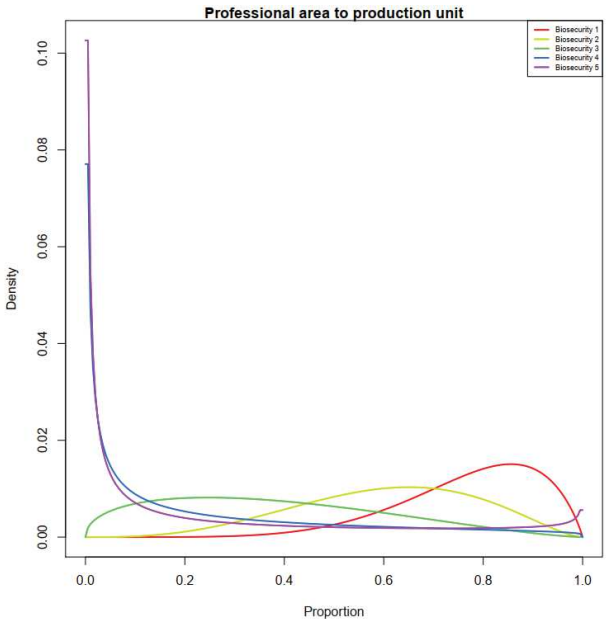


Figure 9: Distribution of probability of virus introduction in a production unit if the virus is present in the professional area according to the farm biosecurity level

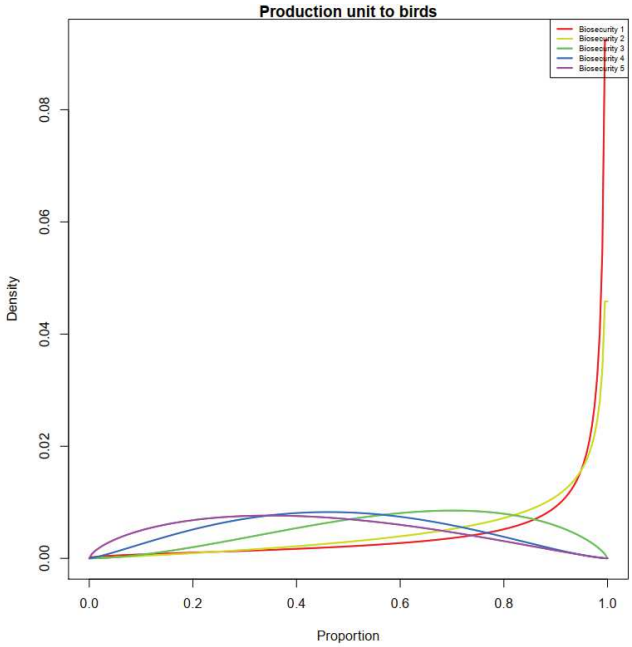


Figure 10: Distribution of probability that the virus enters in direct contact with birds if the virus is present in the production unit according to the farm biosecurity level

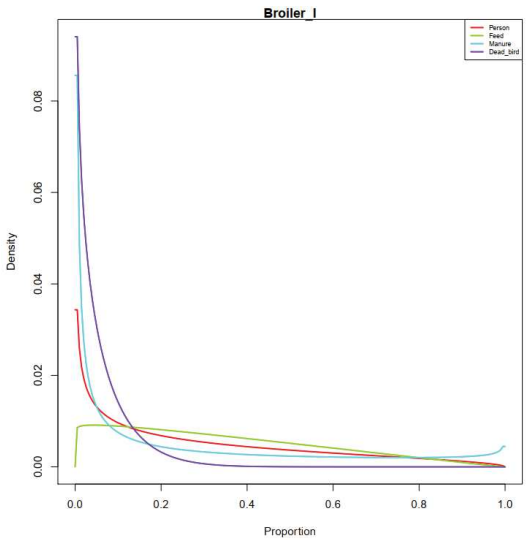
Probability of contact according to the type of farm

Pathway occurrence frequency

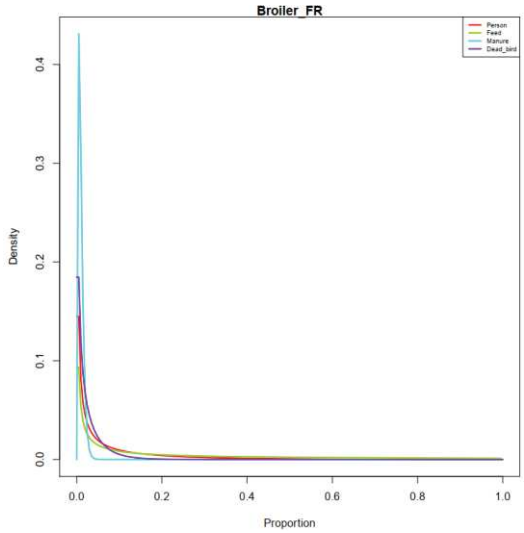
According to the experts on broiler sector, the pathway with the highest probability of occurring during one day for all types of farms was movement via feed trucks (median value

between 8% and 30% according to the different production types), while movement via dead bird trucks was the least frequent (median value between 1% and 4%)(Figure 11). The mean confidence of the experts was of 3.6 for person and feed truck pathways to 4 for dead birds management pathway. Indoor broiler farms were the farms with the highest probability that a pathway occurred for all studied pathways. Free-range broiler farms and future breeder farms were the farms with the lowest probability that a movement occurred for all movement types.

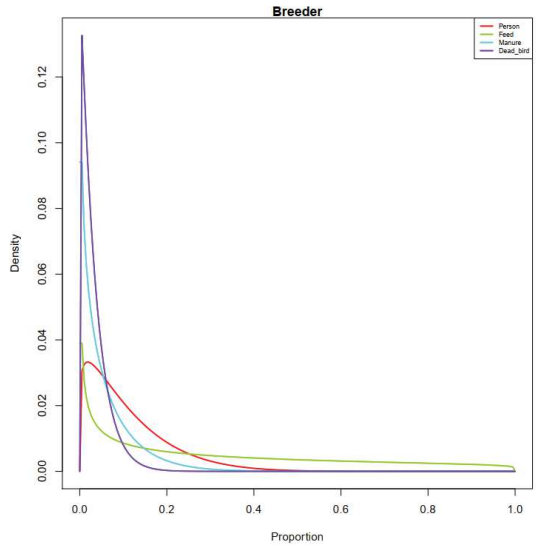
Indoor broiler farms



Free-range broiler farms



Breeder farms



Futur breeder farms

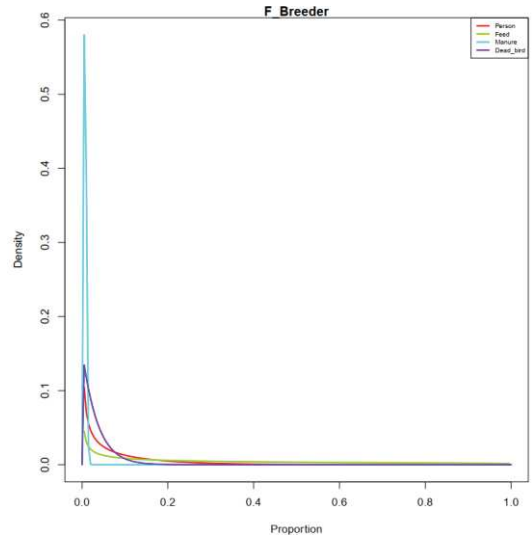


Figure 11: Distribution of the probability that a movement occurred during the day according to the different types of pathways and types and sub-types of farms. Pathways: Person (red), Feed (green), Manure (blue), Dead bird (purple)

Probability of pathway origin

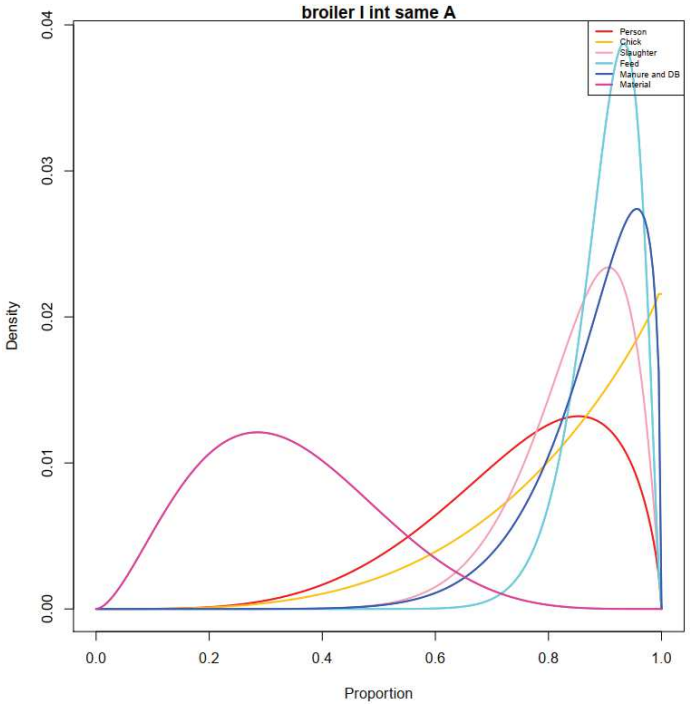
No contact between breeder and future breeder farms and broiler farms (any type of broiler production or integration) was described by the experts on the broiler sector for all studied pathways, except the manure and dead birds management (Table 10 and Figure 12 to Figure 17). Breeder and future breeder farms were strongly associated with all pathways, except manure and dead bird management. The manure and dead birds management was the only pathway associated with a high probability of contact between all types of farms with a median value from 90% between indoor farms to 45% between breeder farms and future breeder farms (Table 10). Integrated farms (indoor or free-range) were connected by more pathways when they belonged to the same farmers' associations (5) than when they belonged to different farmers' associations (3) or independent farms (1) (Figure 12 and Figure 14). Manure and dead bird management pathway is the only pathway to connect an independent broiler farm with an integrated broiler farm (Figure 13 and Figure 15). Integrated farms, regardless farmers' associations, were considered to be strongly connected with chick transport (median value of 86% between indoor farms integrated in the same farmer association) and, at a lower probability, with slaughter transport (median value of 79% between indoor farms integrated in the same farmer association) (Figure 12 and Figure 14). Broiler farms integrated within the same farmers' association were also strongly connected by feed truck (median value of 91% for indoor and free-range farms) and, with a lower probability, by person movements (median value of 78% for indoor and 62% for free-range farms) (Table 10). Indoor and free-range broiler farms were considered to be connected by manure and dead bird management (median value of 85%) but almost not by person movements (median value of 16%) (Table 10). The experts on broiler sector were not in accordance about the probabilities of occurrence for the other pathways between indoor and free-range farms. The shared material pathway appeared to connect all types of production broiler farms in the same way, but the level of uncertainty is high. The experts were more confident to define contact probabilities between integrated indoor broiler farms and breeder than between free-range farms or independent farms (for example for the person pathway, the mean confidence was of higher than 3.7 for breeder and future breeder farms, around 3.5 for integrated (indoor and free-range) farms and of 3 for independent farms).

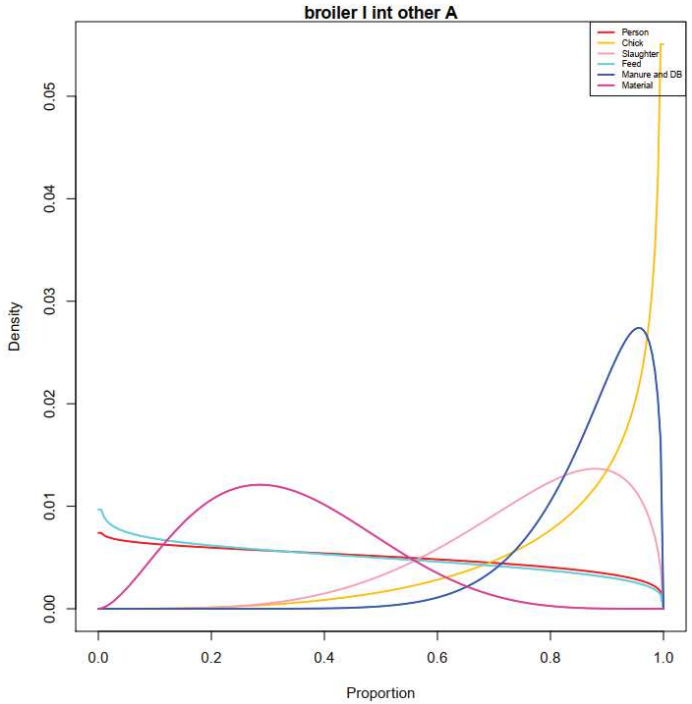
Table 10: Frequency of occurrence for the person, feed and manure and dead bird management pathways according and the different type of farms as target and source (median value [Quartile 1 – Quartile 3])

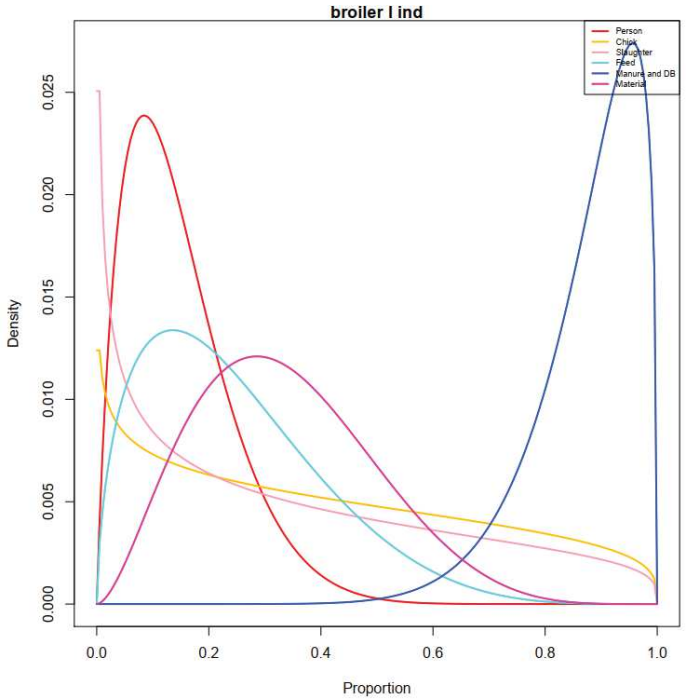
Target farm	Source farm	Pathway	Frequency of pathway occurrence
Integrated indoor broiler farm	Indoor broiler farm integrated in the same farmer association	Person	78% [65% – 87%]
		Feed	91% [87% – 95%]
		Manure and dead birds	90% [83% - 95%]
	Indoor broiler farm integrated in another farmer association	Person	41% [19% - 66%]
		Feed	39% [17% - 64%]
		Manure and dead birds	90% [83% - 95%]
	Independent indoor broiler farm	Person	33% [18% - 51%]
		Feed	67% [42% - 88%]
		Manure and dead birds	90% [83% - 95%]
	Free-range broiler farm	Person	16% [4% - 45%]
		Feed	37% [21% - 54%]
		Manure and dead birds	85% [72% - 93%]
	Breeder farm	Person	17% [3% - 52%]
		Feed	4% [1% - 13%]
		Manure and dead birds	58% [41% - 74%]
Independent indoor broiler farm	Integrated indoor broiler farm	Person	33% [18% - 51%]
		Feed	69% [42% - 88%]
		Manure and dead birds	90% [83% - 95%]
	Independent indoor broiler farm	Person	28% [18% - 41%]
		Feed	72% [60% - 82%]
		Manure and dead birds	90% [83% - 95%]
	Free-range broiler farm	Person	26% [16% - 38%]
		Feed	72% [60% - 82%]
		Manure and dead birds	85% [72% - 93%]
	Breeder farm	Person	12% [4% - 28%]

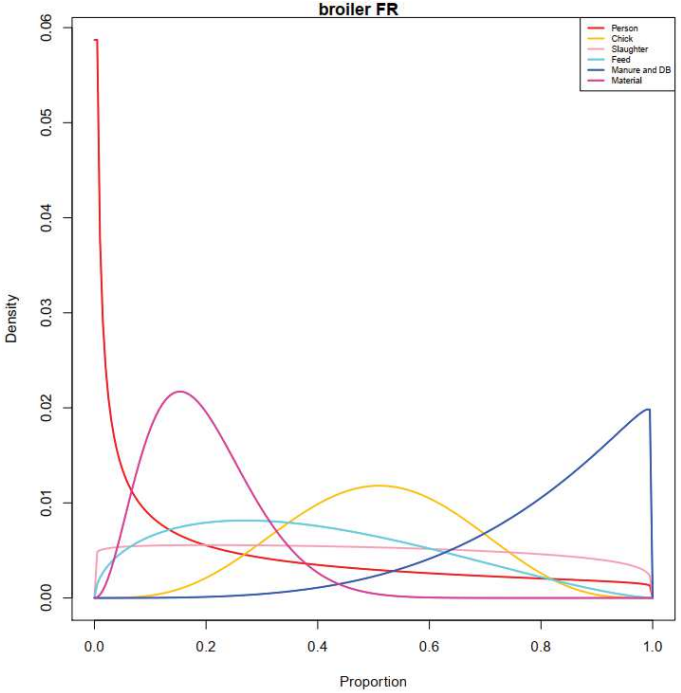
		Feed	5% [1% - 14%]
		Manure and dead birds	58% [41% - 74%]
Integrated free-range broiler farm	Free-range broiler farm integrated in the same farmer association	Person	62% [44% - 78%]
		Feed	91% [87% - 95%]
		Manure and dead birds	81% [69% - 90%]
	Free-range broiler farm integrated in another farmer association	Person	47% [24% - 71%]
		Feed	48% [25% - 72%]
		Manure and dead birds	81% [69% - 90%]
	Independent free-range broiler farm	Person	21% [15% - 28%]
		Feed	33% [13% - 59%]
		Manure and dead birds	81% [69% - 90%]
	Indoor broiler farm	Person	33% [18% - 52%]
		Feed	53% [36% - 70%]
		Manure and dead birds	90% [83% - 95%]
	Breeder farm	Person	14% [5% - 30%]
		Feed	4% [1% - 13%]
		Manure and dead birds	56% [39% - 73%]
Independent free-range broiler farm	Integrated free-range broiler farm	Person	26% [12% - 45%]
		Feed	69% [42% - 88%]
		Manure and dead birds	81% [69% - 90%]
	Independent free-range broiler farm	Person	39% [23% - 57%]
		Feed	72% [60% - 90%]
		Manure and dead birds	81% [69% - 90%]
	Indoor broiler farm	Person	26% [16% - 38%]
		Feed	55% [30% - 77%]
		Manure and dead birds	90% [83% - 95%]
	Breeder farm	Person	7% [2% - 23%]
		Feed	5% [1% - 14%]
		Manure and dead birds	56% [39% - 73%]
Breeder farm	Broiler farm	Person	8% [2% - 24%]
		Feed	6% [1% - 22%]

		Manure and dead birds	92% [80% - 98%]
	Breeder farm	Person	71% [59% - 82%]
		Feed	90% [77% - 97%]
		Manure and dead birds	56% [38% - 72%]
	Future breeder farm	Person	67% [41% - 87%]
		Feed	88% [68% - 97%]
		Manure and dead birds	60% [42% - 76%]
Future breeder farm	Broiler farm	Person	7% [2% - 23%]
		Feed	6% [1% - 22%]
		Manure and dead birds	89% [76% - 96%]
	Breeder farm	Person	70% [42% - 88%]
		Feed	83% [71% - 92%]
		Manure and dead birds	45% [29% - 62%]
	Future breeder farm	Person	70% [58% - 80%]
		Feed	91% [78% - 97%]
		Manure and dead birds	53% [36% - 70%]









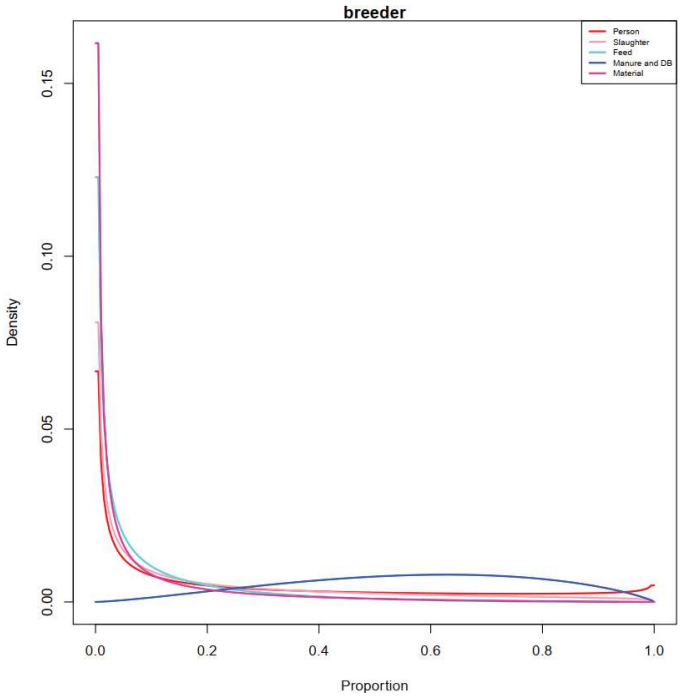


Figure 12: Frequency of pathway occurrence in integrated indoor broiler farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (Broiler I int same A: Indoor farm integrated in the same farmer association, Broiler I int other A: Indoor farm integrated in another farmer association, Broiler I ind: Indoor farm independent, Broiler FR: Free-range farm)

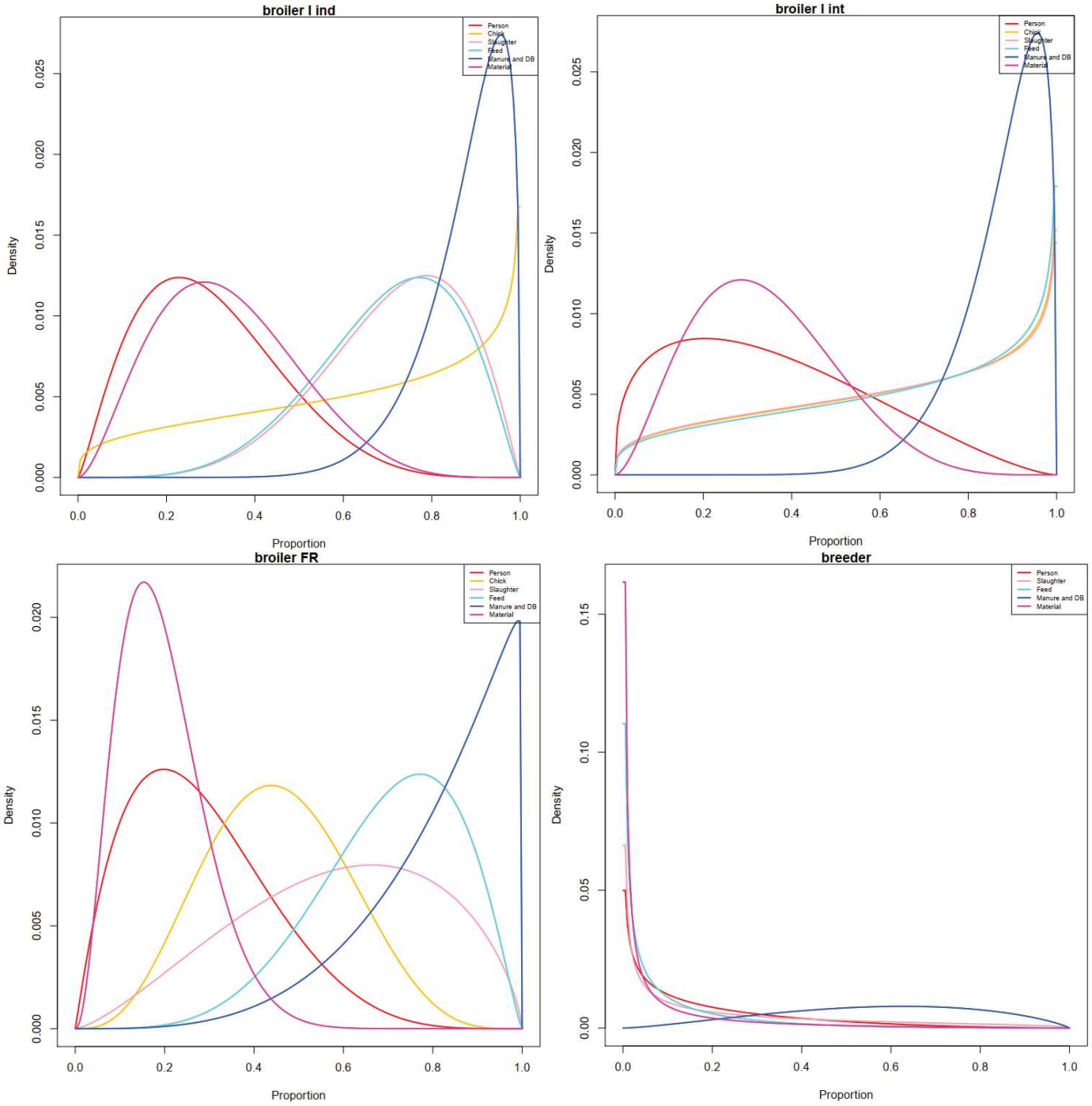


Figure 13: Frequency of pathway occurrence in independent indoor broiler farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (Broiler I int: Indoor farm integrated, Broiler I ind: Indoor farm independent, Broiler FR: Free-range farm)

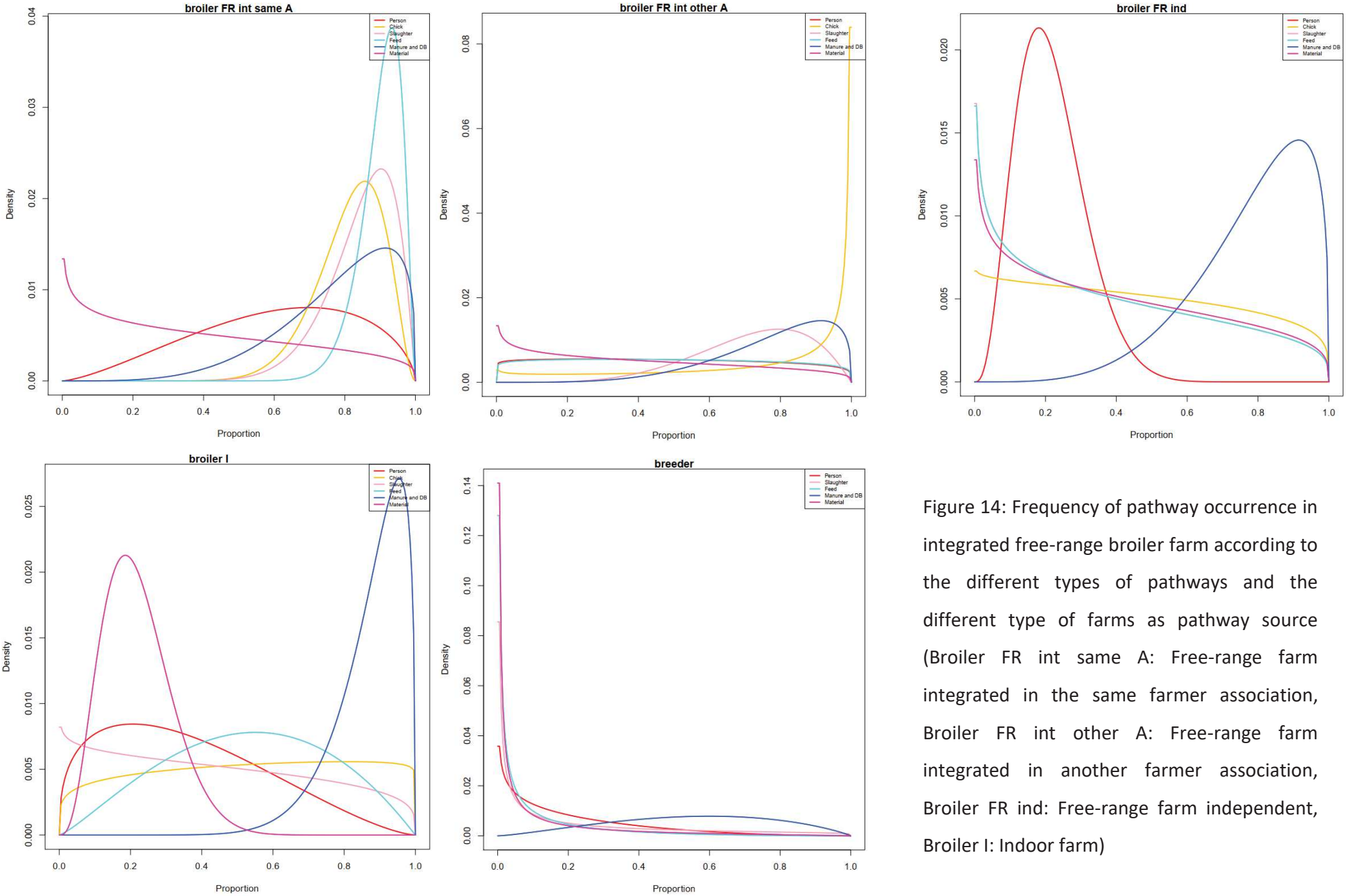


Figure 14: Frequency of pathway occurrence in integrated free-range broiler farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (Broiler FR int same A: Free-range farm integrated in the same farmer association, Broiler FR int other A: Free-range farm integrated in another farmer association, Broiler FR ind: Free-range farm independent, Broiler I: Indoor farm)

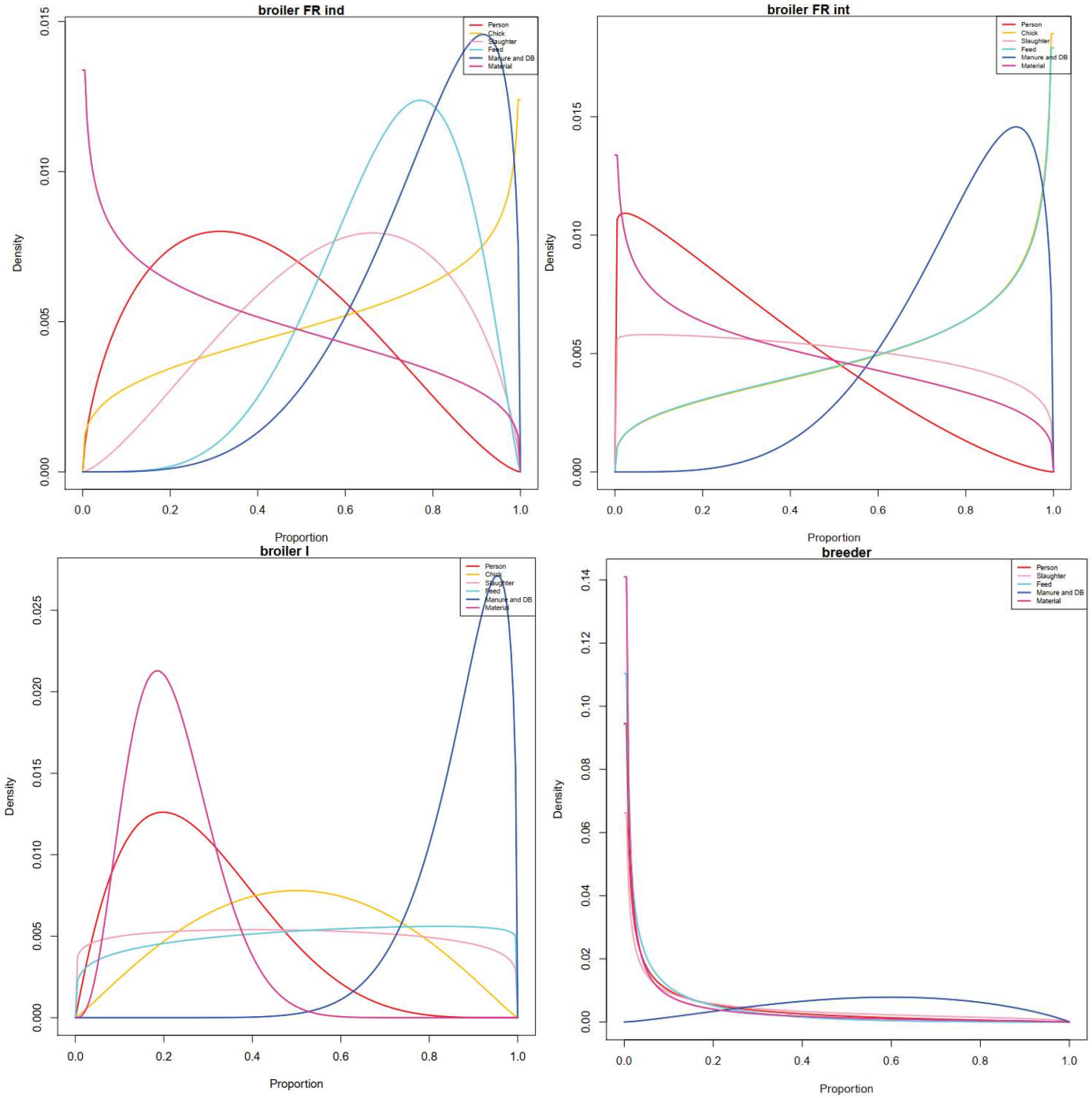


Figure 15: Frequency of pathway occurrence in independent free-range broiler farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (Broiler FR int: Free-range farm integrated, Broiler FR ind: Free-range farm independent, Broiler I: Indoor farm)

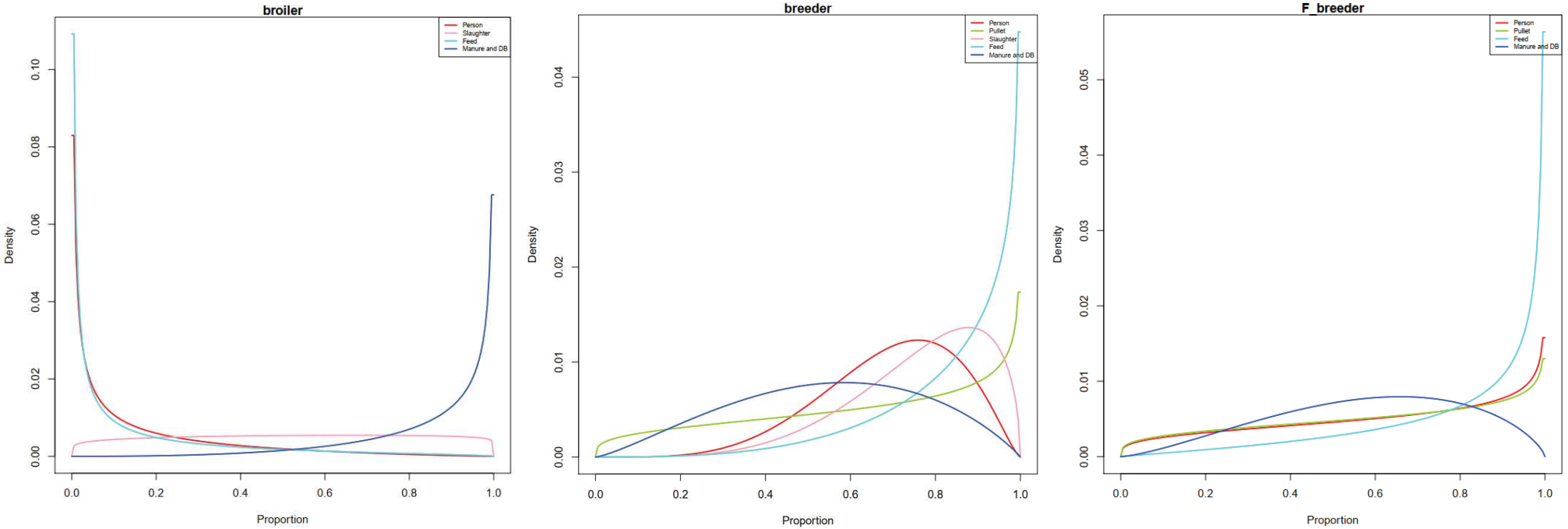


Figure 16: Frequency of pathway occurrence in breeder farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (F breeder: future breeder)

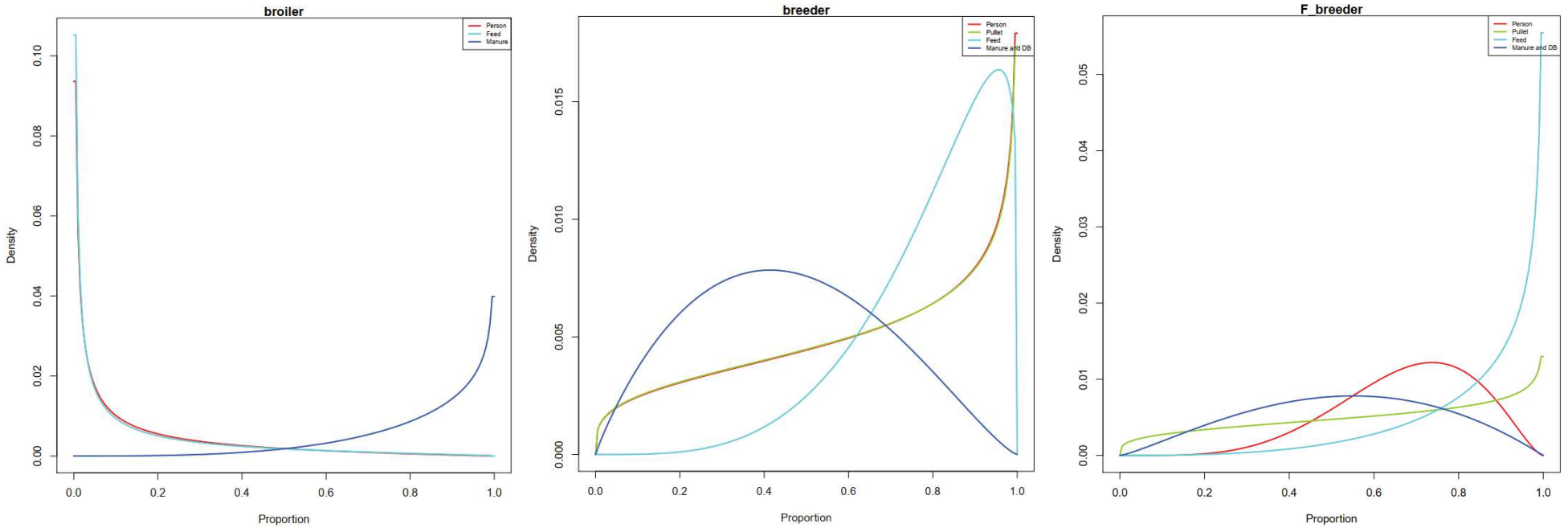


Figure 17: Frequency of pathway occurrence in future breeder farm according to the different types of pathways and the different type of farms as pathway source (F breeder: future breeder)

Probability of avian influenza virus transmission from an infected farm to a free farm within the French broiler production network

All the probabilities previously calculated were combined to provide the probability of AI virus transmission from one type of farms to another. The probability of AI virus transmission was the highest between indoor broiler farms integrated within the same farmers' association (Table 11). The probability of virus transmission from any type of broiler farms (free-range or indoor) to indoor broiler farms (integrated or independent) was higher than for the other type of farms, except for the transmission between breeder farms. The lowest transmission probability was from breeder and future breeder farms to free-range farms (integrated or independent).

Table 11: Probabilities of avian influenza virus transmission from an infected farm to a free farm (values in %). White: under 1%, medium grey: between 1 and 2%, dark grey: more than 2%

Values in %		Free farm	Selection		Indoor broiler			Free-range broiler		
Infected farm			Pullet	Layer	Integrated with hatchery	Integrated without hatchery	Independent	Integrated with hatchery	Integrated without hatchery	Independent
Selection	Pullet		0,6	0,6	0,8	0,7	0,6	0,1	0,1	0,1
	Layer		0,6	1,4	0,8	0,7	0,6	0,1	0,1	0,1
Indoor broiler	Integrated with hatchery		0,4	0,4	2,6	1,8	1,7	0,3	0,3	0,3
	Integrated without hatchery		0,4	0,4	1,7	2,6	1,7	0,3	0,2	0,3
	Independent		0,4	0,4	1,1	1,2	1,7	0,3	0,3	0,3
Free-range broiler	Integrated with hatchery		0,4	0,4	1,4	1,4	1,4	0,5	0,4	0,5
	Integrated without hatchery		0,3	0,3	1,3	1,3	1,5	0,4	0,4	0,4
	Independent		0,3	0,4	1,3	1,3	1,5	0,3	0,2	0,3

Discussion

This work presents a risk assessment study fully adapted to the French broiler production network. This risk assessment is based on a former analysis of the same network, which allowed us to characterize it. This study looked at the risk of virus transmission within this production network, i.e. the risk that a virus released by an infected farm could be introduced into a new farm by all possible pathways and for all types of farms described in the network analysis. Most of risk assessment studies conducted on AI focus on the risk of virus introduction into a poultry farm based on risk factors related to the production network and wild birds (Grabkowsky and Windhorst, 2010; Gustafson *et al*., 2018). Several risk assessment studies were conducted on the risk of introduction or release of AI viruses in different production types (Longworth *et al*., 2014; Singh *et al*., 2018; Ssematimba *et al*., 2013). Few studies looked at the risk of virus transmission between farms depending on farm types (Scott *et al*., 2018b). None of them considered the integration levels of farms and the risk of virus transmission from one type of farm to another (e.g. from an indoor broiler farm to a breeder farm).

This risk assessment study aimed to investigate all the links between all types of farms in the French broiler production network to provide transmission parameters for a modelling study. The links studied only concerned indirect transmission pathways (i.e. humans or fomite) and not direct transmission pathways (i.e. live birds), as direct transmission pathways were considered differently in the model. To provide a comprehensive risk assessment study, risk transmission pathways through the movements of life bird should be added to the results presented. In addition, in our study, we considered that disinfection of fomites (i.e. people, trucks or material) outside of farms was similar for all types of farms and was not sufficient to affect viral transmission. As for fomite disinfection inside farms, it is included in the biosecurity level classification. Given that our questionnaire was already very long, we decided not to study the disinfection of fomites outside farms. Indeed, our study aimed to compare the relative transmission risk between different types of farms, i.e. to identify the farms with the highest risk of viral transmission, to parametrise an epidemiological model. If the impact of off-farm fomite disinfection is the same for all types of farms, this impact will not change the relative risk. Nonetheless, a good cleaning and disinfection process at the truck level would

significantly reduce the risk of transmission between farms. A study conducted in France during the 2016-17 epizootic detected the presence of the viral genome in half of the trucks tested after disinfection (Huneau-Salaün et al., 2020b). For this reason, an additional study on the risk of viral persistence after disinfection of fomites outside farms should be conducted and added to the current results to provide a comprehensive risk assessment. In order to provide recommendations to reduce the risk of virus transmission between farms, a sensitivity analysis should be conducted to identify the pathways most at risk and, for those pathways, the factors that increase the risk. Moreover, due to the large number of different types of farms, the objective of the study was very ambitious and led to the elaboration of a very long questionnaire. To optimise it, the questionnaire was divided into two parts: one for AI experts and another for broiler production experts. This reduced the length of the questionnaire for each expert and provided the experts with questions they could easily answer within their area of expertise. As this study was conducted during the Coronavirus disease 2019 health crisis, it was not possible to organise face-to-face meetings to elicit experts and the questionnaires were only conducted online. An online meeting is planned in the near future to discuss the results. Despite this additional challenge, the number of experts who answered the questionnaire was sufficient to provide the preliminary results presented here.

An originality of this study is to consider the farm according to the biosecurity level. Classifications developed to assess biosecurity in poultry farms generally provide a biosecurity score at the farm level (Gelaude *et al*., 2014; Greening *et al*., 2020; Van Limbergen *et al*., 2018). Few studies have applied this classification according to farm type (breeder, indoor or free-range production) (Van Steenwinkel *et al*., 2011) or according to the level of farm integration (Indrawan *et al*., 2020; Wei and Aengwanich, 2012) and none use this classification to assess the risk of disease transmission from one type of farm to another. Our description of the biosecurity levels was largely based on previous work carried out in France (Delpont *et al*., 2018; ITAVI, 2019) and was improved and validated with specialists of French poultry farm biosecurity. The biosecurity criteria were illustrated with a scheme (Figure 4 and Supplementary file (Annexe 3)) and the experts expressed no difficulties to understand the grid and the biosecurity classification. This risk assessment study based on farm biosecurity allowed us to study a larger number of different types of farms than a similar risk assessment study based only on a few types of farms. The risk assessment presented here considered

eight types of farms present in the French broiler production network but the questionnaire on AI virus introduction or release risk focused on only five levels of biosecurity. The risk assessment conducted on biosecurity level can be used to assess the risk of virus transmission from one farm to another in any other French poultry production network. The developed biosecurity grid can be used to assess the biosecurity level of any type of French poultry farm. A new expert opinion conducted on pathway frequency and origin in another French poultry production network would be sufficient to conduct a risk assessment of AI virus transmission in this network.

Farms dedicated to reproductive birds (future breeder and breeder farms) were mainly considered to be at a very high biosecurity level (level 5) while production farms were mainly considered to be at a good biosecurity level (level 3). Less than 5% of the production farms were considered to be at a very high biosecurity level. A recent study conducted in New Zealand observed a similar result (Greening *et al*., 2020). Both free-range and indoor integrated broiler farms were considered to be in a majority at a good biosecurity level, which included biosecurity measures to limit contacts between farm birds and wild birds. This result is interesting as risk assessment studies in other countries have shown that free-range farms are more at risk of virus introduction by wild birds (Grabkowsky and Windhorst, 2010; Scott *et al*., 2018a). A recent serological study in France showed the limited role of free-range farms in the spread of HPAI and that biosecurity measures applied in these farms are sufficient to limit the risk of virus introduction (Huneau-Salaün *et al*., 2020a). The proportion of farms with a low biosecurity level (level 2) was higher in independent farms (40% of indoor and 42% of free-range) that in integrated farms (15% of indoor and 22% of free-range). This result is difficult to compare with other studies because these studies were conducted in countries with very different production context (Indonesia and Thailand) (Indrawan *et al*., 2020; Wei and Aengwanich, 2012). Moreover, the difference observed has to be considered carefully as expert confidence was higher for integrated farms (mean of 4.2 and 3.9 out of 5 for indoor and free-range farms respectively) than for independent farms (mean of 3 and 3.4 out of 5 for indoor and free-range farms respectively).

Farm biosecurity has a major impact on the risk of AI virus introduction in a farm (Duvauchelle *et al*., 2013; Guinat *et al*., 2020a; McQuiston *et al*., 2005; Nishiguchi *et al*., 2007). The results of our study showed that experts consider a farm with a very low biosecurity level to be more

at risk of virus introduction or release than a farm with a very high biosecurity level for all studied transmission pathways. Pathways including direct contact with potentially infectious substances such as manure or dead birds were considered at higher risk compared to other pathways. Previous works obtained similar results (Dorea *et al*., 2010; Singh *et al*., 2018; Ssematimba *et al*., 2013). Interestingly, pathways including direct contact with birds, such as human or shared materials were considered at high risk for farms with very low to low biosecurity levels, while they were considered at low risk for farms with higher biosecurity levels (and no risk for farms with very high biosecurity level). Our study focused on the transmission pathways described as the most at risk of transmission in the literature (Hautefeuille *et al*., 2020b), but other pathways exist. Human or material movements without direct contact with birds or infectious substance were also described in the literature but considered to have a low transmission risk (Dorea *et al*., 2010; Singh *et al*., 2018; Ssematimba *et al*., 2013). Moreover, other pathways such as transmission by wind or vermin (i.e. mechanic vectors such as rodents or insects) are also studied in the literature. Air-borne transmission was found to have a limited role in AI viruses transmission in France (Guinat *et al*., 2019b), even though this transmission is possible at short distance as virus genome was found in air samples of infected farms (Scoizec *et al*., 2018). Virus transmission through vermin movements between farms is possible but difficult to distinguish from other environmental factors (Gustafson *et al*., 2018; Scott *et al*., 2018b; Velkers *et al*., 2017). These last pathways can be included in an environmental transmission pathway which is mainly due to high proximity between farms. Our study compared the relative transmission risk from one farm to another and was conducted under the hypothesis that environmental transmission pathway will occur in the same way for all types of farms regardless their biosecurity level. Environmental transmission could have an impact on short distance spread and should be considered for studies integrating geographical information, which is not the case for the current work. As the objective of this work was to provide parameters for a non-spatialized epidemiological model, this environmental transmission was not considered as it was not needed for the model.

The probability of contact through a given pathway was the highest between farms integrated within the same farmers' association, especially for person in direct contact with birds and feed truck pathways. This result can be easily explained by the integration structure in France.

Indeed, poultry farmers' associations are based on a feed manufacturer and technician and veterinarian are often employed by this farmer association. The role of the integration of in-between farm spread of HPAI was highlighted in previous studies (Dent *et al*., 2011; Dorea *et al*., 2010; Leibler *et al*., 2010). Contact frequency was higher between farms of the same type (i.e. indoor, free-range and breeder) than between farms of different types. According to experts, fewer contacts occurred between integrated and independent farms, especially for indoor broiler farms.

The transmission risk was higher when exposed farms were indoor farms compared to other type of farms. This is mainly due to the higher frequency that a pathway occurs in this type of farm compared to free-range farms, as previously identified (Van Steenwinkel *et al*., 2011). This transmission risk was the highest between broiler farms integrated within the same farmers' association. This reflects the high impact of contact probability on the transmission risk. Even if breeder farms have a very high biosecurity level, the high frequency of pathways increase the risk of virus transmission between breeder farms. This transmission risk in breeder farms is confirmed by previous studies (Duvauchelle *et al*., 2013; Van Steenwinkel *et al*., 2011).

This study focused on the risk of virus transmission between farms within the French broiler production network, with the hypothesis that at least one farm within the network is infected. The risk of virus introduction into the network was not assessed. The literature identified two main risk pathways for AI introduction into a poultry production network: wild birds and trade of live birds (Fusaro *et al*., 2019; Kilpatrick *et al*., 2006). The risk of AI introduction through wild birds is often assessed with the presence of water ponds in the vicinity of a farm, as a proxy of a possible direct or indirect contact with migratory and aquatic wild birds (Grabkowsky and Windhorst, 2010; Singh *et al*., 2018)**.** Moreover, this risk varies according to the seasonality and the presence of outbreaks in countries present in the migratory corridor. In France, the National Food Safety Agency has developed, through an expert opinion study a classification to assess the risk of AI virus introduction in France through migratory wild birds according to the outbreaks previously observed in the migratory corridor and in neighbouring countries (Anses, 2017). The risk of HPAI viruses into European countries through legal live bird trade is considered to be low (Sánchez-Vizcaíno *et al*., 2010; Wu and Perrings, 2018). Nonetheless, no study looks at the role of contact other than live poultry trade between

poultry production networks at the national and international level (Hautefeuille *et al*., 2020b).

This work provides a full picture of the risk of AI virus spread within French broiler production network considering the virus transmission risk from any farm type to another. The results of this assessment will be used to set parameters for an epidemiological model adapted to this network to study the impact of vaccination on the spread of AI viruses between farms. The next step of the study is to apply this risk assessment to all French poultry production networks previously described to understand the risk of AI spread within each network but also between the different networks (e.g. between broiler and duck farms). To go further, the current risk assessment study could be adapted and applied to other types of poultry production networks such as, semi-industrialised or village poultry production networks or live bird markets networks, in France or in other countries to better understand and evaluate the role of transmission pathways other than live poultry trade and wild birds in the international spread of AI viruses.

References

Anses, 2017. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail 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 ». Anses, Maisons-Alfort. https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2016SA0245.pdf (consulté le 27/01/21)

Briand, F.-X., Schmitz, A., Ogor, K., Prioux, A.L., Guillou-Cloarec, C., Guillemoto, C., Allée, C., Bras, M.-O.L., Hirchaud, E., Quenault, H., Touzain, F., Cherbonnel-Pansart, M., Lemaitre, E., Courtillon, C., Gares, H., Daniel, P., Fediaevsky, A., Massin, P., Blanchard, Y., Eterradossi, N., Werf, S. van der, Jestin, V., Niqueux, E., 2017. Emerging highly pathogenic H5 avian influenza viruses in France during winter 2015/16: phylogenetic analyses and markers for zoonotic potential. Eurosurveillance 22, 30473. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.9.30473

Bronner, A., Niqueux, E., Schmitz, A., Bouquin, S.L., Huneau-Salaün, A., Guinat, C., Paul, M., Courcoul, A., Durand, B., 2017. Description de l'épisode d'influenza aviaire hautement pathogène en France en 2016-2017. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation 79, 13–17. https://be.anses.fr/sites/default/files/N-016_2017-08-11_IAHP-FR_final.pdf (consulté le 21/11/19)

Delpont, M., Blondel, V., Robertet, L., Duret, H., Guerin, J.-L., Vaillancourt, J.-P., Paul, M.C., 2018. Biosecurity practices on foie gras duck farms, Southwest France. Preventive Veterinary Medicine 158, 78–88. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.07.012

Dent, J.E., Kiss, I.Z., Kao, R.R., Arnold, M., 2011. The potential spread of highly pathogenic avian influenza virus via dynamic contacts between poultry premises in Great Britain. BMC Veterinary Research 7, 59. https://doi.org/10.1186/1746-6148-7-59

Dorea, F.C., Vieira, A.R., Hofacre, C., Waldrip, D., Cole, D.J., 2010. Stochastic model of the potential spread of highly pathogenic avian influenza from an infected commercial broiler operation in Georgia. Avian Diseases 54, 713–719. https://doi.org/10.1637/8706-031609-ResNote.1

Duvauchelle, A., Huneau-Salaün, A., Balaine, L., Rose, N., Michel, V., 2013. Risk factors for the introduction of avian influenza virus in breeder duck flocks during the first 24 weeks of laying. Avian Pathology 42, 447–456. https://doi.org/10.1080/03079457.2013.823145

Fusaro, A., Zecchin, B., Vrancken, B., Abolnik, C., Ademun, R., Alassane, A., Arafa, A., Awuni, J.A., Couacy-Hymann, E., Coulibaly, M.' B., Gaidet, N., Go-Maro, E., Joannis, T., Jumbo, S.D., Minoungou, G., Meseko, C., Souley, M.M., Ndumu, D.B., Shittu, I., Twabela, A., Wade, A., Wiersma, L., Akpeli, Y.P., Zamperin, G., Milani, A., Lemey, P., Monne, I., 2019. Disentangling the role of Africa in the global spread of H5 highly pathogenic avian influenza. Nature Communications 10, 5310. https://doi.org/10.1038/s41467-019-13287-y

Gelaude, P., Schlepers, M., Verlinden, M., Laanen, M., Dewulf, J., 2014. Biocheck.UGent: A quantitative tool to measure biosecurity at broiler farms and the relationship with technical performances and antimicrobial use. Poultry Science 93, 2740–2751. https://doi.org/10.3382/ps.2014-04002

Grabkowsky, B.J., Windhorst, H.-W., 2010. Investigation and quantification of prevalent risk factors for the introduction of avian influenza in European poultry farms. World's Poultry Science Journal 66, 381–398. https://doi.org/10.1017/S0043933910000486

Greening, S.S., Mulqueen, K., Rawdon, T.G., French, N.P., Gates, M.C., 2020. Estimating the level of disease risk and biosecurity on commercial poultry farms in New Zealand. New Zealand Veterinary Journal 68, 261–271. https://doi.org/10.1080/00480169.2020.1746208

Guinat, C., Artois, J., Bronner, A., Guérin, J.L., Gilbert, M., Paul, M.C., 2019a. Duck production systems and highly pathogenic avian influenza H5N8 in France, 2016–2017. Scientific Reports 9. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42607-x

Guinat, C., Comin, A., Kratzer, G., Durand, B., Delesalle, L., Delpont, M., Guérin, J.-L., Paul, M.C., 2020a. Biosecurity risk factors for highly pathogenic avian influenza (H5N8) virus infection in duck farms, France. Transboundary and Emerging Diseases. https://doi.org/10.1111/tbed.13672

Guinat, C., Durand, B., Vergne, T., Corre, T., Rautureau, S., Scoizec, A., Lebouquin-Leneveu, S., Guérin, J.-L., Paul, M.C., 2020b. Role of live-duck movement networks in transmission of avian influenza, France, 2016-2017. Emerging infectious diseases 26, 472–480. https://doi.org/10.3201/eid2603.190412

Guinat, C., Rouchy, N., Camy, F., Guérin, J.L., Paul, M.C., 2019b. Exploring the wind-borne spread of highly pathogenic avian influenza H5N8 during the 2016-2017 epizootic in France. Avian Diseases 63, 235–237. https://doi.org/10.1637/11881-042718-ResNote.1

Gustafson, L., Jones, R., Dufour-Zavala, L., Jensen, E., Malinak, C., McCarter, S., Opengart, K., Quinn, J., Slater, T., Delgado, A., Talbert, M., Garber, L., Remmenga, M., Smeltzer, M., 2018. Expert elicitation provides a rapid alternative to formal case-control study of an H7N9 avian influenza outbreak in the United States. Avian Diseases 62, 201–209. https://doi.org/10.1637/11801-011818-Reg.1

Hagenaars, T.J., Boender, G.J., Bergevoet, R.H.M., van Roermund, H.J.W., 2018. Risk of poultry compartments for transmission of highly pathogenic avian influenza. PLoS ONE 13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207076

Hautefeuille, C., Azzouguen, B., Mouchel, S., Dauphin, G., Peyre, M., 2020a. Evaluation of vaccination strategies to control an avian influenza outbreak in French poultry production networks using EVACS tool. Preventive Veterinary Medicine. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105129

Hautefeuille, C., Dauphin, G., Peyre, M., 2020b. Knowledge and remaining gaps on the role of animal and human movements in the poultry production and trade networks in the global spread of avian influenza viruses - A scoping review. PLoS ONE 15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230567

Huneau-Salaün, A., Niqueux, E., Protino, J., Guyot, M., 2020a. Situation sanitaire favorable vis-a-vis de l'influenza aviaire des poulets label rouge et biologiques en France en 2018. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation 90, 1–3.https://be.anses.fr/sites/default/files/O-042_2020-11-30_IA-LRbio_Huneau_MaqF.pdf (consulté le 27/01/21)

Huneau-Salaün, A., Scoizec, A., Thomas, R., Le Bouquin, S., 2020b. Cleaning and disinfection of crates and trucks used for duck transport: field observations during the H5N8 avian influenza outbreaks in France in 2017. Poultry Science. https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.10.015

Indrawan, D., Cahyadi, E.R., Daryanto, A., Hogeveen, H., 2020. The role of farm business type on biosecurity practices in West Java broiler farms. Preventive Veterinary Medicine 176. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.104910

ITAVI, 2019. Arbre de décision: Toutes les fiches relatives aux mesures de biosécurité IA http://influenza.itavi.asso.fr/ (consulté le 27/05/20)

Kilpatrick, A.M., Chmura, A.A., Gibbons, D.W., Fleischer, R.C., Marra, P.P., Daszak, P., 2006. Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. PNAS 103, 19368–19373. https://doi.org/10.1073/pnas.0609227103

Le Bouquin, S., Scoizec, A., Niqueux, E., Schmitz, A., Briand, F.-X., 2016. L'épisode d'influenza aviaire en France en 2015-2016 – Situation épidémiologique au 30 juin 2016. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation 75, 7. https://be.anses.fr/sites/default/files/M-15%202016%2011%2003%20Surveillance%20IA.pdf (consulté le 21/11/19)

Leibler, J.H., Carone, M., Silbergeld, E.K., 2010. Contribution of company affiliation and social contacts to risk estimates of between-farm transmission of avian influenza. PLOS ONE 5, e9888. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009888

Longworth, N., Mourits, M.C.M., Saatkamp, H.W., 2014. Economic analysis of HPAI control in the Netherlands I: Epidemiological modelling to support economic analysis. Transboundary and Emerging Diseases 61, 199–216. https://doi.org/10.1111/tbed.12021

McQuiston, J.H., Garber, L.P., Porter-Spalding, B.A., Hahn, J.W., Pierson, F.W., Wainwright, S.H., Senne, D.A., Brignole, T.J., Akey, B.L., Holt, T.J., 2005. Evaluation of risk factors for

the spread of low pathogenicity H7N2 avian influenza virus among commercial poultry farms. Journal of the American Veterinary Medical Association 226, 767–772. https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.767

Napp, S., Majó, N., Sánchez-Gónzalez, R., Vergara-Alert, J., 2018. Emergence and spread of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) in Europe in 2016-2017. Transboundary and Emerging Diseases 65, 1217–1226. https://doi.org/10.1111/tbed.12861

Nishiguchi, A., Kobayashi, S., Yamamoto, T., Ouchi, Y., Sugizaki, T., Tsutsui, T., 2007. Risk factors for the introduction of avian influenza virus into commercial layer chicken farms during the outbreaks caused by a low-pathogenic H5N2 virus in Japan in 2005. Zoonoses and Public Health 54, 337–343. https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2007.01074.x

OIE, 2019. Chapter 2.1. Import risk analysis, in: Terrestrial Animal Health Code. https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahc/current/chapitre_import_risk_analysis.pdf (consulté le 27/01/21)

Sánchez-Vizcaíno, F., Perez, A., Lainez, M., Sánchez-Vizcaíno, J.M., 2010. A quantitative assessment of the risk for highly pathogenic avian influenza introduction into Spain via legal trade of live poultry. Risk Analysis 30, 798–807. https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2009.01351.x

Scoizec, A., Niqueux, E., Thomas, R., Daniel, P., Schmitz, A., Le Bouquin, S., 2018. Airborne detection of H5N8 highly pathogenic avian influenza virus genome in poultry farms, France. Frontiers in Veterinary Science 5. https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00015

Scott, A.B., Toribio, J.-A., Singh, M., Groves, P., Barnes, B., Glass, K., Moloney, B., Black, A., Hernandez-Jover, M., 2018a. Low pathogenic avian influenza exposure risk assessment in Australian commercial chicken farms. Front Vet Sci 5, 68. https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00068

Scott, A.B., Toribio, J.-A.L.M.L., Singh, M., Groves, P., Barnes, B., Glass, K., Moloney, B., Black, A., Hernandez-Jover, M., 2018b. Low- and high-pathogenic avian influenza H5 and H7 spread risk assessment within and between australian commercial chicken farms. Front. Vet. Sci. 5. https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00063

Sharkey, K.J., Bowers, R.G., Morgan, K.L., Robinson, S.E., Christley, R.M., 2008. Epidemiological consequences of an incursion of highly pathogenic H5N1 avian influenza into the British poultry flock. Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences 275, 19–28. https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1100

Singh, M., Toribio, J.A., Scott, A.B., Groves, P., Barnes, B., Glass, K., Moloney, B., Black, A., Hernandez-Jover, M., 2018. Assessing the probability of introduction and spread of avian influenza (AI) virus in commercial Australian poultry operations using an expert opinion elicitation. PLoS ONE 13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193730

Ssematimba, A., Hagenaars, T.J., de Wit, J.J., Ruiterkamp, F., Fabri, T.H., Stegeman, J.A., de Jong, M.C.M., 2013. Avian influenza transmission risks: Analysis of biosecurity measures and contact structure in Dutch poultry farming. Preventive Veterinary Medicine 109, 106–115. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.09.001

Swayne, D.E., 2008. Epidemiology of avian influenza in agricultural and other man-made systems, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 59–86.

Van Limbergen, T., Dewulf, J., Klinkenberg, M., Ducatelle, R., Gelaude, P., Méndez, J., Heinola, K., Papasolomontos, S., Szeleszczuk, P., Maes, D., 2018. Scoring biosecurity in European conventional broiler production. Poultry Science 97, 74–83. https://doi.org/10.3382/ps/pex296

Van Steenwinkel, S., Ribbens, S., Ducheyne, E., Goossens, E., Dewulf, J., 2011. Assessing biosecurity practices, movements and densities of poultry sites across Belgium, resulting in different farm risk-groups for infectious disease introduction and spread. Preventive Veterinary Medicine 98, 259–270. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.12.004

Velkers, F.C., Blokhuis, S.J., Veldhuis Kroeze, E.J.B., Burt, S.A., 2017. The role of rodents in avian influenza outbreaks in poultry farms: A review. Veterinary Quarterly 37, 182–194. https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1325537

Wei, H., Aengwanich, W., 2012. Biosecurity evaluation of poultry production cluster (PPCs) in Thailand. International Journal of Poultry Science 11, 582–588. https://doi.org/10.3923/ijps.2012.582.588

Wu, T., Perrings, C., 2018. The live poultry trade and the spread of highly pathogenic avian influenza: Regional differences between Europe, West Africa, and Southeast Asia. PLoS ONE 13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208197

Supporting information ()

5.3 Conclusion

Cette étude non seulement démontre la variabilité du risque de transmission entre élevages en fonction du type d'élevage infecté et du type d'élevage exposé, mais aussi elle indique le rôle de chaque type d'élevage dans le risque de diffusion au sein du réseau de production de poulets de chair en France. Les résultats de cette étude vont être utilisés pour paramétrer un modèle épidémiologique permettant de comparer des stratégies de vaccination en fonction de leur impact sur la circulation virale (Chapitre 6).

Chapitre 6. Modèle générique de diffusion des virus de l'influenza aviaire au sein des réseaux de production de volailles

6.1 Résumé de l'article

Nous avons tout d'abord utilisé l'outil EVACS pour décrire le réseau de production et simuler les niveaux d'immunité procurés par différents protocoles de vaccination et ensuite développé une évaluation du risque permettant d'estimer les risques de transmission virale d'un élevage à un autre. Un modèle épidémiologique s'appuyant sur l'ensemble de ces résultats a été développé pour comparer les différents protocoles et stratégies de vaccination en fonction de leur capacité à stopper la diffusion virale dans un réseau de production avicole. Comme pour le modèle d'évaluation des risques, le travail n'a pour le moment été appliqué que sur la filière poulets de chair. Cette application est présentée dans le présent chapitre.

Nous avons développé un modèle compartimental stochastique en temps discret utilisant les élevages comme unités épidémiologiques. Les élevages avec des oiseaux sont caractérisés par cinq compartiments :

- Les élevages susceptibles : les oiseaux de ces élevages sont indemnes mais peuvent être infectés ;
- Les élevages infectés,
- Les élevages guéris : les oiseaux de ces élevages ont été infectés mais ont guéris avant d'avoir été détectés ;
- Les élevages vaccinés,
- Les élevages avec immunité maternelle : les oiseaux présents dans ces élevages sont immunisés contre le virus pendant leurs premières semaines de vie, car leurs mères ont été vaccinées et leur ont transmis des anticorps maternels protecteurs.

Quatre compartiments caractérisent les élevages sans oiseaux (pour les procédures de nettoyage et de désinfection, obligatoires entre les différents lots) :

- Les élevages vides sensibles, c'est-à-dire que les oiseaux qui étaient présents dans l'élevage ont fini leur cycle de production sans avoir été infectés ;

- Les élevages vides infectés, c'est-à-dire que les oiseaux qui étaient présents dans l'élevage ont fini leur cycle de production en étant infectés mais sans avoir été détectés ;
- Les élevages vides guéris, c'est-à-dire que les oiseaux qui étaient présents dans l'élevage ont fini leur cycle de production ont été infectés puis ont guéri de cette infection avant d'avoir été détectés ;
- Les élevages dépeuplés, c'est-à-dire que les oiseaux infectés ont été détectés et abattus avant la fin de leur cycle de production.

Les paramètres concernant le taux de détection, le taux de persistance dans l'environnement, la durée d'établissement de l'immunité post-vaccinale et la durée de l'immunité sont issus de la littérature. Les paramètres d'efficacité vaccinale sont issus des résultats du Chapitre 4. Nous avons considéré que les oiseaux des élevages de reproducteurs et des élevages de production étaient vaccinés avec des vaccins différents pour réduire les interférences entre l'immunité maternelle et l'immunité vaccinale. Les paramètres de transmission virale entre élevages reposent sur des données de la littérature et sur l'évaluation du risque conduite dans le Chapitre 5.

Les protocoles de vaccination testés sur le réseau de production de poulet de chair sont les mêmes que ceux précédemment testés par l'outil EVACS dans le Chapitre 4. Ces protocoles de vaccination comparent deux types de vaccination : la vaccination en élevage avec un vaccin inactivé et la vaccination en couvoir avec un vaccin recombinant. L'ensemble de ces protocoles ont été testés deux fois :

1. Avec l'ajout de la vaccination des reproducteurs, ce qui conduit à la présence d'une immunité maternelle chez les poussins produits ;
2. Sans vaccination des reproducteurs, ce qui conduit à l'absence d'immunité maternelle chez les poussins produits.

Le modèle a montré que les protocoles de vaccination en présence d'immunité maternelle réduisent drastiquement le nombre et la taille des épizooties par rapport aux mêmes protocoles en absence d'immunité maternelle. Les protocoles qui offraient un meilleur contrôle de la diffusion virale étaient les protocoles incluant le plus grand nombre d'élevages,

dont les élevages de reproducteurs, utilisant des vaccins appliqués au couvoir ou en élevage. Ces résultats confortent ceux obtenus par le modèle d'immunité dans le Chapitre 4.

6.2 Article 4 : Utilisation d'un modèle épidémiologique pour évaluer des protocoles de vaccination au sein du réseau de production de poulet de chair en France

Les résultats de ce travail seront soumis à la revue *Epizootics* au courant du premier semestre 2021.

Article 4. Hautefeuille, C., Fournié, G., Grosbois, V., Dauphin, G., Peyre, M., Pleydell, D. Use of epidemiological modelling to assess vaccination protocols against avian influenza in French broiler production network

Article 4. Use of epidemiological modelling to assess vaccination protocols against avian influenza in French broiler production network

Claire Hautefeuille[1,2], Guillaume Fournié[3], Vladimir Grosbois[1], Gwenaëlle Dauphin[2], Marisa Peyre[1] and David Pleydell[1]

[1] CIRAD, UMR ASTRE, Montpellier, France.
ASTRE, University of Montpellier, CIRAD, INRA, Montpellier, France

[2] CEVA Animal Health, Libourne, France

[3] Department of Pathobiology and Population Sciences, Royal Veterinary College, London, United Kingdom.

Abstract

In 2016-17, a highly pathogenic avian influenza virus of the serotype H5N8 spread globally, causing major concern across Europe. France was the most severely affected European country, experiencing the highest number of affected farms, particularly within the duck production sector. Vaccination was not allowed but the use of vaccination was discussed during this event. The objective of this work was to evaluate the impact of vaccination strategies on the spread of highly pathogenic avian influenza virus within the broiler production sector.

We developed a stochastic discrete-time compartmental model with farms as epidemiological units. Five compartments characterized farms with birds: susceptible (S); infected (I); recovered (R); vaccinated (V); and farms protected by maternal immunity (M). Four compartments characterized farms without birds (for cleaning and disinfection processes): empty susceptible farms, i.e. birds had not been infected (ES); empty recovered farms, i.e. birds had recovered from infection (ER); empty infected farms, i.e. birds had finished the

production cycle with undetected infections (EI); and depopulated farms, i.e. where infected birds had been detected (D). The structure of our model was design to charachterize in the French broiler production network. Rates of between farm transmissions were defined from values found in the literature and from a risk assessment study. The detection rate, the duration of virus persistence in the environment, the vaccine effectiveness as the time to establish immunity after vaccination and the duration of maternal immunity were based on values found in the literature. We used this model to test different vaccination protocols defined previously. All these vaccination protocols were tested twice: once without breeder vaccination and once with breeder vaccination. Vaccination of breeders induces maternal immunity and protects broiler chicks for the first weeks of their life. These vaccination protocols included two types of vaccines and vaccination application: inactivated vaccines for use at the farm level and recombinant vaccines for use at the hatchery level.

Our model showed that the number and the size of epizootics were larger for a given vaccination protocol without breeder vaccination (i.e. in absence of maternal immunity) than for the same protocol with breeder vaccination (i.e. in presence of maternal immunity). The protocols which offer the best control of viral spread were the protocols including the larger number of vaccinated farms, including breeders, regardless the type of vaccination used (i.e. vaccination at farm or hatchery level). Our model provides key information on the impact of vaccination protocols on the spread of avian influenza viruses within a poultry production network and could help decision makers to choose the vaccination strategy the most adapted to the needs of the considered network.

Introduction

Highly pathogenic avian influenza is a disease of major economic concern in the poultry production sectors of affected countries (McLeod, 2009). Some subtypes of highly pathogenic avian influenza virus can spread globally (Awada et al., 2018; Chatziprodromidou et al., 2018). Moreover, some highly pathogenic avian influenza strains represent a serious threat to public health as genetic reassortment can lead to new zoonotic strains that can be transmitted from

birds to humans and cause epidemics in human populations (He et al., 2020; Naguib et al., 2019; van Kerkhove et al., 2011).

In 2016-17, an highly pathogenic avian influenza virus of the serotype H5N8 spread globally causing major concern across Europe (Brown et al., 2017; Napp et al., 2018). France was the most severely affected European country, experiencing the highest number of affected farms, particularly within the fattening duck production sector – known for the production of "foie-gras", a delicacy made from duck liver (Bronner et al., 2017). During this epizootic event, massive bird culling was conducted to control the spread of the disease (Guinat et al., 2018) but vaccination was not allowed. During the second outbreak (2016-2017), the duck farmers requested the use of vaccination to avoid a massive culling. When new outbreaks due to H5N8 occurred in early 2020, the same issue has been raised by farmers and the media. The use of vaccination to protect French poultry production sectors against highly pathogenic avian influenza viruses should be evaluated before be considering as a control option.

Following this epizootic event, several studies were conducted to better understand the spread of highly pathogenic avian influenza in France. These studies highlighted the role of duck movements within the fattening duck production sector (Guinat et al., 2020b, 2019a) while demonstrating the limited role of wind-borne transmission in the spread (Guinat et al., 2019b). Farm level biosecurity was identified as a critical factor in the spread of the virus (Delpont et al., 2018), especially the movement of vehicles between farms (Guinat et al., 2020a; Huneau-Salaün et al., 2020). Backyard flocks had a limited role in the spread of the virus (Souvestre et al., 2019). A previous study compared the effectiveness of avian influenza vaccination strategies in French poultry production in terms of immunity level induced by vaccination against avian influenza, but did not investigate their differential impact on the spread of the virus (Hautefeuille et al., 2020a). Andronico et al. developed a model simulating the transmission of H5N8 among farms. They used it to assess the impact of control strategies such as culling (infected farms) and pre-emptive culling (farms close to infected farms) on the epizootic dynamics, focusing on the most affected area in South-West France (Andronico et al., 2019). Similarly, other mathematical models of HPAI dynamics have been used as tools for assessing the impact of control strategies such as culling, movement bans, zoning and compartmentalisation and tracing on avian influenza virus spread (Le Menach et al., 2006; Nickbakhsh et al., 2014; Patyk et al., 2013; Truscott et al., 2007). Some of these models have

tested vaccination as a control strategy. However, these models tend to be developed specifically for a given country, area, or poultry production sector. Moreover, these models typically focus on just one part of the poultry production network (Hautefeuille et al., 2020b) and few works have taken into consideration the integration between various levels of a production network. The current work aims to address these shortcomings by developing a generic model that could be adapted to each poultry production sector at the national level to identify the most efficient vaccination strategies.

This paper presents a generic epidemiological model, which can be applied to any industrial poultry production sector to test different preventive vaccination strategies against any viral poultry disease. In this study, we assessed the impact of preventive vaccination strategies on the spread of highly pathogenic avian influenza with the French broiler production network, which is the main poultry production sector in France (Hautefeuille et al., 2020a). The aim of the study was to identify vaccination strategies which would prevent viral incursions resulting in an epizootic or would reduce substantially the epizootic growth rate.

Materials and Methods

Mathematical compartmental model

Structure of the model

We developed a stochastic discrete-time compartmental model with farms as epidemiological units. Our model was developed for farms applying the all-in/all-out system, i.e. birds enter the farm as day-old chicks and leave the farm to go to slaughter. Transmission occurs within and between farm production types, and a series of sub-compartments are used to track the stage of farms' production cycles and duration of infection, ensuring that these durations are fixed. For each production type, farms were assigned to one of nine compartments. Five compartments characterized farms with birds: susceptible farms (S); infected farms (I); recovered farms (R); vaccinated farms (V); and farms with maternal immunity (M). Four compartments characterized farms without birds (for cleaning and disinfection processes): empty susceptible farms, i.e. birds had not been infected (ES); empty recovered farms, i.e. birds had recovered from infection (ER); empty infected farms, i.e. birds had finished the

production cycle with undetected infections (EI); and depopulated farms, i.e. where infected birds had been detected (D). A daily time-step was used throughout. A graphical representation of the possible transition between the different states, as applied to each production type, is provided in simplified form in Figure 1 and with more detailed (sub-compartments) in supplementary file S1.

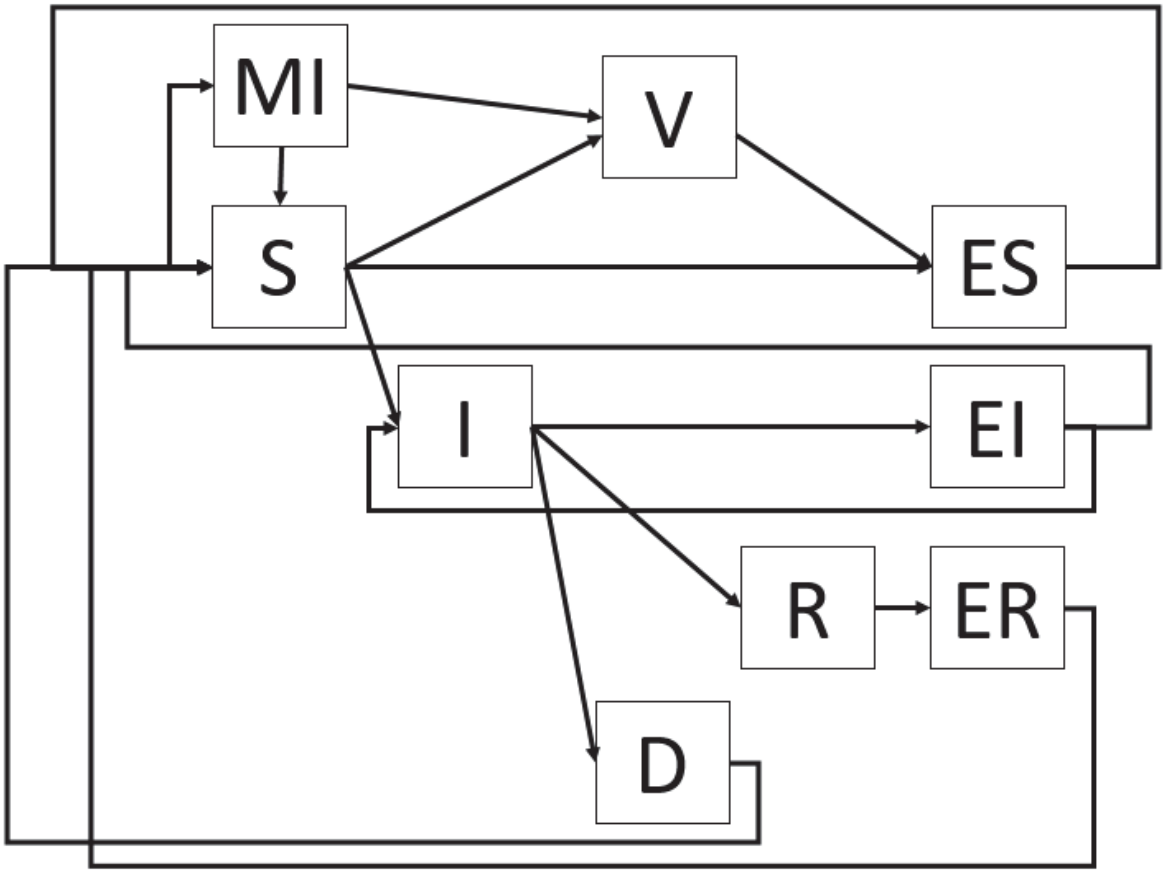


Figure 1: Schematic representation of the compartmental model used within each production chain. S: susceptible farms, I: infected farms, R: recovered farms, V: vaccinated farms, M: farms with maternal immunity, ES: susceptible empty farms, ER: recovered empty farms, EI: infected empty farms and D: depopulated farms. Sub-compartments are omitted for simplicity.

For each compartment, sub-compartments were used to characterize each day of the production cycle. For infected farms, sub-compartments were also used to track the time since infection. In an all-in/all-out production system, farms must be cleaned, disinfected and left vacant during a given period between two successive production cycles.

During each time step of the simulation (Figure 1):

- Susceptible farms may: become infected; become vaccinated with an age dependent probability; or be emptied, if the farm has remain uninfected at the end of the production cycle; otherwise they remain susceptible farms.
- Vaccinated farms may: become susceptible empty farms if they have reached the final day of the production cycle; otherwise they remain vaccinated farms.
- Infected farm may: become detected with a probability that increases with the duration of infection; recover with a constant probability; become an empty infected farm if at the final day of the production cycle; otherwise they remain infected farms.
- Farm with maternal immunity may: become susceptible or vaccinated if birds are still immune at the end of the maternal immunity period thanks to vaccination.
- Recovered farms may: become empty recovered farms if they have reached the final day of the production cycle; otherwise they remain recovered farms;
- Empty susceptible, empty recovered and detected farms may become susceptible if the farm is at the last day of the empty sanitation period and chicks are available for restocking; otherwise they remain empty.
- Empty infected farms may: become susceptible or infected with a probability defined by a viral environmental persistence probability, if they have reached the final day of the empty period; otherwise they remain empty.

The number of farms moving from one compartment to another was drawn from binomial distributions. The probabilities used to parameterise these distributions are explained below.

Initiation of the model

At the beginning of each simulation, the total number of farms and the number of infected farms are provided as input parameters. Uninfected farms are randomly distributed between the susceptible farm sub-compartments and the empty susceptible farm sub-compartments using a multinomial distribution with all event probabilities being similar. For each susceptible farm sub-compartment, binomial distributions are used to simulate the number of farms to be initiated in the age-equivalent sub-compartment for vaccinated farms and farm with maternal immunity. Initially infected farms are randomly distributed between the sub-compartments of the infected farms compartment. Since disease incursion in a susceptible

population is simulated, simulations were initiated with no farms in the detected or recovered compartments.

Virus transmission

In any given time step, a susceptible farm can be exposed to a number of potential infectious events, known as the force of infection (Pleydell et al., 2018), which we calculate as follows:

$$foi_j = \sum_{i=1}^{ntypes} B_{ij} * I_i \qquad (1)$$

where foi_j is the force of infection exerted on a susceptible farm of type *j*, ntypes is the number of different farm types, B_{ij} the transmission rate from an infected farm of type *i* to a farm of type *j*, and I_i is the number of infected farms of type *i*. Assuming that infection events arise from a Poisson process permits calculating the probability that a susceptible farm of type *j* becomes infected as:

$$p_{Ij} = p(S{-}{>}\, I)_{Ij} = 1 - e^{-foi_j}. \qquad (2)$$

Maternal immunity

When a mother bird is vaccinated against avian influenza viruses, its chicks will be protected against the virus by maternal antibodies during the first weeks of their life (Kilany et al., 2015). Nonetheless, this immunity can limit the effectiveness of vaccination if birds are vaccinated while still protected by maternal immunity. To avoid this problem, a solution is to use different types of vaccines between parental birds and chicks. In our model, we assumed that maternal immunity does not reduce the effectiveness of vaccination in chicks.

Model application on the French broiler sector

Description of the French broiler sector

A previous analysis of the French broiler production networks was used as a basis for this model (Hautefeuille et al., 2020a). In this work, a “farm type” refers to the farming type (indoor, free-range), production type (broiler or breeder) and the integration level (integrated or independent) (Table 1). For indoor and free-range broilers, six farm types were defined: one type of grandparent farms; two types of breeder farms; and three types of production farms (i.e. broiler farms) (Figure 2). For this model, breeder and grandparent farms for each

production type (indoor or free-range) were combined and called selection farms because the model parameters and the vaccination protocols applied to them were identical. Production farms are all-in/all-out farms, i.e. day-old chicks enter the farm and broilers leave it to go to slaughter. Rearing of breeders is different as the growth stage takes place in a pullet farm and the laying stage in a laying farm. To consider these two steps, the selection farms were divided into two types of farms: pullet farms and laying farms. For each type of production (indoor and free-range), we considered five farm sub-types: pullet farms, selection farms (i.e. laying farms), broiler farms integrated in a company which owns a hatchery, broiler farms integrated in a company which does not own a hatchery and independent broiler farms. Data provided by a network analysis (Hautefeuille et al., 2020b) were completed by semi-structured interviews of broiler and layer production experts, which provided data on the number of farms, the production cycle duration and the empty cycle duration.

Table 1: Listing of the different types of farms studied according to the farming type, the production type and the integration level of farms in the French broiler production sector. GP: grand-parent

Farming type	Production type	Integration level
Indoor	Broiler	integrated with a hatchery
		integrated without hatchery
		independent
	Breeder and GP (layer)	-
	Future breeder and GP (pullet)	-
Free-range	Broiler	integrated with a hatchery
		integrated without hatchery
		independent
	Breeder and GP (layer)	-
	Future breeder and GP (pullet)	-

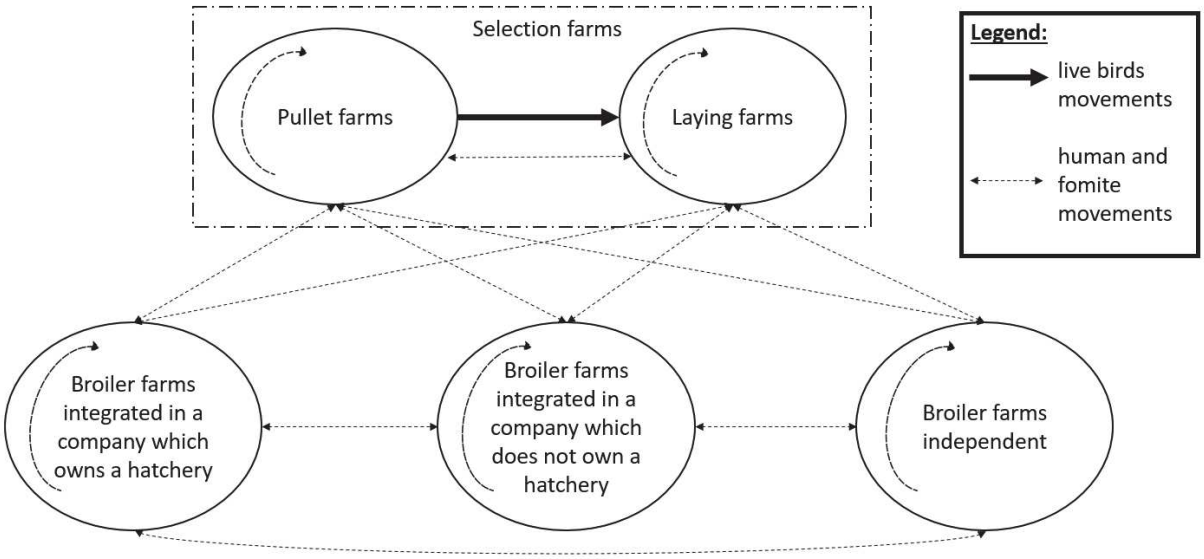


Figure 2: Schematic representation of the French broiler production network. This representation is the same for indoor and free-range production networks. Breeder and grand-parent farms are combined and called selection farms.

Virus transmission

Our model assumes that between-farm virus transmission arises mainly from human and fomite movements, as opposed to animal movements. This assumption is reasonable because broiler production in France corresponds to all-in/all-out production (Hautefeuille et al., 2020b). However, this rule does not apply for ready-to-lay pullets, since they are moved from pullet farms to selection farms.

Detection

In France, the detection of highly pathogenic avian influenza infection is based on the capabilities of farmers, farm employees and veterinarians to identify the disease, as no active surveillance (i.e. surveillance based on regular systematic testing) exists. The detection probability was modelled as an increasing function of the duration of infection via a Beta Pert distribution. Indeed, the probability of infection detection increases with time.

Recovery

We assumed that any infected farm would be depopulated after (i) the detection of the infection or (ii) the departure of the birds to slaughter if the infection was not detected before the birds recovered from the infection.

Empty farms and restocking

At the end of a production cycle, a farm where no infection has been detected will be emptied with a probability of one. That farm will enter compartments ES, EI or ER for farms in S or V, I, and R respectively. If an infected farm is detected, it will be emptied and will enter compartment D with a probability of one.

For pullet farms and broiler farms, we considered that the farms are restocked with day-old chicks free of the virus. To account for the epidemiological status of pullets when moving to selection farms, we make the following assumptions. First, if no pullet are available, i.e. in the final day (sub-compartments) of the pullet production period, then empty selection farms in the last day (sub-compartment) of a cleaning and disinfection period remain in the same empty-farm sub-compartments. Second, a selection farm starting a production cycle is given the status of the flock of pullets populating that farm. Third, if susceptible pullets are used to restock a previously infected selection farm that is still contaminated after the cleaning and disinfection process, the selection farm is considered to be newly infected.

Persistence of the virus in the environment

We assumed that an undetected infected farm would conduct the same cleaning and disinfection period than non-infected farms, i.e. undergo a two weeks sanitation period. The time period and the quality of disinfection may not be enough to eradicate the virus from the farm's environment (Swayne, 2008). If the environment remains contaminated, new birds arriving at the farm could get infected though indirect contact (Alexander, 2007).

Vaccination

Two main types of vaccines exist: inactivated vaccines and recombinant vectorised vaccine (Peyre et al., 2016). While inactivated vaccines are mainly applied at farm level, recombinant vaccines can be used at hatchery level. Our model allows to test vaccination strategies using both type of vaccines and vaccination application. As no vaccination is currently applied in France, we made the assumption that only vaccine with good effectiveness would be selected to be part of a preventive vaccination strategy and that the vaccine application would be mandatory and close to perfection.

Parameters

Number of sub-compartments

For the broiler sector, susceptible farms, vaccinated farms, infected farms and recovered farms were divided in 49 sub-compartments, as broiler lifespan is 49 days. The empty susceptible farms, empty recovered farms and empty infected farms compartments were divided into 14 sub-compartments, as farms are empty for the cleaning and disinfection process for at least two weeks. Nonetheless, when infected farms are detected, the legislation imposes that the farm is depopulated and left vacant for at least four weeks before a new flock can enter it. Therefore, the depopulated farm compartment was divided in 28 sub-compartments.

Number of farms

The number of farms per farm type was estimated from a previous work (Hautefeuille et al., 2020a) (Table 2). We initiated the model with 10 outbreaks and we made the assumption that all outbreaks will start in free-range broiler farms integrated with a hatchery, as free-range are often considered to be more at risk of virus introduction from wild birds (Koch and Elbers, 2006; Singh et al., 2018) and farms integrated with a hatchery was the largest group. The number of 10 outbreaks was chosen because we considered that less than 10 outbreaks could be unapparent on the field.

Table 2: Number of farms per farm type and infectious status

Farming type	Production type	Integration level	Number of free farms	Number of infected farms
Indoor	Broiler	integrated with a hatchery	3300	0
		integrated without hatchery	2100	0
		independent	100	0
	Breeder	-	400	0
	Future breeder	-	30	0
Free-range	Broiler	integrated with a hatchery	3390	10
		integrated without hatchery	3000	0
		independent	1100	0
	Breeder	-	50	0
	Future breeder	-	20	0

Infection

The baseline transmission rate (BTR) was estimated from parameters published in a previous modelling work based on the 2016-17 H5N8 epizootic in France (Andronico et al., 2019) (see supplemetary file S2 for details). This epizootic event mainly hit duck farms but the disease also concerned some galliform farms. Andronico et al. proposed a transmission rate adapted for galliform farms including the relative infectivity and susceptibility of galliform farms (median value (BTR) = 5.4 $.10^{-4}$). This value was attributed to the two farm types with the highest transmission risk assessed by a risk assessment study (i.e. between integrated indoor broiler farms) (Chapter 5) (Table 3). The other values were attributed following:

$$B_{ij} = BTR * \frac{TR_{ij}}{Highest\ TR} \quad (3)$$

With B_{ij} the transmission rate from an infected farm of type *i* to a farm of type *j*, TR_{ij} the transmission risk from an infected farm of type *i* to a farm of type *j* and Highest TR the highest transmission risk observed between two farms.

Table 3: Between farm transmission rates according to production type and farm-type.

Values in 10^{-4}	Free farm (j)	Selection		Indoor broiler			Free-range broiler		
Infected farm (i)		Pullet	Layer	Integrated with hatchery	Integrated without hatchery	Independent	Integrated with hatchery	Integrated without hatchery	Independent
Selection	Pullet	1.3	1.3	1.6	1.4	1.2	0.2	0.1	0.2
	Layer	1.1	2.9	1.7	1.5	1.3	0.2	0.2	0.2
Indoor broiler	Integrated with hatchery	0.8	0.8	5.4	3.6	3.4	0.7	0.6	0.5
	Integrated without hatchery	0.7	0.8	3.6	5.4	3.4	0.6	0.5	0.6
	Independent	0.8	0.8	2.4	2.4	3.5	0.6	0.7	0.6
Free-range broiler	Integrated with hatchery	0.8	0.8	2.8	2.8	3.0	1.0	0.8	0.6
	Integrated without hatchery	0.7	0.7	2.6	2.8	3.2	0.8	0.9	0.6
	Independent	0.6	0.8	2.7	2.7	3.2	0.5	0.5	0.7

Detection

The detection probability was parametrised, via Beta Pert distribution, with minimum, most likely and maximum values of detection delay of 6, 8 and 13 days (Andronico et al., 2019; Longworth et al., 2014a) and a smoothing parameter of 10.

Persistence of the virus in the environment

We assumed that none of the breeder farms would be still infected after sanitisation, while 2% of production farms (indoor and free-range) would remain infected, based on the result of a study conducted on fattening duck farms (Scoizec et al., 2017).

Vaccination

The delay to establish immunity after vaccination was considered to be 21 days after vaccination with a recombinant vaccine and 18 days for vaccination with a inactivated vaccine (Ellis et al., 2004; Rauw et al., 2011). In this model, we considered that birds vaccinated at hatchery with recombinant vaccine were vaccinated when one day old while birds vaccinated at farm level with inactivated vaccine were vaccinated at three days of age. We considered that all vaccinated birds were protected at 21 days of age, regardless the type of vaccine. We also made the assumption that the inactivated vaccine used for breeders would be different from the one used for broilers to avoid interference between vaccination and maternal immunity. The vaccine effectiveness parameters used in the current model were calculated using an immunological model previously developed (Hautefeuille et al., 2020a).

Maternal immunity and delay to establish immunity after vaccination

In our model, we considered that if grand-parents and breeders in selection farms are vaccinated, the future breeder and broiler chicks produced would be protected by maternal immunity. The duration of maternal immunity was considered to be of 20 days (Kilany et al., 2015).

Adjustment of parameters

The transmission rate and the detection delay from the literature where they had been calibrated for models that differed from our own were used as baseline value. Thus we adjusted these parameters to get a model that allowed us to obtain 78 outbreaks after one month of simulation, a level which corresponded to the 78 outbreaks that were detected

during the first month of the 2016-17 epizootic. To do so, we tested 10 values between 0 and 1 (i.e. 0, 0.1, 0.2, etc.) to weight the transmission rate value and the three values used to calculate the detection delay and we simulated 100 epidemics for each combination tested of the parameters (i.e. 10 000 iterations) was conducted. The mean value of the 100 simulated epidemics was used to compare the different combinations. The combination of two values which allowed to reach an outbreak level the closest to 78 was selected for our model.

Sensitivity analysis

A sensitivity analysis was conducted using a standardized regression coefficients method. The sensitivity analysis was conducted on all input parameters associated with a probability or rate (i.e. 150 parameters for the broiler production network) and on the cumulative incidence at day 365 (i.e. one year) was used as an output parameter. To conduct the sensitivity analysis, a simulation process with 10 000 iterations was performed with a random value attributed for each of the tested parameters at each iteration. All the parameters used in the model, including the parameters tested with the sensitivity analysis and the distributions used for generating random values are presented in (Table 4). We considered that the parameters with the highest impact on the model were 5% of parameters with the most extreme values (i.e. 7 parameters of the 150 parameters tested).

Table 4: List of parameters tested in the sensitivity analysis. Each listed parameter was attributed for each farm type (10 different farm types). Uniform distribution was used to generate random values.

Parameter	Range of values used in the sensitivity analysis
Number of farms	Fixed
Number of infected farms	
Duration of production cycle	
Duration of sanitisation	
Duration of depopulated stage	
Time to establish immunity after vaccination	
Duration of maternal immunity	
Probability of vaccination	Random value between 0 and 1
Probability of persistence of infection after sanitisation	
Probability to be protected by maternal immunity	
Probability to be detected	
Probability to recover	
Transmission rate from a farm from one type of farms to a farm from the same or another type of farms (x 10 parameters) (Bij)	Random value between 0 and 0.0003 (the smallest value for which hundred percent of simulations with no vaccination created epizootics)

Vaccination protocols

The vaccination protocols tested here were based on those tested in a previous work (Hautefeuille et al., 2020a) (Table 5), with the addition of a new protocol where production farms were not vaccinated (Protocol 0). Each of those protocols was tested here in two versions: (i) with the addition of vaccination of grandparents and breeders in selection farms (i.e. presence of maternal immunity) and (ii) without vaccinating those groups (i.e. absence of maternal immunity). This permitted that we could identify the impact of maternal immunity on the effectiveness of vaccination protocols in broilers. In total, 16 vaccination protocols were tested.

Table 5. Vaccination protocols tested. Selection farms combined breeder and grand-parent farms of both farming types (indoor and free-range).

Vaccination protocol [a]	Selection [b]	Production type			
		Free-range		Indoor	
		Farm integration level			
		Integrated	Independent	Integrated	Independent
P 0	+/- I (87%/0%)	- (0%)	- (0%)	- (0%)	- (0%)
P 1	+/- I (87%/0%)	I[c] (87%)[d]	- (0%)	- (0%)	- (0%)
P 2	+/- I (87%/0%)	R (90%)	R (90%)	- (0%)	- (0%)
P 3	+/- I (87%/0%)	R (90%)	R (90%)	R Int H (50%)	R Int H (44%)
P 4	+/- I (87%/0%)	R (90%)	R (90%)	I (87%)	- (0%)
P 5	+/- I (87%/0%)	I (87%)	- (0%)	I (87%)	- (0%)
P 6	+/- I (87%/0%)	I (87%)	I (87%)	I (87%)	I (87%)
P 7	+/- I (87%/0%)	R (90%)	R (90%)	R (90%)	R (90%)

[a] P: protocol

[b] +/- I: all protocols were tested twice: once with vaccination of grandparent and breeder farms (i.e. presence of maternal immunity) and once with no vaccination of grandparent and breeder farms (i.e. absence of maternal immunity)

[c] I: Inactivated farm vaccine, R: recombinant hatchery vaccine, R Int H: Recombinant hatchery vaccine in integrated hatcheries, - : no vaccination

[d] (87%): immunity level attributed to the considered farm type

Effectiveness criteria

To compare the different vaccination protocols, we considered two potential benefits of a preventive vaccination protocol. The first desirable outcome would be that an epizootic is avoided i.e. that incidence goes zero before exponential growth leads to an epizootic. The second is that if an epizootic occurs, basic control measures focused on infected farms would be enough to control the epizootic without requiring preventive culling (i.e. culling of non-infected birds). In France, during the H5N8 2016-17 epizootic, preventive culling was implemented 34 days after the first domestic farm outbreak detection by which point 89 outbreaks had been detected (Bronner et al., 2017). Thus with rounding on those numbers, we can consider that a threshold incidence rate of 70 outbreaks over 30 days would cause sufficient alarm to trigger preventive culling.

Thus, we utilised the following effectiveness criteria:

1- The proportion of epizootics which never start (i.e. with no between farm transmission at all);
2- The proportion of epizootics with a cumulative incidence higher than 70 infected farms. For these epizootics, the time to reach this threshold level was measured;
3- The proportion of extinct epizootics and the time before extinction. An epizootic was considered to be extinct if no new outbreak occurred during at least the last 30 days of the simulation period.

The results were calculated using the cumulative incidence, which represent the number of outbreaks since the start of the simulation process without considering the first 10 outbreaks used to initiate the epizootics.

Modelling software

The model was written in R (version 4.0.2). The model was conducted using “mc2d” package (Pouillot et al., 2017). The sensitivity analysis was conducted using “boot” and “sensitivity” packages (Canty and Ripley, 2020; Iooss et al., 2020).

Results

Sensitivity analysis

The 5% of parameters with the standardized regression coefficient the furthest from 0 are listed in Table 6. The parameters causing the largest negative impact on the cumulative incidence were the probabilities of vaccination. The probability of transmission from one farm to another had a positive impact on the cumulative incidence (Table 6 and supplementary file S3).

Table 6: Results of the sensitivity analysis.

Parameter	Standardized regression coefficient
Probability of vaccination of free-range broiler farms integrated with a hatchery	-0.24
Probability of vaccination of free-range broiler farms integrated without a hatchery	-0.21
Probability of vaccination of indoor broiler farms integrated with a hatchery	-0.15
Probability of transmission from free-range broiler farm integrated with hatchery to indoor broiler farm integrated with hatchery	+0.15
Probability of transmission between free-range broiler farms integrated with hatchery	+0.11
Probability of transmission from free-range broiler farm integrated with hatchery to free-range broiler farm integrated without hatchery	+0.12
Probability of transmission from indoor broiler farm integrated with hatchery to free-range broiler farm integrated with hatchery	+0.10

Adjustment of parameters

The detection and transmission parameters used in the model were respectively reduced of 60 and 20% compared to the values obtained from the literature to obtain a cumulative incidence around 78 outbreaks after one month of simulation period (Table 7).

Table 7: Cumulative incidence after 30 days of simulation period according to the different values of detection and transmission (B*ij*) parameters. In grey: selected scales

		Weights applied to B*ij* value									
		0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
Weights applied to detection delay	0.1	4	12	38	360	3844	6650	8048	8952	9577	10013
	0.2	5	16	51	367	3951	6664	8055	8974	9604	10059
	0.3	8	32	113	1355	6043	9262	10852	11770	12343	12703
	0.4	7	39	188	1848	6982	10003	11487	12279	12747	13016
	0.5	9	46	268	3008	8427	11100	12322	12881	13156	13300
	0.6	13	78	563	4280	9482	11773	12724	13113	13298	13384
	0.7	15	92	746	5361	10183	12140	12909	13218	13349	13414
	0.8	20	105	1032	6313	10779	12469	13057	13295	13391	13436
	0.9	20	160	1600	7071	11197	12667	13155	13339	13415	13449
	1	21	171	2160	7970	11617	12798	13213	13366	13429	13455

Test of vaccination protocols

Epizootic size

The vaccination protocols which covered the highest number of broiler farms (Protocol 4 to 7) with the vaccination of breeders and grand-parents in selection farms (i.e. with maternal immunity in broilers) were the protocols with the lowest number of large epizootics (median value of 1 outbreaks and maximum under 46 outbreaks) (Figure 3 and Table 8). The number of outbreaks per simulated epizootic event was higher with vaccination protocols including only free-range farms and/or breeder farms (Protocol 0 to 2 with maternal immunity) (median value around 5 outbreaks and maximum value above 115 outbreaks). Vaccination protocol with partial vaccination of indoor broiler (protocol 3) in presence of maternal immunity offered intermediate Vaccination protocols with no vaccination of breeders (i.e. with no maternal immunity) presented a larger epizootic event than the equivalent protocols with maternal immunity. All protocols were more effective than the protocol with no vaccination

including no vaccination of breeders (Protocol 0 with no maternal immunity) (median value of 54541 outbreaks and maximum of 73233 outbreaks).

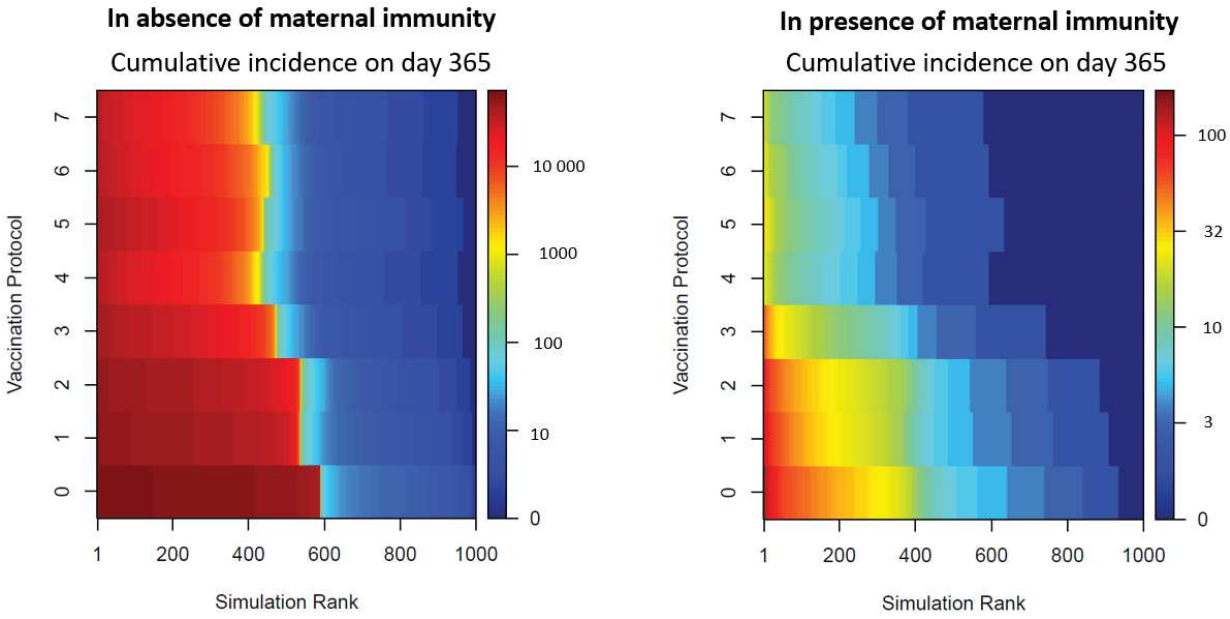


Figure 3: Cumulated incidence from simulated epizootics for one year as a function of the number of outbreaks and the vaccination protocol (logarithmic scale). The simulated epizootics were ranked according to their size (number of outbreaks at the end of the simulation process). The vaccination protocols were tested twice: without breeder and grand-parent vaccination, i.e. absence of maternal immunity (on the left) and with breeders and grand-parents vaccination, i.e. presence of maternal immunity (on the right)

Table 8: Size of simulating epizootics for one year (median and maximum number of outbreaks) according to the different vaccination protocols with or without vaccination of breeders (i.e. in absence or presence of maternal immunity).

Vaccination protocol	Without vaccination of breeders and grand-parents (In absence of maternal immunity)		With vaccination of breeders and grand-parents (In presence of maternal immunity)	
	median	max	median	max
0	54541	73233	6	166
1	27791	60426	4	170
2	20399	57526	4	115
3	52	49769	2	68
4	26	41607	1	23
5	29	47780	1	46
6	30	46319	1	29
7	26	42578	1	22

Simulations without transmission

For vaccination protocols without vaccination in selection farms (i.e. in absence of maternal immunity), 100 % of simulations with protocol 0 started and for the other protocols around 95% of simulations started (Table 9).

For vaccination protocols with vaccination in selection farms (i.e. in presence of maternal immunity), epizootics that started were fewer for protocols including indoor broiler farms (protocols 4 to 7) (around 60% of simulations) than for protocols including only free-range and/or breeder farms (protocol 0 to 2) (around 90% of simulations) (Table 10).

Table 9: Number of epizootic events according to the vaccination protocol without vaccination in selection farms (in absence of maternal immunity) and the size of epizootic (i.e. number of outbreaks at the end of the simulation process, 365 days) (Total number of simulated epizootics of 1000)

Vaccination protocol	Cumulative incidence (number of outbreaks at 365 days)				
	0	1 to 70	71 to 500	501 to 1000	> 1000
0	0	401	9	0	590
1	9	432	21	0	538
2	16	420	24	1	539
3	35	471	20	0	474
4	47	497	23	6	427
5	33	497	30	0	440
6	52	476	16	4	452
7	48	498	25	9	420

Table 10: Number of epizootic events according to the vaccination protocol with vaccination in selection farms (in presence of maternal immunity) and the size of epizootic (i.e. number of outbreaks at the end of the simulation process, 365 days) (Total number of simulated epizootics of 1000)

Vaccination protocol	Cumulative incidence (number of outbreaks at 365 days)				
	0	1 to 70	71 to 500	501 to 1000	> 1000
0	65	892	43	0	0
1	92	885	23	0	0
2	116	872	12	0	0
3	258	742	0	0	0
4	407	593	0	0	0
5	366	634	0	0	0
6	407	593	0	0	0
7	420	580	0	0	0

Simulations generating over 70 outbreaks

Vaccination protocols with vaccination in selection farms (i.e. in presence of maternal immunity) including indoor and free-range broiler farms (Protocols 3 to 7) presented no simulated epizootic with a cumulated incidence higher than 70 outbreaks (Table 10). The proportion of epizootics with a cumulative incidence higher than 70 outbreaks is less than 4% for vaccination protocols in presence of maternal immunity focused on free-range (Protocols 0 to 2). For the vaccination protocols without vaccination in selection farms (i.e. in absence of maternal immunity), this proportion is around 60% for protocols 0 to 2 and 50 % for protocols 3 to 7 (Table 9).

No simulation conducted under a vaccination protocol in presence of maternal immunity provided an epizootic event larger than 500 outbreaks (Table 10). For vaccination protocols in absence of maternal immunity, 59% of simulated epizootic were lager than 1000 outbreaks for protocol 0. The proportion of simulations with more than 1000 outbreaks was above 50% for protocol 1 and 2 and below 50% for the other protocols (3 to 7) (Table 9).

Simulations with extinct epizootics

For protocols without vaccination in selection farms (i.e. in absence of maternal immunity), the proportion of extinct epizootics was around 55% for protocols including indoor and free-

range broiler farms (Protocols 3 to 7) and 41 % for the protocol with no vaccination (Protocol 0) (Table 11). At the opposite, all simulated epizootics were extinct at the end of the simulation period (365 days) for vaccination protocols with vaccination in selection farms (i.e. in presence of maternal immunity) (Table 12). The time before extinction was similar for vaccination protocols in presence of maternal immunity than the same protocols in absence of maternal immunity (Table 11 and Table 12).

Table 11: Number of simulations that reach that are extinct and the time to reach this level (median, max) according to the different vaccination protocols without vaccination in selection farms (in absence of maternal immunity).

Vaccination protocols	Number	Median time	Maximum time
0	410	3	135
1	462	2	158
2	460	2	185
3	525	2	322
4	561	2	300
5	559	2	314
6	540	2	227
7	563	2	331

Table 12: Number of simulations that reach that are extinct and the time to reach this level (median, max) according to the different vaccination protocols with vaccination in selection farms (in presence of maternal immunity).

Vaccination protocols	Number	Median time	Maximum time
0	1000	3	312
1	1000	2	186
2	1000	2	181
3	999*	2	263
4	1000	2	208
5	999*	2	238
6	1000	2	230
7	1000	2	231

* One simulation in protocol 3 stops at day 358 with a cumulative incidence of 24 outbreaks and one simulation in protocol 5 stops at day 346 with a cumulative incidence of 15 outbreaks.

Discussion

The epidemiological model developed in this study allowed to test preventive vaccination protocols against avian influenza and to compare their capacity to stop the spread of avian influenza virus in the French broiler production network. This model was developed on an all-in/all-out poultry production system that, while typically of high income countries, is also present in low and middle income countries. This commercial approach to poultry production represents almost 98% of global poultry meat production and 92% of global egg production (Mottet and Tempio, 2017). Our model can be adapted to any industrial poultry production type such as layer, duck or ostrich as movement of bird batches from one farm to another are included. To date, several epidemiological models have tested vaccination strategies (Backer et al., 2015; Hill et al., 2018; Longworth et al., 2014b; Truscott et al., 2007) but the aim of these works was to compare reactive vaccination programmes with other control strategies such as culling or movement restrictions. Previous studies were conducted to test different preventive vaccination strategies, but they were based on modelling the proportion of immune hosts, and not the disease transmission (El Masry et al., 2014; Peyre et al., 2016). The epidemiological model presented here provides evidence to choose the most effective preventive vaccination strategy adapted to the production network and is risk-based in the sense that the model is parametrised in accordance with a risk assessment study (Chapitre 5).

Compartmental SIR type models have previously been used to study the spread of avian influenza within a poultry production or live birds markets networks, especially to test control strategies (Fournié et al., 2016; Nickbakhsh et al., 2014). Our model included compartments depicting empty farms which correspond to cleaning and disinfection periods, which are mandatory for broiler production farms in France. For simplicity, our model does not consider an “exposed” compartment to represent a latent period (often denoted as E in SEIR compartmental model) (Keeling and Rohani, 2008). We made this assumption as the latent period is considered to be very short (1 day) (Andronico et al., 2019). This simplification allows to minimise the number of compartments and to reduce the time needed for the simulations. Moreover, since we calibrated the transmission rates and the detection delay to scale our epizootics to the 2016-17 epizootic, the impacts of this simplification are expected to be low. Here, the infectious status of a farm was linked with the infectious status of its birds as well

as the contamination status of the farms environment. The role of environmental contamination at a farm can be crucial for between-batch disease transmission within an all-in/all-out farm system where transmission mainly occurs through indirect contacts.

Our model includes nine compartments and all these compartments were used for each of the ten different types of farms present in the French broiler production network (indoor or free-range, broiler or breeder, integrated with or without a hatchery or independent). To run this model 220 different parameters are needed. Because of the large number of parameters, any uncertainty in their values increases the global uncertainty on the results. Parameters charecterising the production cycle are certain, even if a variability of few days could have been considered. The recovery rate was considered to be zero. France, where it is highly likely that an infected farm with infected birds which present clinical signs would be detected before the birds recovered from the disease. When birds are infected with a low pathogenic strain and do not present clinical signs, the short lifespan of broilers (32 to 49 days) reduces the probability of recovery before slaughter. However, a recovered farms compartment was included in our epidemiological model so that it may be readily applied to poultry production networks where lifespans are longer than that of broilers. Our sensitivity analysis showed that the vaccination probability and the transmission rate were the parameters with the highest impact on the final number of infected farms at the end of the simulation period. Vaccination parameters (time to establish immunity, vaccination effectiveness, duration of maternal immunity) were based on values found in the literature as vaccination is currently not used in France, thus no field data were available. Before using these results to prepare a vaccination strategy in France, vaccination parameters should be adapted to the chosen vaccines for this strategy. Transmission rate parameters had been calculated initially from on outbreak data from the 2016-17 highly pathogenic avian influenza H5N8 epizootic in France and adapted to galliform farms (Andronico et al., 2019). This initial estimate was subsequently weighted for each production type according to a previous risk assessment study (Chapitre 5). Detection of infection parameters were also obtained from the literature, from a modelling study targeting production in the Netherlands (Longworth et al., 2014a). With these parameters, the sizes of epizootics were too large and did not reflect the scale of outbreaks usually observed in France. To provide a more realistic result, detection and transmission parameters were calibrated so that the simulated cumulated incidence corresponded to values observed in the 2016-17

H5N8 epizootic (around 76 outbreaks during the first month). This epizootic mainly concerned duck farms as only a limited number of galliforms farms were concerned (86 of 485 outbreaks) (Bronner et al., 2017). But in this case the number of outbreaks was limited due to the implementation of control measures after the detection of the first outbreak. The simulations used for the calibration of the detection and transmission parameters did not involve any control measures except for the depopulation of detected farms. In absence of a better estimate of the number of broiler farms that could have been infected in the absence of control measures during the 2016-17 epizootic, observed cumulative incidence was used for calibration in order to provide an epidemiological model that is adapted to represent the likely scale of avian influenza epizootics in France. However, it appears that even with this adjustment, the size of epizootics under the protocol with no vaccination were still very large and likely unrealistic. To improve the model, the calibration of parameters should be refined in order to reach an epizootic level more adapted to the French broiler production sector. Nevertheless, our conclusions on the relative effectiveness between vaccination strategies are relevant as the objective of this study was to compare the impact of different vaccination strategies on the spread of highly pathogenic avian influenza, regardless of the base level of epidemiological spread.

Our simulations were initiated by setting 10 integrated free-range farms as infected. This choice was made because free-range production is often considered as the production system with the greatest risk of avian influenza introduction through contact with wild birds (Koch and Elbers, 2006; Singh et al., 2018), even if a recent study in France shows that this risk is limited (Huneau-Salaün et al., 2020). Also, initialising the epizootic with fewer outbreaks increased the probability of epizootic extinction. Thus, we avoided lower values in order to not have many extinct epizootics.

We tested all protocols with the addition of vaccination of grandparents and breeders in selection farms (i.e. presence of maternal immunity) or without the vaccination of those groups (i.e. absence of maternal immunity). In presence of maternal immunity, vaccination protocols that focused only on free-range and/or breeder farms (Protocols 0 to 2) were less effective than vaccination protocols that include indoor broiler farms (Protocols 4 to 7). These results are in accordance with a previous work conducted with the EVACS tool (Hautefeuille et al., 2020a). Vaccination protocol that include vaccination of free-range broiler farms and

partial vaccination of indoor broiler farms (Protocol 3) could prevent large epizootics (above 70 outbreaks) but the number of started epizootics was higher than for protocols including more farms (Protocols 4 to 7). This work highlighted the importance of grandparent and breeder farms vaccination, and thus the presence of maternal immunity, in the success of a vaccination protocol. All vaccination protocols including maternal immunity were more effective than similar protocols without maternal immunity. Moreover, no distinction could be made between the vaccination protocols without maternal immunity (Protocol 1 to 7) as none of them could prevent the emergence of large epizootic events (i.e. more than 70 outbreaks). Previous studies highlighted that the vaccination of broilers was not cost-benefit due to the low price of the birds compared to the cost of vaccination (Hautefeuille et al., 2020a; Spackman and Pantin-Jackwood, 2014). The current work shows that the short lifespan of broilers (32 to 49 days) compare to the seroconversion delay after vaccination (21 days) is a major issue to provide effective protection against avian influenza when birds are not protected by maternal immunity. This work demonstrated that if birds are protected only by maternal immunity the number of large epizootics was drastically reduced compared to similar vaccination protocols in absence of maternal immunity. But only the addition of maternal immunity and vaccination allowed to drastically reduce the number of epizootics, to avoid epizootics with more than 70 outbreaks and limit the use of preventive culling. In our model, we considered that the presence of maternal immunity does not reduce the effectiveness of vaccination. Serological studies showed the reduction of immunity level produced by vaccination when chicks were protected by maternal immunity (Abdelwhab et al., 2012). Nonetheless, the impact of maternal immunity on the vaccine effectiveness is very high when breeders and broilers are vaccinated with the same inactivated vaccine, while this impact is very low when breeders are vaccinated with an inactivated vaccine and broilers with a recombinant vaccine (Kilany et al., 2015).

The epidemiological model developed here is an extension of the EVACS tool. Indeed, the previous application of EVACS on the French broiler production network provided only the immunity level for each vaccination protocol (Hautefeuille et al., 2020a), whereas in the present study, this epidemiological model provides an assessment of the impact of vaccination on the spread of the disease, which can help identify on which type of farms to focus vaccination in order to protect the entire network. In the EVACS tool, a cost-benefit analysis

is included. A cost-benefit analysis conducted using the simulated number of infected outbreaks would provide a more precise cost-benefit ratio than an analysis based on the post vaccination immunity level, as currently used in the EVACS tool (Hautefeuille et al., 2020a). In our modelling study, vaccination of all farm types with farm inactivated vaccines or hatchery recombinant vaccines offered similar effectiveness (Protocols 4 to 7). The addition of a cost-benefit analysis would help to identify the most efficient vaccination protocol. The previous application of the EVACS tool on the French broiler production network showed that protocols with recombinant hatchery vaccines were cheaper than similar protocols with inactivated vaccines. A cost-benefit analysis could be conducted with the result of the epidemiological model to assess the efficiency of these vaccination protocols. However, we expected the results would be close to those obtained with the previous application of the cost-benefit module of the EVACS tool. Indeed, the results on vaccination effectiveness were similar with the application of immunity model (previous EVACS tool) and the epidemiological model (new EVACS tool).

Another potential improvement of the model would be to expand it into a spatial epidemiological model. For the current study, the model was not spatialized as initial data on French broiler production sector used to develop the model did not contain geographic information. Nonetheless, this model could be adapted to consider the geographic distribution of farms especially for a smaller scale study such as a study focused on one geographic area or one private company network. The current model can be applied to farm networks which do not apply the all-in/all-out system such as backyard and village systems. The movements of birds from one backyard/village to another could be characterised by using the transmission rates as a proxy for the effects of animal movements. The model was used to investigate the spread of avian influenza but can be readily adapted and used to study other avian disease for which vaccines are available, for example Newcastle disease. Input parameters must be adapted to the disease, the epidemiological context and the vaccine efficacy but no change would need to be done to the structure of the model.

This epidemiological model provides informative data regarding the impact of various vaccination protocols on the spread of avian influenza viruses that can be used by decision makers to develop a vaccination protocol that is adapted to the studied poultry production network. The next steps would be to apply this model to some of the other French poultry

production networks that have been studied previously (Hautefeuille et al., 2020a) and to provide recommendations on vaccination strategies that could help prevent the spread of the disease for all poultry production sectors at the national level.

References

Abdelwhab, E.M., Grund, C., Aly, M.M., Beer, M., Harder, T.C., Hafez, H.M., 2012. Influence of maternal immunity on vaccine efficacy and susceptibility of one day old chicks against Egyptian highly pathogenic avian influenza H5N1. Veterinary Microbiology 155, 13–20. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.08.004

Alexander, D.J., 2007. An overview of the epidemiology of avian influenza. Vaccine, 4th International Veterinary Vaccines and Diagnostics Conference, Oslo, 25-29 June 2006 25, 5637–5644. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.10.051

Andronico, A., Courcoul, A., Bronner, A., Scoizec, A., Lebouquin-Leneveu, S., Guinat, C., Paul, M.C., Durand, B., Cauchemez, S., 2019. Highly pathogenic avian influenza H5N8 in south-west France 2016–2017: A modeling study of control strategies. Epidemics 28, 100340. https://doi.org/10.1016/j.epidem.2019.03.006

Awada, L., Tizzani, P., Noh, S.M., Ducrot, C., Ntsama, F., Caceres, P., Mapitse, N., Chalvet-Monfray, K., 2018. Global dynamics of highly pathogenic avian influenza outbreaks in poultry between 2005 and 2016—Focus on distance and rate of spread. Transboundary and Emerging Diseases 65, 2006–2016. https://doi.org/10.1111/tbed.12986

Backer, J.A., van Roermund, H.J.W., Fischer, E.A.J., van Asseldonk, M.A.P.M., Bergevoet, R.H.M., 2015. Controlling highly pathogenic avian influenza outbreaks: An epidemiological and economic model analysis. Preventive Veterinary Medicine 121, 142–150. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.06.006

Bronner, A., Niqueux, E., Schmitz, A., Bouquin, S.L., Huneau-Salaün, A., Guinat, C., Paul, M., Courcoul, A., Durand, B., 2017. Description de l'épisode d'influenza aviaire hautement pathogène en France en 2016-2017. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation 79, 13–17. https://be.anses.fr/sites/default/files/N-016_2017-08-11_IAHP-FR_final.pdf (accessed 21.11.19)

Brown, I., Mulatti, P., Smietanka, K., Staubach, C., Willeberg, P., Adlhoch, C., Candiani, D., Fabris, C., Zancanaro, G., Morgado, J., Verdonck, F., 2017. Avian influenza overview October 2016–August 2017. EFSA Journal 15, e05018. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5018

Canty, A., Ripley, B., 2020. boot: Bootstrap functions (Originally by Angelo Canty for S). https://CRAN.R-project.org/package=boot (accessed 27.07.20)

Chatziprodromidou, I.P., Arvanitidou, M., Guitian, J., Apostolou, T., Vantarakis, G., Vantarakis, A., 2018. Global avian influenza outbreaks 2010–2016: a systematic review of their distribution, avian species and virus subtype. Systematic Reviews 7, 17. https://doi.org/10.1186/s13643-018-0691-z

Delpont, M., Blondel, V., Robertet, L., Duret, H., Guerin, J.-L., Vaillancourt, J.-P., Paul, M.C., 2018. Biosecurity practices on foie gras duck farms, Southwest France. Preventive Veterinary Medicine 158, 78–88. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.07.012

El Masry, I., Rijks, J., Peyre, M., Taylor, N., Lubroth, J., Jobre, Y., 2014. Modelling influenza A H5N1 vaccination strategy scenarios in the household poultry sector in Egypt. Trop Anim Health Prod 46, 57–63. https://doi.org/10.1007/s11250-013-0446-8

Ellis, T.M., Leung, C.Y.H.C., Chow, M.K.W., Bissett, L.A., Wong, W., Guan, Y., Peiris, J.S.M., 2004. Vaccination of chickens against H5N1 avian influenza in the face of an outbreak interrupts virus transmission. Avian Pathology 33, 405–412. https://doi.org/10.1080/03079450410001724012

Fournié, G., Tripodi, A., Nguyen, T.T.T., Nguyen, V.T., Tran, T.T., Bisson, A., Pfeiffer, D.U., Newman, S.H., 2016. Investigating poultry trade patterns to guide avian influenza surveillance and control: a case study in Vietnam. Scientific Reports 6, 29463. https://doi.org/10.1038/srep29463

Guinat, C., Artois, J., Bronner, A., Guérin, J.L., Gilbert, M., Paul, M.C., 2019a. Duck production systems and highly pathogenic avian influenza H5N8 in France, 2016–2017. Scientific Reports 9. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42607-x

Guinat, C., Comin, A., Kratzer, G., Durand, B., Delesalle, L., Delpont, M., Guérin, J.-L., Paul, M.C., 2020a. Biosecurity risk factors for highly pathogenic avian influenza (H5N8) virus infection in duck farms, France. Transboundary and Emerging Diseases. https://doi.org/10.1111/tbed.13672

Guinat, C., Durand, B., Vergne, T., Corre, T., Rautureau, S., Scoizec, A., Lebouquin-Leneveu, S., Guérin, J.-L., Paul, M.C., 2020b. Role of live-duck movement networks in transmission of avian influenza, France, 2016-2017. Emerging infectious diseases 26, 472–480. https://doi.org/10.3201/eid2603.190412

Guinat, C., Nicolas, G., Vergne, T., Bronner, A., Durand, B., Courcoul, A., Gilbert, M., Guerin, J.-L., Paul, M.C., 2018. Spatio-temporal patterns of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N8 spread, France, 2016 to 2017. Euro Surveill 23, 1700791. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.26.1700791

Guinat, C., Rouchy, N., Camy, F., Guérin, J.L., Paul, M.C., 2019b. Exploring the wind-borne spread of highly pathogenic avian influenza H5N8 during the 2016-2017 epizootic in France. Avian Diseases 63, 235–237. https://doi.org/10.1637/11881-042718-ResNote.1

Hautefeuille, C., Azzouguen, B., Mouchel, S., Dauphin, G., Peyre, M., 2020a. Evaluation of vaccination strategies to control an avian influenza outbreak in French poultry production networks using EVACS tool. Preventive Veterinary Medicine. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105129

Hautefeuille, C., Dauphin, G., Peyre, M., 2020b. Knowledge and remaining gaps on the role of animal and human movements in the poultry production and trade networks in the global spread of avian influenza viruses - A scoping review. PLoS ONE 15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230567

He, W.-T., Wang, L., Zhao, Y., Wang, N., Li, G., Veit, M., Bi, Y., Gao, G.F., Su, S., 2020. Adaption and parallel evolution of human-isolated H5 avian influenza viruses. Journal of Infection 80, 630–638. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.012

Hill, E.M., House, T., Dhingra, M.S., Kalpravidh, W., Morzaria, S., Osmani, M.G., Brum, E., Yamage, M., Kalam, M.A., Prosser, D.J., Takekawa, J.Y., Xiao, X., Gilbert, M., Tildesley, M.J., 2018. The impact of surveillance and control on highly pathogenic avian influenza outbreaks in poultry in Dhaka division, Bangladesh. PLoS Computational Biology 14. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006439

Huneau-Salaün, Adeline, Niqueux, E., Protino, J., Guyot, M., 2020. Situation sanitaire favorable vis-a-vis de l'influenza aviaire des poulets label rouge et biologiques en France en 2018. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation 90, 1–3. https://be.anses.fr/sites/default/files/O-042_2020-11-30_IA-LRbio_Huneau_MaqF.pdf (accessed 27.01.21)

Huneau-Salaün, A., Scoizec, A., Thomas, R., Le Bouquin, S., 2020. Cleaning and disinfection of crates and trucks used for duck transport: field observations during the H5N8 avian influenza outbreaks in France in 2017. Poultry Science. https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.10.015

Iooss, B., Veiga, S.D., Pujol, A.J. and G., Broto, with contributions from B., Boumhaout, K., Delage, T., Amri, R.E., Fruth, J., Gilquin, L., Guillaume, J., Gratiet, L.L., Lemaitre, P., Marrel, A., Meynaoui, A., Nelson, B.L., Monari, F., Oomen, R., Rakovec, O., Ramos, B., Roustant, O., Song, E., Staum, J., Sueur, R., Touati, T., Weber, F., 2020. sensitivity: Global sensitivity analysis of model outputs. https://CRAN.R-project.org/package=sensitivity (accessed 16.06.20)

Keeling, M., Rohani, P., 2008. Modelling infectious diseases in humans and animals, Princeton University Press. ed. USA.

Kilany, W.H., Hassan, M.K., Safwat, M., Mohammed, S., Selim, A., VonDobschuetz, S., Dauphin, G., Lubroth, J., Jobre, Y., 2015. Comparison of the effectiveness of rHVT-H5, inactivated H5 and rHVT-H5 with inactivated H5 prime/boost vaccination regimes in commercial broiler chickens carrying MDAs against HPAI H5N1 clade 2.2.1 virus. Avian Pathology 44, 333–341. https://doi.org/10.1080/03079457.2015.1053840

Koch, G., Elbers, A.R.W., 2006. Outdoor ranging of poultry: a major risk factor for the introduction and development of High-Pathogenicity Avian Influenza. NJAS - Wageningen Journal of Life Sciences 54, 179–194. https://doi.org/10.1016/S1573-5214(06)80021-7

Le Menach, A., Vergu, E., Grais, R.F., Smith, D.L., Flahault, A., 2006. Key strategies for reducing spread of avian influenza among commercial poultry holdings: lessons for transmission to humans. Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences 273, 2467–2475. https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3609

Longworth, N., Mourits, M.C.M., Saatkamp, H.W., 2014a. Economic Analysis of HPAI Control in the Netherlands I: Epidemiological Modelling to Support Economic Analysis. Transboundary and Emerging Diseases 61, 199–216. https://doi.org/10.1111/tbed.12021

Longworth, N., Mourits, M.C.M., Saatkamp, H.W., 2014b. Economic Analysis of HPAI Control in the Netherlands II: Comparison of Control Strategies. Transboundary and Emerging Diseases 61, 217–232. https://doi.org/10.1111/tbed.12034

McLeod, A., 2009. The economics of avian influenza, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 537–560.

Mottet, A., Tempio, G., 2017. Global poultry production: current state and future outlook and challenges. World's Poultry Science Journal 73, 245–256. https://doi.org/10.1017/S0043933917000071

Naguib, M.M., Verhagen, J.H., Mostafa, A., Wille, M., Li, R., Graaf, A., Järhult, J.D., Ellström, P., Zohari, S., Lundkvist, Å., Olsen, B., 2019. Global patterns of avian influenza A (H7): virus evolution and zoonotic threats. FEMS Microbiol Rev 43, 608–621. https://doi.org/10.1093/femsre/fuz019

Napp, S., Majó, N., Sánchez-Gónzalez, R., Vergara-Alert, J., 2018. Emergence and spread of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) in Europe in 2016-2017. Transboundary and Emerging Diseases 65, 1217–1226. https://doi.org/10.1111/tbed.12861

Nickbakhsh, S., Matthews, L., Reid, S.W.J., Kao, R.R., 2014. A metapopulation model for highly pathogenic avian influenza: implications for compartmentalization as a control measure. Epidemiology and Infection 142, 1813–1825. https://doi.org/10.1017/S0950268813002963

Patyk, K.A., Helm, J., Martin, M.K., Forde-Folle, K.N., Olea-Popelka, F.J., Hokanson, J.E., Fingerlin, T., Reeves, A., 2013. An epidemiologic simulation model of the spread and control of highly pathogenic avian influenza (H5N1) among commercial and backyard poultry flocks in South Carolina, United States. Preventive Veterinary Medicine 110, 510–524. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.01.003

Peyre, M., Choisy, M., Sobhy, H., Kilany, W.H., Gély, M., Tripodi, A., Dauphin, G., Saad, M., Roger, F., Lubroth, J., Jobre, Y., 2016. Added value of avian influenza (H5) day-old chick vaccination for disease control in Egypt. Avian Dis. 60, 245–252. https://doi.org/10.1637/11131-050715-ResNote

Pleydell, D.R.J., Soubeyrand, S., Dallot, S., Labonne, G., Chadœuf, J., Jacquot, E., Thébaud, G., 2018. Estimation of the dispersal distances of an aphid-borne virus in a patchy landscape. PLOS Computational Biology 14, e1006085. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006085

Pouillot, R., Delignette-Muller, M.-L., Denis, J.-B., 2017. mc2d: Tools for Two-Dimensional Monte-Carlo Simulations. https://CRAN.R-project.org/package=mc2d (accessed 11.01.21)

Rauw, F., Palya, V., Van Borm, S., Welby, S., Tatar-Kis, T., Gardin, Y., Dorsey, K.M., Aly, M.M., Hassan, M.K., Soliman, M.A., Lambrecht, B., van den Berg, T., 2011. Further evidence of antigenic drift and protective efficacy afforded by a recombinant HVT-H5 vaccine against challenge with two antigenically divergent Egyptian clade 2.2.1 HPAI H5N1 strains. Vaccine 29, 2590–2600. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.01.048

Scoizec, A., Souillard, R., Daniel, P., Thomas, R., Bouquin, S.L., 2017. Évolution de la détection de virus influenza aviaire dans des élevages de volailles infectées par un virus influenza aviaire hautement pathogène de sous-type H5N8. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation 80, 10–16.https://be.anses.fr/sites/default/files/N-014_2017-11-09_IAHP-environnement_elevage_maq-final.pdf (accessed 27.01.21)

Singh, M., Toribio, J.-A., Scott, A.B., Groves, P., Barnes, B., Glass, K., Moloney, B., Black, A., Hernandez-Jover, M., 2018. Assessing the probability of introduction and spread of avian influenza (AI) virus in commercial Australian poultry operations using an expert opinion elicitation. PLoS ONE 13, e0193730. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193730

Souvestre, M., Guinat, C., Niqueux, E., Robertet, L., Croville, G., Paul, M., Schmitz, A., Bronner, A., Eterradossi, N., Guérin, J.-L., 2019. Role of backyard flocks in transmission dynamics of highly pathogenic avian influenza a (H5N8) clade 2.3.4.4, France, 2016-2017. Emerging Infectious Diseases 25, 551–554. https://doi.org/10.3201/eid2503.181040

Spackman, E., Pantin-Jackwood, M.J., 2014. Practical aspects of vaccination of poultry against avian influenza virus. The Veterinary Journal 202, 408–415. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.09.017

Swayne, D.E., 2008. Epidemiology of Avian Influenza in Agricultural and Other Man-Made Systems, in: Avian Influenza. John Wiley & Sons, pp. 59–86.

Truscott, J., Garske, T., Chis-Ster, I., Guitian, J., Pfeiffer, D., Snow, L., Wilesmith, J., Ferguson, N.M., Ghani, A.C., 2007. Control of a highly pathogenic H5N1 avian influenza outbreak in the GB poultry flock. Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences 274, 2287–2295. https://doi.org/10.1098/rspb.2007.0542

van Kerkhove, M.D., Mumford, E., Mounts, A.W., Bresee, J., Ly, S., Bridges, C.B., Otte, J., 2011. Highly Pathogenic Avian Influenza (H5N1): Pathways of Exposure at the Animal-Human Interface, a Systematic Review. PLOS ONE 6, e14582. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014582

Supplementary files (Annexe 4)

S1. Schematic discrete-time representation of the compartmental model for broiler (A), selection pullet (B) and selection layer (C) in the French broiler production networks

S2. Calculation of the baseline transmission rate

S3. Standardized regression coefficient (SRC) value for all the parameters tested by the sensitivity analysis. The 5% of parameters with the most extreme values (i.e. furthest from 0) are named in red.

6.3 Conclusion

Ce travail illustre l'importance de la prise en compte de l'immunité maternelle pour la protection des poulets de chair contre les virus IA. En effet, leur durée de vie de production étant relativement courte (32 à 49 jours) comparée au délai de mise en place de l'immunité (21 jours) limite l'intérêt de vacciner ces oiseaux s'ils ne sont pas protégés par l'immunité maternelle. Par contre, le modèle montre l'intérêt de combiner la vaccination à l'immunité maternelle seule pour éviter d'obtenir des épizooties majeures. Le modèle décrit dans ce travail fournit des éléments qui permettront aux décideurs de définir le protocole de vaccination le plus adapté aux besoins, au contexte et aux risques de diffusion virale du réseau considéré.

Conclusion de la partie II

L'application de l'outil EVACS en France est une première dans un pays européen et sur ses filières avicoles totalement industrialisées. C'était également la première fois que l'outil était appliqué sur des filières autres que poulet de chair et poule pondeuse, à savoir dinde, canard et pintade. Pour pratiquement l'ensemble de ces filières, une nouvelle catégorie d'élevage était décrite : la production de plein-air industrialisée et intégrée, qui n'existe pas dans les pays où cet outil a été précédemment appliqué. Ce travail a permis de repenser le fonctionnement de chaque module de l'outil pour les adapter à ce nouveau cas d'étude. L'analyse du réseau a dû être adaptée à l'intégration horizontale des élevages (autour d'un producteur d'aliment), alors que les filières étudiées jusqu'à présent portaient essentiellement sur des filières avec des élevages intégrés verticalement (avec la sélection génétique). Les stratégies de vaccination testées ont été adaptées à cette organisation de réseau différente. Par ailleurs, la France ne vaccinant pas contre les virus IA, les stratégies vaccinales proposées ne partent pas d'une base vaccinale à améliorer mais comparent l'efficacité de stratégies utilisant différentes modalités de vaccination (en couvoir ou en élevage) et sur les élevages avec le plus grand risque d'introduction virale, d'après la littérature (élevages plein-air). Les hypothèses d'initiation du modèle d'immunité ont dû être simplifiées par rapport à celles émises dans d'autres pays. En effet, étant donné qu'il n'y a pas de vaccination actuellement en France de nombreuses hypothèses ont dû être posées pour mener cette étude : l'utilisation d'un vaccin efficace, une efficacité vaccinale comparable entre les différents types de vaccins utilisés (en couvoir ou en élevage) et une très bonne application de la vaccination. Si la vaccination doit être mise en place en France, ces hypothèses devront être revues en fonction des vaccins effectivement disponibles. De même, les coûts de la vaccination étant pour l'instant hypothétiques, les rapports coûts-bénéfices devront être recalculés en fonction de coûts réels de la vaccination à mettre en place. Cette application et les nouveautés qui en découlent participent à l'amélioration de l'outil existant en ajoutant de nouvelles possibilités à chacun des modules permettant de répondre à ces nouveaux besoins et donc contribuent à la standardisation de l'outil.

Le module d'évaluation des risques permet de prendre en compte les risques de diffusion des virus au sein de la filière. Cette étude est originale car elle repose sur une analyse de réseau

de production prenant en compte différents types d'élevage pour les élevages de production d'un même secteur avicole. Par exemple, dans le cas du réseau de production de poulets de chair en France, nous avons distingué six types d'élevages en fonction du niveau d'intégration et du mode de production (plein air ou en claustration). Ce type d'approche n'a jamais été utilisé dans des analyses de risques de diffusion des virus IA entre les élevages. Les résultats de cette étude peuvent être utilisés par les gestionnaires de la santé animale pour construire une stratégie de contrôle faisant appel à la vaccination. L'application de ce modèle en France a permis de mettre en évidence les liens existant entre les différents types d'élevages étudiés et si certains confirment les données de la littérature (par exemple, la transmission la plus importante a lieu entre les élevages de poulets de chair en claustration intégrés au sein de la même organisation de production) tandis que d'autres sont plus étonnants (par exemple, le risque de transmission le plus faible entre élevages en plein-air).

Dans le cadre de l'outil EVACS, les résultats de l'évaluation du risque sont utilisés dans le modèle épidémiologique. De la même façon que l'évaluation du risque, le modèle épidémiologique repose sur la description de réseau proposée par le module analyse de réseau de l'outil EVACS. Cette base rend le modèle original car il offre un compromis entre un modèle très simplifié ne s'intéressant qu'à un type d'élevage ou regroupant tous les types d'élevages dans un même type d'élevage « standardisé » et une description détaillée de chaque élevage et de leurs connections au sein du réseau qui permet difficilement de mener une étude à l'échelle nationale. Ce modèle épidémiologique apporte un vrai plus à l'outil EVACS par rapport au modèle stochastique de l'immunité car il permet de montrer l'impact de la vaccination sur la circulation virale au sein du réseau étudié. Par ailleurs, l'utilisation des résultats de ce modèle dans l'analyse coûts-bénéfices permettra d'estimer plus précisément les coûts de la vaccination le cas échéant. Dans le cas de l'application de l'outil en France, les résultats de comparaison d'efficacité des stratégies de vaccination ont confirmé ceux observés avec le modèle stochastique de l'immunité.

Le travail effectué dans le cadre de cette thèse a permis d'obtenir un outil adapté à de nouvelles structures de réseaux et testant les stratégies vaccinales en fonction de leur capacité à arrêter la diffusion virale tout en se basant sur les risques de transmission entre élevages spécifiques au réseau étudié. Le nouvel outil EVACS ne fournit donc plus uniquement le niveau

d'immunité pour chaque stratégie vaccinale mais le niveau d'incidence et de prévalence simulés en s'appuyant sur les risques de diffusion virale au sein du réseau (Figure 1).

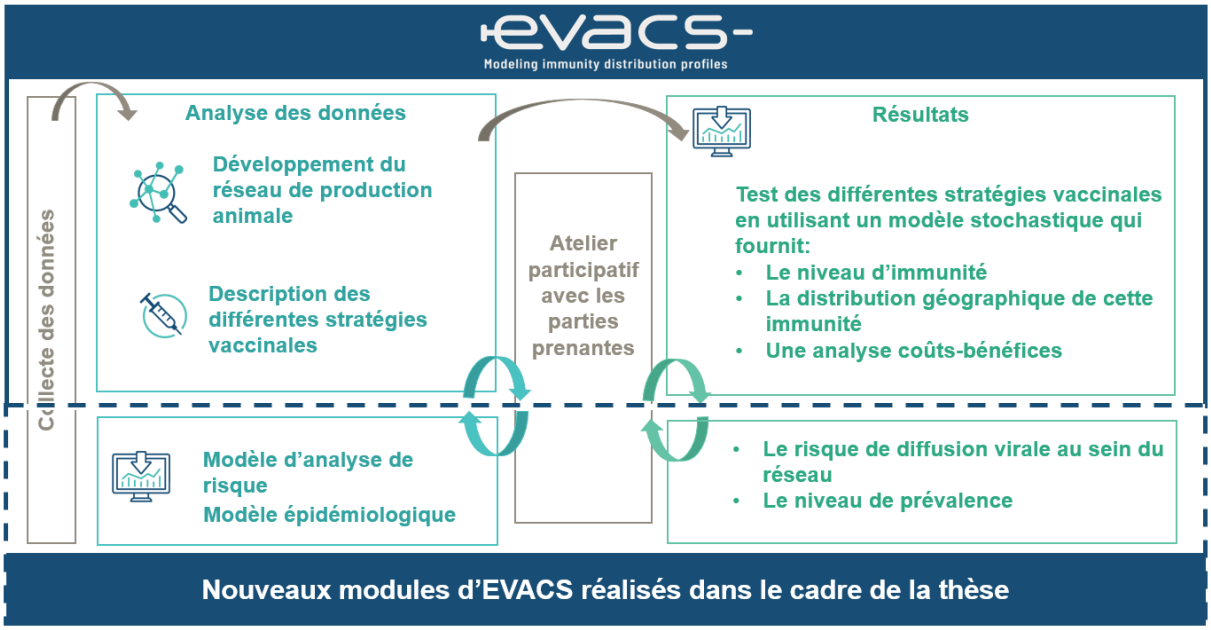


Figure 1 : Représentation schématique du fonctionnement de l'outil EVACS à la fin de cette thèse.

Partie III – Discussion générale et perspectives

Chapitre 7. Discussion générale

Après une première partie sur les liens entre l'épidémiologie des virus de l'IA et les filières de production avicoles et une seconde partie sur l'évaluation des stratégies vaccinales visant à lutter contre les virus IA dans ces filières et leur capacité à limiter la diffusion virales selon les différents niveaux de risque des filière - par le biais de l'outils EVACS, cette troisième et dernière partie discute l'apport de cette démarche d'évaluation pour la compréhension de la circulation des virus de l'IA du local au global ainsi que sur leur gestion et les perspectives de mise en œuvre de l'outil EVACS a plus grande échelle.

7.1 EVACS : un outil innovant d'évaluation de stratégies de contrôle

7.1.1 Apport du travail de thèse sur l'outil

Le travail conduit au cours de cette thèse a permis d'améliorer l'outil EVACS sous deux aspects. Le premier a été d'appliquer les modules existants d'EVACS (analyse de réseau et modèle d'immunité) dans un contexte épidémiologique et de production avicole différents de ceux sur lesquels l'outil avait déjà été appliqué. En effet, la France est un pays où la maladie est enzootique et dont le système de production avicole est quasiment exclusivement industrialisé tandis que les pays précédemment étudiés étaient pour la plupart endémiques et avec une production avicole villageoise importante. Cette application participe à l'adaptation et la généralisation de l'outil, afin qu'il puisse être facilement applicable à tous types de contexte et tous types de maladies avicoles. Le second a été de développer deux nouveaux modules complémentaires : un module d'évaluation des risques qui fournit les paramètres du deuxième module, basé sur un modèle épidémiologique de circulation virale. Individuellement, ces modules fournissent le risque de transmission de la maladie au sein du réseau pour le premier, et le niveau de prévalence ou d'incidence de la maladie en fonction des différentes stratégies vaccinales testées pour le second. De plus, la combinaison de ces modules permet d'établir et d'évaluer des stratégies vaccinales en se basant sur le risque de diffusion virale au sein du réseau de production étudié et ainsi de prendre en compte les contextes épidémiologiques spécifiques des pays d'application de l'outil. Le modèle épidémiologique apporte également une facilité de prise en compte de la temporalité et de l'immunité maternelle, paramètres qui étaient difficilement estimables par le modèle

d'immunité précédemment développé. Ces deux modules ont pu être développés grâce au travail d'actualisation des connaissances sur l'IA et sur les filières de production avicole conduit en amont, avec notamment une revue de littérature sur le rôle des mouvements au sein des filières de production de volaille dans la diffusion des virus de l'IA. L'application de ces modules dans de nouvelles zones d'étude nécessitera la mise en œuvre d'une analyse de risque sur les réseaux de production des filières étudiées ou le paramétrage du modèle avec ces données si elles existent déjà.

7.1.2 Un outil original et complet exploitable par les gestionnaires de la santé animale

L'outil EVACS propose une méthode complète basée sur la structure du réseau de production avicole et sur les risques de diffusion présents au sein de ce réseau pour proposer une comparaison de stratégies vaccinales adaptées au réseau et basées sur les risques. Il s'agit par ailleurs d'un outil générique qui peut être appliqué à tout type de contexte épidémiologique et adapté à d'autres filières animales et d'autres types de maladies. Si les méthodes employées dans cet outil sont régulièrement utilisées pour l'évaluation de stratégies de contrôle des maladies animales, il n'existe pas à notre connaissance d'outil similaire proposant une démarche aussi complète et intégrée pour les filières avicoles, ni dans les autres filières animales. Grâce à cet outil, les gestionnaires en santé animale disposent de données sur l'efficacité attendue en termes de niveau d'immunité et d'impact des stratégies vaccinales sur la circulation virale mais également sur les coûts et les bénéfices de chaque stratégie testée. L'outil permet ainsi aux décideurs de choisir d'appliquer (ou non) une stratégie de vaccination adaptée à leurs besoins, adaptée au(x) réseau(x) de filière à protéger et également aux risques spécifiques à ces réseaux.

L'organisation de l'outil en modules complémentaires mais relativement autonomes permet une application de l'outil personnalisée en fonction des besoins et des ressources des décideurs. Si les décideurs souhaitent une étude rapide qui ne nécessite pas la prise en compte de la temporalité de l'infection, alors l'application seule des modules d'analyse de réseau et de modèle d'immunité, avec éventuellement le module d'analyse coûts-bénéfices, serait suffisante. Si les décideurs souhaitent des stratégies vaccinales basées sur les risques de diffusion et/ou d'étudier l'impact des stratégies de vaccination sur la diffusion virale au sein

du réseau selon différents scénarios épidémiologiques et donc niveaux de risque, alors une fois l'analyse de réseau réalisée, seuls les modules d'évaluation du risque et de modélisation épidémiologique peuvent être appliqués.

L'application de l'outil EVACS nécessite à chaque étape du processus l'implication des acteurs des réseaux étudiés afin de collecter les données nécessaires et de définir conjointement les stratégies vaccinales les plus adaptées à leurs besoins. Idéalement, deux ateliers participatifs sont organisés au cours du processus : un premier permettant de valider les descriptions des réseaux de production et les stratégies vaccinales à comparer et un second pour présenter et discuter les résultats des sorties de l'outil EVACS. Cet atelier doit regrouper les acteurs du réseau, les gestionnaires de la santé animale et les personnes ayant travaillé sur l'outil. Malheureusement, diverses contraintes pratiques conduisent souvent à l'organisation d'une seule réunion présentant des résultats préliminaires de l'outil EVACS qui sont ensuite discutés en réunion en même temps que l'analyse réseau et la définition des stratégies de vaccination. Le travail finalisé après cette réunion fait l'objet d'un rapport transmis à l'ensemble des parties prenantes. Ce travail avec les acteurs des réseaux et l'implication des gestionnaires de la santé animale permet d'assurer des résultats adaptés au besoin et utilisés pour la définition d'une stratégie vaccinale nationale. Ces processus participatifs de co-construction permettent également de renforcer l'appropriation des recommandations issues de cette évaluation par les acteurs de terrain – et peuvent ainsi faciliter leur mise en œuvre. L'apport des approches participatives pour la co-construction des stratégies de surveillance a été démontrée préalablement (Calba et al., 2015), ce travail de thèse permet également de mettre en avant leur importance et intérêt pour définir les stratégies de contrôle en santé.

7.2 Apport de cet outil pour une gestion nationale de la grippe aviaire

7.2.1 Apport sur la connaissance des réseaux de production avicoles nationaux

La première analyse qui sert de base à l'ensemble des modules de l'outil EVACS est la description du réseau de production avicole. Cette description permet de regrouper les élevages de même type en fonction du niveau d'intégration, du mode de production (espèces élevées, production en bâtiment ou en plein-air, sélection ou production, etc.) ou bien encore

de leur taille (nombre d'oiseaux). Les critères sélectionnés sont dépendants de la structure du réseau et du pays. Par exemple, lorsque l'outil a été appliqué au Bangladesh, les élevages ont été regroupés en fonction de leur niveau d'industrialisation, leur niveau d'intégration et la taille des élevages (Peyre, 2015). Cette classification n'était pas pertinente pour les élevages français pour lesquels les critères pris en compte étaient le niveau d'intégration et le mode de production (en claustration ou en plein-air) la taille des élevages n'étant pas un critère de sélection. Cette description est propre à chaque réseau étudié et est validée par les acteurs travaillant et participant à ce réseau. Ce mode de description en réseau simplifié est généralement peu utilisé dans les études des réseaux de production avicoles en lien avec la circulation des virus IA. En effet, si cette description des filières de production (de la sélection génétique au consommateurs de produits issus de volaille) a été conduite dans beaucoup de pays du Sud notamment par la FAO, dans le cadre de la lutte contre l'IA, ces études avaient surtout pour objectif de quantifier la production avicole et de déterminer les étapes de la filière de production les plus à risque pour les populations humaines (personnes en contact direct avec les oiseaux) (Okello et al., 2010; Sharma et al., 2008; Sudarman et al., 2010; Win and Consultancy Team, 2012). Les étapes de production des oiseaux et les différents types d'élevages existants sont souvent peu détaillés. A l'inverse, la plupart des études de diffusion des virus IA reposant sur une analyse de réseau sont plus précises (Fournié et al., 2013; Nickbakhsh et al., 2014). En effet, dans ces études, chaque nœud du réseau correspond à un élevage ou équivalent (par exemple, un marché de volailles vivantes). La difficulté de ce type d'analyse est de connaitre l'ensemble des flux entre tous les élevages. C'est pourquoi ces études reposent souvent sur une partie des flux, par exemple les mouvements d'oiseaux vivants (Guinat et al., 2020b; Moore et al., 2014) ou sur un très petit nombre d'élevages (Lee et al., 2014). Ces données détaillées ne sont pas toujours disponibles. La description du réseau proposée par l'outil EVACS nécessite seulement des données agrégées permettant de donner une bonne vision du réseau et de son fonctionnement sans demander un degré de précision difficile à atteindre par manque de données disponibles ou manque de temps pour l'étude. Une originalité de l'analyse réseau proposée par EVACS est l'étude des liens entre les élevages et les couvoirs, notamment les flux d'œufs à couver et de poussins d'un jour. L'étude réseau basée sur ces flux s'explique par l'impact de ces flux dans les stratégies de vaccinales, les poussins vaccinés en couvoir étant distribués dans différents élevages et souvent différents secteurs (par ex. intégrés ou indépendants).

Cette analyse de réseau simplifiée et reposant sur les flux associés aux couvoirs est intéressante pour les acteurs ainsi que les gestionnaires de la santé animale de cette cartographie du réseau elle leur permet d'avoir une vision d'ensemble et de mieux comprendre les liens existants entre les élevages et les couvoirs. Elle peut être utilisée à des fins économiques (optimisation de la filière) ou à des fins sanitaires sur l'ensemble des maladies touchant les élevages de volailles (pour l'établissement de mesure de contrôle).

Par contre, les flux de poussins d'un jour ne sont pas les plus pertinents pour étudier la diffusion virale au sein d'un réseau car ils représentent un risque faible de transmission virale (Chapitre 6). C'est pourquoi l'analyse des risques de transmission de ce travail de thèse prend en compte l'ensemble des voies de transmission possibles et non pas seulement les flux déjà connus.

7.2.2 Apport sur les risques de diffusion virale au sein de ces réseaux de production

L'étude d'évaluation des risques proposée dans ce travail de thèse permet d'identifier les voies de transmission présentes au sein d'un réseau de production avicole et d'adapter les stratégies de contrôle en fonction de ces risques. L'originalité de l'évaluation du risque proposée par l'outil EVACS est la prise en compte du réseau dans sa globalité et ainsi les liens entre les différents type d'élevages au sein d'un même réseau de production, sur la base de l'analyse de réseau et de faire, contrairement aux autres études d'évaluation du risque de diffusion des virus IA qui se focalisent souvent sur un type d'élevage (Leibler et al., 2010; Scott et al., 2018). L'application de cette évaluation du risque sur un réseau de production permet d'identifier les voies principales de transmission virale spécifiques à ces réseaux ainsi que d'identifier les élevages nœuds, qui sont les plus liés entre eux. Cette évaluation permet d'adapter les stratégies de contrôle en lien avec les risques de terrain réels auxquels sont confrontés ces réseaux.

L'évaluation du risque en France conduite dans le cadre de ce travail a permis de confirmer certains résultats déjà observés dans la littérature notamment en ce qui concerne la filière poulet de chair, avec par exemple, les voies de transmission les plus à risque associées à la gestion du lisier ou du fumier et à l'équarrissage (Dorea et al., 2010; Singh et al., 2018; Ssematimba et al., 2013) ; un risque de transmission plus élevé entre les élevages appartenant

à la même organisation de producteurs (Dent et al., 2011; Dorea et al., 2010; Leibler et al., 2010). Cependant, cette étude a également permis de démontrer que le risque de transmission entre les élevages de reproducteurs et les élevages de production en claustration n'était pas négligeable contrairement à ce qui pouvait être attendu compte tenu du mode d'élevage très différents de ces différentes productions.

7.2.3 Apport sur la compréhension des modalités de diffusion des virus influenza aviaires entre les élevages

Le modèle épidémiologique utilisé dans ce travail s'appuie une structure de modèle classiquement utilisé pour modéliser les diffusions virales au sein d'une population humaine ou animale (modèle SIR). Plusieurs études utilisent ce type de modèle pour évaluer différentes stratégies de lutte contre la diffusion des virus IA (Dorigatti et al., 2010; Nickbakhsh et al., 2014; Salvador et al., 2020). Cependant, ces modèles comparent souvent des stratégies de contrôle en urgence d'une épizootie. Le modèle épidémiologique proposé par EVACS propose de comparer des stratégies de contrôle préventives ou prophylaxiques basées sur la vaccination. Ce type d'approche est particulièrement intéressant pour les pays endémiques qui cherchent à ralentir la circulation virale en vue, si possible, de son éradication. Ces stratégies peuvent se révéler également utiles pour les pays annuellement confrontés à des épizooties et qui souhaitent introduire la vaccination afin de limiter l'impact économique des autres mesures de contrôle (abattage des oiseaux infectés et parfois indemnes, limitation des déplacements autour des élevages infectés). Par ailleurs, les résultats de l'application de ce modèle peuvent être exploités dans le cadre d'une stratégie de lutte en urgence. Par exemple, ce travail démontre qu'en France, la vaccination des élevages de poulet de chair en plein air seule ne permettra pas de lutter efficacement contre la diffusion des virus IA entre les élevages, même dans le cadre d'une stratégie vaccinale en urgence. L'immunité maternelle peut être prise en compte uniquement dans une stratégie vaccinale préventive et non dans une stratégie vaccinale en urgence, car le temps de latence entre la vaccination des parents et la production des premiers poussins immunisés est d'environ 42 semaines (Kilany et al., 2015). L'application du modèle épidémiologique en France a confirmé les résultats du modèle immunologique tout en mettant en lumière l'importance de l'immunité maternelle dans le cadre de la lutte contre l'IA chez les poulets de chair (Abdelwhab et al., 2012; Kilany et al., 2015). Par ailleurs, le modèle épidémiologique permet de tester l'impact des stratégies

vaccinales sur la diffusion virale en fonction des différents scénarios d'introduction initiale, ce que ne permet pas le modèle d'immunité.

7.3 Apport de l'application de l'outil à la filière France

L'application de l'outil EVACS au cas d'étude France a permis de proposer une évaluation de différentes stratégies vaccinales préventives dans le cadre de la lutte contre l'IA. La France est un pays qui exporte des volumes importants de produits issus de volailles. En 2019, la production de volaille de chair était de 1 756 000 tonnes équivalents carcasses (téc) et les exportations de 467 000 téc (ITAVI, 2020). La mise en place d'une stratégie vaccinale préventive en France condamnerait ces exportations, du fait de la restriction imposée par les pays importateurs. Ces restrictions sont non justifiées selon l'OIE qui considère qu'un pays pouvant prouver que les oiseaux dédiés à l'exportation sont sains grâce à un système de surveillance efficace doit pouvoir exporter ces oiseaux (OIE, 2018). La mise en place de ce type de stratégies en France n'est dans l'état actuel des choses pas envisageable. Cependant, comme précisé ci-dessus certains résultats issus de cette étude peuvent tout à fait être applicables sur des stratégies de vaccination en urgence (par ex. le rôle limité des productions en plein-air dans la diffusion virale). Cependant, les résultats obtenus dans le cadre de cette étude peuvent être exploités dans le cadre de la lutte contre des virus IA aux sous-types non réglementés (H3 ou H9) ou contre d'autres maladies infectieuses dont les modalités de diffusion sont similaires à celles de l'IA. De plus, cette étude a permis une première description des cinq principales filières de production avicoles en France.

7.4 Limites de l'outil

7.4.1 Un seul type de stratégie testée : le contrôle par la vaccination

L'outil EVACS tel que développé actuellement permet uniquement de comparer des stratégies de contrôle basées sur la vaccination. Grâce au modèle épidémiologique développé dans le cadre de cette thèse, il est envisageable de tester d'autres mesures de gestion des maladies, par exemple des mesures reposant sur une surveillance renforcée de la maladie associée à un contrôle, employant la restriction des mouvements et/ou l'abattage, basé sur le niveau de risque. Par ailleurs, il serait intéressant pour des pays où la maladie est épizootique, comme en France, que l'outil permette d'évaluer des stratégies vaccinales en urgence. L'outil actuel

pourrait tester des stratégies de vaccination mise en place en urgence, associé à l'abattage des élevages infectés et/ou la restriction des mouvements à partir des élevages infectés. Cependant, le modèle épidémiologique n'étant pas encore spatialisé, il ne permet pas de tester des stratégies ciblées géographiquement, par exemple vaccination ou abattage préventif dans un rayon donné autour d'un élevage infecté. Or ce sont ces stratégies qui sont le plus souvent mise en place dans le cadre d'une gestion de crise en urgence et souvent à une échelle locale. Cependant, l'élaboration de stratégies vaccinales préventives peuvent s'avérée intéressante même pour les pays où la maladie est épizootique. En effet, l'évolution de la situation épidémiologique mondiale vis-à-vis des virus IA étant incertaine avec une augmentation de la fréquence et de l'intensité des épizooties observées, il pourrait être envisagé que certains pays fréquemment touchés décident de mettre en place des stratégies vaccinales préventives afin de limiter les conséquences économiques liées à la répétition de ces vagues.

7.4.2 Une étude ciblée sur un seul réseau de production

Jusqu'à présent, l'outil EVACS n'avait été utilisé que sur des réseaux de production indépendants les uns des autres. L'étude du niveau d'immunité en France (Chapitre 5) propose une première façon de prendre en compte l'ensemble des réseaux d'un pays en étudiant des stratégies vaccinales portant sur les principaux réseaux existants et leurs liens avec tous les autres réseaux. L'outil permettrait d'aller plus loin en utilisant l'évaluation du risque pour déterminer les risques de transmission entre les différents réseaux avicoles au sein d'un même pays ou entre pays différents. Suite à cette évaluation du risque, l'application du modèle épidémiologique sur plusieurs filières est tout à fait envisageable.

7.4.3 Le risque lié à la faune sauvage non pris en compte

L'outil EVACS se concentre sur la protection des élevages de volailles et n'a pas pour vocation à étudier la circulation virale au sein d'une population sauvage. Cependant, si le rôle des oiseaux sauvages dans la transmission virale entre les élevages d'un même réseau semble très limité, leur rôle dans l'introduction initiale dans un réseau d'élevage est démontré (Fusaro et al., 2019; Guinat et al., 2019; Kilpatrick et al., 2006). Bien que cela n'ait pas encore été appliqué, le module d'évaluation des risques de l'outil EVACS doit permettre de déterminer le risque d'introduction du virus par de la faune sauvage dans le réseau de production avicole.

Ce risque doit prendre en compte les couloirs de migration, la saisonnalité et la présence de foyers en amont des couloirs de migration (Fourment et al., 2017; Kolk, 2019; Verhagen et al., 2015). Pour que cette évaluation soit la plus réaliste possible, des experts de l'avifaune migratrice doivent être sollicités.

7.4.4 Difficultés de mise en œuvre de l'outil

Actuellement, l'outil EVACS est un outil informatique sans interface. L'utilisateur de l'outil doit donc maitriser le programme informatique et être capable d'intervenir sur le code de l'outil, développé sous R. Cette absence d'interface représente une limite importante pour l'application de cet outil qui a fini sa phase de développement, tant en terme de facilité que de temps. Les concepts de base de l'outil, ainsi que les données entrées nécessaires et les sorties sont facilement compréhensibles et exploitables par toute personne ayant des connaissances en épidémiologie et en santé animale. La création d'une interface de type R-Shiny représenterait un point d'amélioration essentiel de l'outil et permettrait une application plus large et plus efficiente.

Le module d'évaluation du risque est adapté au résultat de l'analyse réseau afin de pouvoir déterminer les risques de transmission au sein de ce réseau et fournir les paramètres nécessaires au modèle épidémiologique. L'intérêt de cette évaluation est de pouvoir estimer le risque de transmission d'un élevage à un autre en fonction de leurs caractéristiques (type de production, niveau d'intégration). L'inconvénient de cette approche est le grand nombre de données à collecter, nombre d'autant plus grand que la description du réseau initiale est complexe. Pour le moment, le module d'évaluation du risque se veut exhaustif et prend en compte l'ensemble des types d'élevages mais est très long à mettre en place et nécessite la sollicitation d'un grand nombre d'experts. Pour résoudre ce problème, des simplifications peuvent être faites sur le nombre de voies d'introduction à explorer ou en effectuant des hypothèses pour regrouper les probabilités similaires sur un type de voie de transmission ou un type d'élevage. Le modèle d'évaluation du risque proposé dans cette thèse est une version préliminaire et une réflexion autour d'une version plus synthétique est nécessaire pour faciliter son application. Cependant, la base actuelle permet d'être exhaustive et porte sur le réseau de production dans son ensemble. Elle peut être adaptée en fonction de besoins des utilisateurs. Une possibilité serait de proposer aux utilisateurs de l'outil en fonction de leurs

ressources (temps, nombre d'experts, etc.) et de leur besoin d'étude, le choix entre une évaluation du risque complète ou synthétique, avec les limites en termes de recommandations que cela implique.

L'avantage du modèle épidémiologique est de reposer sur l'analyse réseau et de proposer des sorties adaptées au réseau étudié. Cependant, tout comme le modèle d'évaluation des risques, cet avantage est également une limite. En effet, une telle structure de modèle nécessite un très grand nombre de paramètres d'entrée fournis par la littérature et par le module d'évaluation des risques. Ce paramétrage initial peut être très chronophage. Par ailleurs, le modèle reposant sur un processus itératif, il nécessite beaucoup de temps pour tourner et doit être lancé sur un ordinateur à haute performance ou sur des clusters de calcul.

7.4.5 Analyses spatiales

Le modèle d'immunité propose entre autre une distribution spatiale de l'immunité. Cette distribution est réalisée grâce à la connaissance de la densité des différents types d'élevages en fonction des régions géographiques du pays étudié. Ce modèle n'utilise pas les coordonnées géographiques précises de ces élevages qui sont bien souvent non disponibles. Cette simplification permet d'obtenir une estimation du niveau d'hétérogénéité de la distribution géographique de l'immunité vaccinale, complémentaire à l'évaluation du niveau d'immunité par type de production – la cohérence de ces deux résultats permet de sélectionner la stratégie vaccinale la plus adaptée.

Le modèle épidémiologique ne propose pas pour le moment de distribution spatialisée de la prévalence de l'infection et de son contrôle. Une façon simple de procéder serait d'utiliser le même principe que pour le modèle d'immunité afin d'obtenir une distribution de la prévalence de l'infection en fonction de la densité des différents types d'élevages en fonction des différentes régions d'un territoire. Une autre solution, plus complexe, consisterait à transformer le modèle existant en modèle spatialisé ((Andronico et al., 2019; Dorigatti et al., 2010; Salvador et al., 2020). L'intérêt de ce type de modèle est de fournir une idée précise de l'impact des différentes stratégies de vaccination sur un territoire. L'inconvénient majeur est de pouvoir disposer des données spatiales nécessaires, à savoir les coordonnées géographiques des élevages étudiés. Par ailleurs, le nouveau modèle produit serait plus complexe et nécessiterait plus de temps pour tourner et produire les résultats.

7.5 Références

Abdelwhab, E.M., Grund, C., Aly, M.M., Beer, M., Harder, T.C., Hafez, H.M., 2012. Influence of maternal immunity on vaccine efficacy and susceptibility of one day old chicks against Egyptian highly pathogenic avian influenza H5N1. Veterinary Microbiology 155, 13–20. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.08.004

Andronico, A., Courcoul, A., Bronner, A., Scoizec, A., Lebouquin-Leneveu, S., Guinat, C., Paul, M.C., Durand, B., Cauchemez, S., 2019. Highly pathogenic avian influenza H5N8 in south-west France 2016–2017: A modeling study of control strategies. Epidemics 28, 100340. https://doi.org/10.1016/j.epidem.2019.03.006

Calba, C., Antoine-Moussiaux, N., Charrier, F., Hendrikx, P., Saegerman, C., Peyre, M., Goutard, F.L., 2015. Applying participatory approaches in the evaluation of surveillance systems: A pilot study on African swine fever surveillance in Corsica. Preventive Veterinary Medicine 122, 389–398. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.10.001

Dent, J.E., Kiss, I.Z., Kao, R.R., Arnold, M., 2011. The potential spread of highly pathogenic avian influenza virus via dynamic contacts between poultry premises in Great Britain. BMC Veterinary Research 7, 59. https://doi.org/10.1186/1746-6148-7-59

Dorea, F.C., Vieira, A.R., Hofacre, C., Waldrip, D., Cole, D.J., 2010. Stochastic Model of the Potential Spread of Highly Pathogenic Avian Influenza from an Infected Commercial Broiler Operation in Georgia. Avian Diseases 54, 713–719. https://doi.org/10.1637/8706-031609-ResNote.1

Dorigatti, I., Mulatti, P., Rosà, R., Pugliese, A., Busani, L., 2010. Modelling the spatial spread of H7N1 avian influenza virus among poultry farms in Italy. Epidemics 2, 29–35. https://doi.org/10.1016/j.epidem.2010.01.002

Fourment, M., Darling, A.E., Holmes, E.C., 2017. The impact of migratory flyways on the spread of avian influenza virus in North America. BMC Evolutionary Biology 17. https://doi.org/10.1186/s12862-017-0965-4

Fournié, G., Guitian, J., Desvaux, S., Cuong, V.C., Dung, D.H., Pfeiffer, D.U., Mangtani, P., Ghani, A.C., 2013. Interventions for avian influenza A (H5N1) risk management in live bird market networks. PNAS 110, 9177–9182. https://doi.org/10.1073/pnas.1220815110

Fusaro, A., Zecchin, B., Vrancken, B., Abolnik, C., Ademun, R., Alassane, A., Arafa, A., Awuni, J.A., Couacy-Hymann, E., Coulibaly, M.' B., Gaidet, N., Go-Maro, E., Joannis, T., Jumbo, S.D., Minoungou, G., Meseko, C., Souley, M.M., Ndumu, D.B., Shittu, I., Twabela, A., Wade, A., Wiersma, L., Akpeli, Y.P., Zamperin, G., Milani, A., Lemey, P., Monne, I., 2019. Disentangling the role of Africa in the global spread of H5 highly pathogenic avian influenza. Nature Communications 10, 5310. https://doi.org/10.1038/s41467-019-13287-y

Guinat, C., Artois, J., Bronner, A., Guerin, J.L., Gilbert, M., Paul, M.C., 2019. Duck production systems and highly pathogenic avian influenza H5N8 in France,. Sci Rep 9, 6177. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42607-x

Guinat, C., Durand, B., Vergne, T., Corre, T., Rautureau, S., Scoizec, A., Lebouquin-Leneveu, S., Guérin, J.-L., Paul, M.C., 2020b. Role of Live-Duck Movement Networks in Transmission of Avian Influenza, France, 2016-2017. Emerging infectious diseases 26, 472–480. https://doi.org/10.3201/eid2603.190412

ITAVI, 2020. Les volailles de chair. https://www.itavi.asso.fr/content/les-volailles-de-chair (consulté le 29/01/21).

Kilany, W.H., Hassan, M.K., Safwat, M., Mohammed, S., Selim, A., VonDobschuetz, S., Dauphin, G., Lubroth, J., Jobre, Y., 2015. Comparison of the effectiveness of rHVT-H5, inactivated H5 and rHVT-H5 with inactivated H5 prime/boost vaccination regimes in commercial broiler chickens carrying MDAs against HPAI H5N1 clade 2.2.1 virus. Avian Pathology 44, 333–341. https://doi.org/10.1080/03079457.2015.1053840

Kilpatrick, A.M., Chmura, A.A., Gibbons, D.W., Fleischer, R.C., Marra, P.P., Daszak, P., 2006. Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. PNAS 103, 19368–19373. https://doi.org/10.1073/pnas.0609227103

Kolk, J.H. van der, 2019. Role for migratory domestic poultry and/or wild birds in the global spread of avian influenza? Veterinary Quarterly 39, 161–167. https://doi.org/10.1080/01652176.2019.1697013

Le Menach, A., Vergu, E., Grais, R.F., Smith, D.L., Flahault, A., 2006. Key strategies for reducing spread of avian influenza among commercial poultry holdings: lessons for transmission to humans. Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences 273, 2467–2475. https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3609

Lee, H., Suh, K., Jung, N., Lee, I., Seo, I., Moon, O., Lee, J., 2014. Prediction of the spread of highly pathogenic avian influenza using a multifactor network: Part 2 – Comprehensive network analysis with direct/indirect infection route. Biosystems Engineering 118, 115–127. https://doi.org/10.1016/j.biosystemseng.2013.11.009

Leibler, J.H., Carone, M., Silbergeld, E.K., 2010. Contribution of Company Affiliation and Social Contacts to Risk Estimates of Between-Farm Transmission of Avian Influenza. PLOS ONE 5, e9888. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009888

Moore, C., Cumming, G.S., Slingsby, J., Grewar, J., 2014. Tracking Socioeconomic Vulnerability Using Network Analysis: Insights from an Avian Influenza Outbreak in an Ostrich Production Network. PLOS ONE 9, e86973. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086973

Nickbakhsh, S., Matthews, L., Reid, S.W.J., Kao, R.R., 2014. A metapopulation model for highly pathogenic avian influenza: implications for compartmentalization as a control measure. Epidemiology and Infection 142, 1813–1825. https://doi.org/10.1017/S0950268813002963

OIE, 2018. Infection with avian influenza viruses, Chapter 10.4, in: Terrestrial Animal Health Code 2018. OIE, Paris. http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahc/current/chapitre_avian_influenza_viruses.pdf (consulté le 27/01/21)

Okello, J.J., Gitonga, Z., Mutune, J., Okello, R.M., Afande, M., Rich, K.M., 2010. Value chain analysis of the Kenyan poultry industry: The case of Kiambu, Kilifi, Vihiga, and Nakuru Districts (Working Paper). IFPRI, ILRI and RVC. https://cgspace.cgiar.org/handle/10568/5416 (consulté le 17/10/18)

Olff, M., Koeter, M.W.J., Haaften, E.H.V., Kersten, P.H., Gersons, B.P.R., 2005. Impact of a foot and mouth disease crisis on post-traumatic stress symptoms in farmers. The British Journal of Psychiatry 186, 165–166. https://doi.org/10.1192/bjp.186.2.165

Peyre, M., 2015. Cost-effectiveness of avian influenza vaccination strategies in Bangladesh: added value of day old chick vaccination. Cirad.

Salvador, R., Tanquilut, N., Macmac, R., Lampang, K.N., Chaisowwong, W., Pfeiffer, D., Punyapornwithaya, V., 2020. Evaluation of strategies using simulation model to control a potential outbreak of highly pathogenic avian influenza among poultry farms in Central Luzon, Philippines. PLOS ONE 15, e0238815. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238815

Scott, A.B., Toribio, J.A.L.M.L., Singh, M., Groves, P., Barnes, B., Glass, K., Moloney, B., Black, A., Hernandez-Jover, M., 2018. Low- and high-pathogenic avian influenza H5 and H7 spread risk assessment within and between Australian commercial chicken farms. Frontiers in Veterinary Science. https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00063

Sharma, N.K., Karki, N.P.S., Gurung, B.S., Nepali, N., Karki, S., Rana, S., Yadav, S., Chaudhary, R.K., Gautam, K., Poudel, S.K., Joshi, P., 2008. The Nepal Poultry Value Chain and Avian Influenza. https://doi.org/10.13140/RG.2.1.4916.3365

Singh, M., Toribio, J.A., Scott, A.B., Groves, P., Barnes, B., Glass, K., Moloney, B., Black, A., Hernandez-Jover, M., 2018. Assessing the probability of introduction and spread of avian influenza (AI) virus in commercial Australian poultry operations using an expert opinion elicitation. PLoS ONE 13(3): e0193730. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193730

Ssematimba, A., Hagenaars, T.J., de Wit, J.J., Ruiterkamp, F., Fabri, T.H., Stegeman, J.A., de Jong, M.C.M., 2013. Avian influenza transmission risks: Analysis of biosecurity measures and contact structure in Dutch poultry farming. Preventive Veterinary Medicine 109, 106–115. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.09.001

Sudarman, A., Rich, K.M., Randolph, T.F., Unger, F., 2010. Poultry value chains and HPAI in Indonesia: The case of Bogor. IFPRI, ILRI and RVC, Washington, United States of America. 2010 Oct. Report No.: 27. https://cgspace.cgiar.org/handle/10568/5443 (consulté le 27/10/18)

Verhagen, J.H., van der Jeugd, H.P., Nolet, B.A., Slaterus, R., Kharitonov, S.P., de Vries, P.P., Vuong, O., Majoor, F., Kuiken, T., Fouchier, R.A., 2015. Wild bird surveillance around outbreaks of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) virus in the Netherlands, 2014, within the context of global flyways. Eurosurveillance 20, 21–32. https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.12.21069

Win, T.M., Consultancy Team, 2012. Value Chain Analysis of Poultry Products in Pathein and Myaung Mya Townships., Livestock initiative for transformation (LIFT) project. http://www.fao.org/3/a-at213e.pdf (consulté le 27/10/18)

Chapitre 8. Perspectives

8.1 Perspectives d'amélioration de l'outil

8.1.1 Evaluation des stratégies de contrôle en urgence et/ou spatialisées

Comme discuté précédemment, l'outil EVACS permet pour le moment de comparer des stratégies de vaccination préventive ou prophylaxique. Dans le cadre du contrôle d'une épizootie, les mesures complémentaires de surveillance et de contrôle sont souvent localisée géographiquement, généralement dans un rayon autour de l'élevage infecté (zone tampon). En plus de la vaccination, ces mesures peuvent être : la surveillance renforcée, la limitation des mouvements, l'abattage des oiseaux infectés et parfois l'abattage préventif d'oiseaux indemnes présents dans des élevages proches ou en contact avec un élevage infecté. Les recommandations de l'Union Européenne pour la gestion d'une épizootie de maladie réglementée proposent une approche spatialisée : une limitation des mouvements associée à un suivi et un contrôle des transports dans un rayon de 3 km autour de l'élevage infecté et une surveillance renforcée des élevages dans un rayon de 10 km (Eur-lex, 2006). Pour tester ce type de stratégie il est indispensable de disposer d'un modèle épidémiologique spatialisé. Les données de localisation peuvent être très précises comme les coordonnées géographiques des élevages (Andronico et al., 2019; Backer et al., 2015; Longworth et al., 2014a; Nickbakhsh et al., 2014; Patyk et al., 2013; Salvador et al., 2020) ou sur des données moins détaillées comme la municipalité ou le code postal (Le Menach et al., 2006; Sharkey et al., 2008; Truscott et al., 2007). L'analyse spatiale dans le cadre de ce modèle permet d'estimer le taux de transmission, notamment la diffusion environnementale et aéroportée, en fonction de la distance entre les élevages. Une fois le modèle défini spatialement, les stratégies de contrôle peuvent être testées. Les études testant des stratégies vaccinales d'urgence considèrent des stratégies spatialement définies dans un rayon autour de l'élevage infecté compris entre 3 et 10 km en fonction des études (Backer et al., 2015; Longworth et al., 2014b; Truscott et al., 2007). Quelques études prennent en compte différents types de production (Backer et al., 2015; Longworth et al., 2014b; Patyk et al., 2013) et une seule étude considère les liens entre les élevages avec un modèle de métapopulation (Nickbakhsh et al., 2014).

Le modèle épidémiologique de l'outil EVACS pourrait donc permettre ce type d'analyses spatiales dans la mesure où chaque élevage de la zone d'étude décrit par l'analyse réseau d'EVACS peut être positionné dans l'espace. Ce modèle pourrait ainsi prendre en compte la transmission de proximité dans les zones de fortes densités d'élevages et tester ainsi des stratégies vaccinales en urgence spécifiquement sur ces zones. Cependant, un tel modèle nécessite d'avoir accès aux localisations des élevages, ce qui peut être difficile à obtenir à l'échelle d'un pays. Par ailleurs, cet ajout de précision complexifiera d'autant plus le modèle qu'il faudra optimiser et utiliser sur un ordinateur particulièrement performant pour obtenir des résultats dans un délai raisonnable.

8.1.2 Prise en compte des conséquences d'une introduction virale et des bénéfices de la vaccination

La prise en compte des conséquences de l'introduction virale dans un élevage du réseau, à l'échelle de l'élevage et à l'échelle du réseau dans son ensemble permettrait de conduire une analyse des risques complète, et non seulement une évaluation des risques.

Les conséquences économiques peuvent en partie être prises en compte à l'aide du module d'analyse coût-bénéfice de l'outil EVACS. Cette analyse coût-bénéfice peut être facilement adaptée aux résultats du modèle épidémiologique. Cette analyse assez simple permet de comparer facilement les stratégies vaccinales entre elles. D'autres études proposent des analyses économiques plus précises (Egbendewe-Mondzozo et al., 2013; Longworth et al., 2014b) mais qui ajoutent une complexité qui n'est pas forcément nécessaire pour que l'outil remplisse son objectif de comparaison de l'efficience des différentes stratégies de contrôle.

Les conséquences d'une introduction virale ne se limitent pas aux pertes de production (Peyre et al., 2015). Les impacts indirects sur les autres filières (par ex. distribution) et sur l'arrêt des exportations en lien avec la vaccination. Il serait également important de prendre en compte l'impact social, économique et psychologique sur les acteurs impactés et notamment les éleveurs confrontés aux épidémies (Olff et al., 2005). D'ailleurs, lorsqu'il s'agit d'un sous-type potentiellement zoonotique, les conséquences en termes de santé publique doivent également être prises en compte.

8.1.3 Utilisation de l'outil pour la réalisation d'enquêtes de prévalence de maladie sur le terrain

La description du réseau de production proposé par l'outil EVACS pourrait permettre de cibler les zones d'étude d'enquêtes sérologiques. En effet, si l'objectif de l'enquête sérologique est de déterminer la prévalence de la maladie dans l'ensemble de la filière, l'analyse réseau de l'outil EVACS indique les différents types d'élevages à prélever afin d'avoir une vision d'ensemble – tout en prenant en compte l'hétérogénéité spatiale si elle existe. A l'inverse, si l'objectif est de mesurer la prévalence de la maladie uniquement dans les élevages ayant les liens les plus importants avec le reste des élevages du réseau, l'analyse indique quel type d'élevages cibler. Par ailleurs, si l'objectif de l'enquête sérologique est de vérifier la circulation virale avec une taille d'échantillonnage limité, l'évaluation du risque peut permettre de cibler les prélèvements sur les élevages les plus à risque d'infection. Ces enquêtes sérologiques ou virologiques peuvent se faire en amont de la mise en place d'un protocole vaccinal, pour identifier les types d'élevages les plus concernés par l'infection. Ces études permettraient d'adapter les stratégies vaccinales et de paramétrer le modèle épidémiologique en fonction. Elles peuvent également se faire après l'application de l'outil EVACS et la mise en place de la vaccination, pour tester l'efficacité de la vaccination et comparer les résultats du terrain avec les résultats hypothétiques du modèle épidémiologique.

8.1.4 Combinaison de l'outil avec des études phylogénétiques

L'amélioration et la réduction du coût des séquençages génétiques permettent d'étudier les génomes de plusieurs souches différentes et d'étudier leurs caractéristiques communes afin d'établir l'arbre phylogénétique établissant les liens génétiques entre elles (Lee et al., 2016; Li et al., 2020; Venkatesh et al., 2020; Youk et al., 2019). Ces études permettent de faire une estimation dans le temps et dans l'espace de l'émergence des nouvelles souches. Elles permettent également d'identifier quelles souches sont à l'origine d'une nouvelle souche. Ces études permettent de mieux comprendre la diffusion des virus IA au sein d'un pays et à travers le monde. La combinaison de ce type d'étude avec l'analyse réseau de l'outil EVACS permettrait d'identifier si un type d'élevage est une source privilégiée d'introduction virale dans le réseau ou si les virus retrouvés dans un type d'élevage sont issus de souche présente dans d'autres types d'élevages afin d'avoir des éléments supplémentaires pour déterminer les

modalités de transmission virale entre les différents types d'élevages. Ces données sont essentielles pour définir notamment les rôles respectifs des élevages villageois (extensifs) et industriels (intensifs) dans la circulation, l'amplification et l'émergence de nouveaux sous-types. Ces études restent encore très limitées alors que les élevages villageois restent encore pointés du doigts dans certains pays lorsqu'une épidémie d'IA se diffuse. Ce type d'étude serait particulièrement intéressant dans l'application de l'outil EVACS à l'échelle internationale.

8.2 Perspectives de nouvelles applications

8.2.1 Applications à d'autres pays

8.2.1.1 Application en Afrique

Lors de cette dernière année de thèse, l'outil EVACS été appliqué sur les filières poulet de chair et poule pondeuse en Côte d'Ivoire. Malheureusement, le contexte sanitaire a empêché de collecter l'ensemble des données nécessaires pour certains modules, notamment la distribution géographique de l'immunité, et le travail a pour l'instant été mené sur des données incomplètes. Il sera nécessaire de finaliser les collectes de données afin de pouvoir tester différentes stratégies vaccinales dans ce pays. L'étude des filières de poulet de chair et de poule pondeuse en Côte d'Ivoire est la première application d'EVACS en Afrique de l'Ouest, importante zone de production aviaire. En effet, l'application de l'outil EVACS sur le continent africain n'avait pour le moment porté que sur l'Egypte (Peyre et al., 2016) et la Tunisie, deux pays méditerranéens. Cette application dans un pays avec un contexte de production avicole et épidémiologique vis-à-vis de l'IA à nouveau différent des contextes précédemment étudiés participera à rendre l'outil le plus générique possible. Pour améliorer les capacités de contrôle des virus IA sur le continent africain à l'aide de la vaccination, il serait intéressant d'appliquer l'outil dans les pays ayant la plus forte production avicole : au Nigeria notamment, plus gros pays producteurs de volaille en Afrique de l'Ouest, mais également en Tanzanie et Afrique du Sud, les pays les plus gros producteurs en Afrique Australe ; ainsi que dans les pays du Maghreb avec une application de l'outil au Maroc et en l'Algérie. L'étude de l'ensemble de ces pays pourraient être le début d'une étude des filières avicoles à l'international à l'échelle du continent Africain.

8.2.1.2 Application des modules développés au cours de cette thèse aux filières précédemment étudiées

Les pays dans lesquels l'outil a déjà été appliqué (Egypte, Vietnam, Bangladesh, Indonésie) et les filières avicoles cartographiées sont pour la plupart des pays dans lesquels la vaccination contre l'IA H5 est autorisée. L'application des nouveaux modules d'EVACS développés dans le cadre de cette thèse (évaluation des risques et modèle épidémiologique) permettrait d'évaluer l'impact de la vaccination actuellement mise en place sur la circulation virale et de la comparer avec de nouvelles stratégies vaccinales basées sur les risques.

8.2.2 Application à d'autres maladies avicoles contre lesquelles un vaccin existe

Pour l'instant, l'outil EVACS a été appliqué uniquement dans le cadre de la lutte contre l'IAHP de sous-type H5. Cependant, d'autres maladies aviaires touchent les élevages avec des conséquences économiques très importantes pour ces derniers.

Tout d'abord, il y a la possibilité d'appliquer l'outil sur d'autres sous-types de virus IA par exemple H9, pour lesquels la vaccination est beaucoup moins contraignante pour les pays car n'empêchant pas les exportations. L'adaptation des paramètres d'entrée d'EVACS serait dans ce cas relativement simple. Tout d'abord, elle nécessiterait une éventuelle adaptation des stratégies de vaccination pour correspondre au mieux au besoin du pays vis-à-vis de ce sous-type. Ensuite, les paramètres d'efficacité du vaccin en termes de séroconversion et de durée de séroprotection devront être adaptés. Par ailleurs, si le taux de reproduction (R0) de la souche concernée est différent de celui pour les virus H5, le seuil d'efficacité de la séroconversion (fixé à 60% de la population totale pour H5) devrait être recalculé. Les résultats de l'évaluation du risque conduite de façon générique sur le risque de transmission des virus IA hautement pathogène pourront tout à fait être utilisés tels quels. Le modèle épidémiologique pourrait être appliqué facilement car les différentes voies de transmission possibles étudiées dans le cas de H5 sont transposables aux autres sous-types d'IA. Le taux de transmission devrait être cependant adapté si des données issues du terrain ou de la littérature montrent qu'il est différent pour le sous-type étudié par rapport au sous-type H5.

La plupart des pays pour lesquels l'outil a été appliqué sont également confrontés à une autre maladie des oiseaux, très proche des virus IA en termes de modalités de transmission et de signes cliniques : la maladie de Newcastle. La maladie de Newcastle est une maladie virale réglementée du fait de la forte similarité des signes cliniques observés chez les oiseaux atteints de cette maladie et de ceux atteints d'IA. Seul un diagnostic de laboratoire permet de différencier ces deux infections (Chapitre 1). Cette proximité des signes cliniques entre les deux maladies renforce l'intérêt pour un pays d'avoir de bonnes mesures de lutte contre la maladie de Newcastle afin de pouvoir détecter précocement les premiers foyers d'une éventuelle épizootie d'IA. La maladie de Newcastle n'est pas une maladie zoonotique, c'est pourquoi un programme de vaccination menée contre cette maladie dans un pays n'aurait pas d'impact sur les exportations. La vaccination est d'ailleurs en place dans la majorité des pays mais son efficacité reste limitée – souvent due à des problèmes de mise en œuvre. L'utilisation de la vaccination au couvoir et la définition e stratégies adaptées pourraient permettre d'améliorer l'efficacité de la vaccination dans le cadre de la lutte contre la maladie de Newcastle. Dans ce contexte, le modèle d'immunité de l'outil EVACS pourrait être utiliser facilement avec: une adaptation des stratégies de vaccination, la modification des paramètres d'efficacité vaccinale et l'adaptation du seuil d'efficacité. Par ailleurs, les modalités de transmission entre les élevages de la maladie de Newcastle sont très proches de ceux de l'IA (Alexander, 2009) les résultats de l'évaluation du risque conduite sur le risque d'introduction des virus IA pourrait donc être utilisé dans le cadre de la lutte contre la maladie de Newcastle. Par contre, au niveau du modèle épidémiologique, les paramètres de transmission, les durées d'infection et la proportion de persistance virale dans l'environnement devraient être adaptés pour la maladie de Newcastle.

Utiliser l'outil pour d'autres maladies serait également possible comme par exemple la bronchite infectieuse. Si le modèle d'immunité de nécessite que de légères adaptations, l'évaluation de risque devra être adapté aux voies de transmission possible de cette maladie et une nouvelle élicitation d'experts devrait être menée autour des probabilités d'introduction et de sortie du virus d'un élevage. Le modèle épidémiologique devrait également être adapté aux caractéristiques de transmission de cette maladie. Si la structure du modèle en compartiment et en temps discret pourrait être en grande partie conservée, l'ensemble des paramètres d'entrée seraient à reprendre.

8.2.3 Application à l'échelle d'un réseau d'une entreprise de production de volaille

La lutte vaccinale contre les virus IA de sous-type H5 ayant des conséquences sur les exportations de produits issus de volaille à l'échelle national, le choix de la mise en place de ce type de lutte est une décision politique à l'échelle nationale. L'outil n'ayant été pour l'instant appliqué qu'à la lutte contre les sous-types H5, les réseaux de production sont décrits à l'échelle nationale.

Pour des maladies aviaires de moindre enjeu politique, certains organismes de production regroupant des centaines d'élevages pourraient faire l'objet d'une stratégie de contrôle spécifique à la maladie ciblée et à leur réseau de production. La connaissance des élevages et des liens entre ces élevages présents au sein d'un même organisme pourra être plus précise que ce qui a pu être fait jusqu'à présent à l'échelle nationale. Cette connaissance pourrait permettre d'utiliser un modèle épidémiologique spatialisé et donc de proposer les stratégies vaccinales les plus adaptées à ce réseau privé. Cependant, pour que cette analyse soit pertinente, le risque d'introduction à partir d'un autre réseau de production national, notamment des réseaux de production élevant la ou les mêmes espèces, devra être pris en compte.

8.2.4 Application à d'autres filières que les filières de production industrielles

Les élevages produisant des volailles de façon industrielle fonctionnent en bande unique avec l'entrée de poussins d'un jour issu du couvoir et la sortie d'oiseaux pour l'abattoir, avec une période de vide sanitaire entre chaque lot. Cette organisation conduit à l'absence de mouvements d'oiseaux entre les élevages et explique la structure des filières avec des élevages fortement liés aux couvoirs et aux abattoirs. Cette structure est moins flagrante lorsqu'il s'agit de filière englobant des élevages semi-industriels ou familiaux et villageois. En effet, des mouvements d'oiseaux peuvent avoir lieu entre ces différents types d'élevages. Par ailleurs, certains oiseaux peuvent naître sur place et/ou être abattus sur place.

Dans certains pays, la commercialisation des oiseaux se fait essentiellement par le biais de marchés de volailles vivantes. De nombreuses études montrent l'impact des mouvements d'oiseaux entre ces marchés dans la circulation des virus IA (Fournié et al., 2011; Martin et al.,

2011; Roche et al., 2014; Soares Magalhães et al., 2012; Zhou et al., 2015) mais le rôle des mouvements indirects (personne, matériel) dans cette diffusion est assez peu étudié (Fournié et al., 2013).

Certaines de ces études utilisent des analyses de réseaux pour étudier le rôle des marchés de volailles vivantes dans la diffusion virale (Fournié et al., 2013; Martin et al., 2011; Soares Magalhães et al., 2012). L'analyse de réseau d'EVACS pourrait donc être facilement adaptée pour être appliquée à ces réseaux. Le modèle d'évaluation des risques devra être adapté pour prendre en compte les caractéristiques des marchés de volailles et les nouvelles voies de transmission potentielles. Une fois ce travail accomplit, le modèle épidémiologique pourra être également être appliqué.

8.2.5 Application sur d'autres filières de production animales : Application dans le cadre de la lutte contre d'autres maladies (PPR, PPA).

Pour aller encore plus loin dans l'application de l'outil EVACS, il est envisageable de l'appliquer sur d'autres réseaux de production animales, par exemple des réseaux de production de bovins, de porcins ou de petits ruminants. La structure des réseaux devra être adaptée car ce sont des réseaux où les structures de type « couvoir » n'existent pas. Par contre, des « nœuds centraux » existent au sein de ces réseaux et assurent le lien plusieurs autres « nœuds élevages » (Jahel et al., 2020; Valerio et al., 2020). Cette adaptation de l'outil sur des filières complètement différentes permettra d'augmenter la standardisation de l'outil.

Dans les filières de production de petits ruminants en Afrique, l'outil pourrait être appliqué dans le cadre de la lutte contre la peste de petits ruminants. Cette maladie a un impact économique important pour les éleveurs alors que plusieurs de vaccins efficaces sont disponibles (Ahaduzzaman, 2020; Jones et al., 2016; Kamel and El-Sayed, 2019). Même si la structure de la filière de production de petits ruminants en Afrique est très différente de celle de la production de volaille, si une analyse de réseau représentative de la filière et pertinente pour l'élaboration de stratégies vaccinales peut être proposée, les différents modules de l'outil pourront être facilement appliqués.

L'application de l'outil sur la filière de production porcine permettrait d'évaluer des stratégies vaccinales pour lutter contre les maladies de cette espèce. La peste porcine africaine est actuellement un fléau pour les élevages porcins en Afrique, Europe et Asie (Blome et al., 2020).

Si aucun n'est encore disponible, les travaux de recherche sur une solution vaccinale sont prometteurs (Wu et al., 2020). Dès qu'un vaccin sera disponible, l'application de l'outil EVACS permettrait aux gestionnaires de la santé animale dans les pays touchés de proposer une stratégie vaccinale la plus adaptée à leur réseau de production porcine.

8.3 Perspectives d'application de l'outil pour une gestion internationale des virus influenza aviaires

8.3.1 Appui à la compréhension des filières de production internationale

Dans le cadre d'une étude internationale, l'analyse de réseau proposée par EVACS permettrait d'étudier les différentes filières existantes dans les pays d'intérêt ainsi que les liens entre ces filières en termes de mouvements d'œufs à couver, poussins d'un jour et d'oiseaux vivants. Cette analyse pourrait également être appliquée sur des organismes privés internationaux regroupant des élevages présents dans des pays différents et ainsi prendre en compte les risques de diffusion virale au sein de ces structures, entre les filiales des différents pays par exemples.

8.3.2 Appui à l'évaluation du risque de diffusion entre filières et entre pays

Le modèle d'évaluation des risques développé dans le cadre de cette thèse propose pour le moment uniquement une analyse intra-filière, appliqué sur la filière poulet de chair en France. La structure de cette évaluation du risque est facilement transposable sur les autres filières avicoles, comme par exemple la filière poule pondeuse. Pour aller plus loin et une fois que l'évaluation des risques intra-filière sera finalisée sur plusieurs filières, il sera possible d'utiliser le modèle pour évaluer le risque de transmission entre les filières. Pour mener cette étude, il faudrait estimer la probabilité qu'un mouvement (personne, camion, etc.) soit originaire d'un type d'élevage issu d'une autre filière. Par exemple, si l'évaluation porte sur le risque de transmission d'un virus IA issu d'un élevage de canard intégré dans une organisation de production avec couvoir dans un élevage de poulet de chair indépendant par le biais d'un mouvement de personne, il faudrait connaitre le niveau moyen de biosécurité estimé de l'élevage de canard et la probabilité que la personne passant dans un élevage indépendant de poulet de chair soit précédemment passée dans un élevage de canards intégré. La difficulté de cette approche est la multiplication des probabilités à estimer avec le nombre de type

d'élevages (et donc de filières) inclus dans l'étude. Une simplification possible pour limiter le nombre de combinaisons serait de regrouper l'ensemble des types d'élevages d'une même filière pour l'évaluation du risque inter-filière. Dans notre exemple précédent, cela reviendrait à évaluer la probabilité qu'une personne passant dans un élevage de poulet de chair soit passée précédemment dans un élevage de canards.

L'évaluation du risque de transmission inter-filière à l'international, par exemple entre la filière de poulet de chair en France et la filière poulet de chair en Belgique, pourrait être estimée de la même façon. Il faudra cependant être vigilant aux différentes réglementations en place entre les deux pays et prendre en compte un dépistage ou un nettoyage et désinfection des camions de transport qui peut être différent lorsque ces mouvements traversent une frontière. Dans le cas de l'évaluation du risque de transmission à l'international, le risque de transmission par l'avifaune sauvage doit être pris en compte, ce qui n'est pas proposé par l'outil pour le moment. En effet, plusieurs études comparant le rôle de mouvements d'oiseaux sauvages et du commerce d'oiseaux vivants dans la diffusion virale ont montré que le rôle des oiseaux sauvages est important dans la diffusion sur de longue distance (Fusaro et al., 2019; Kilpatrick et al., 2006).

L'évaluation du risque appliquée sur plusieurs pays permettrait d'avoir une idée plus précise du rôle des mouvements intra et inter-filières, mouvement d'oiseaux mais également mouvement de personne et de matériel, dans la diffusion à l'international des virus IA. Le rôle des mouvements humains dans la diffusion des maladies infectieuses pandémiques est plutôt bien connu, a été étudié pour certains virus IA H7N9 (Butler, 2013) et a été mis encore en avant avec la pandémie actuelle liée à la Covid 19 (Bielecki et al., 2021). Cependant, le rôle des mouvements humains dans la diffusion des virus IA (en tant que vecteurs mécaniques) n'a jamais été étudié à l'international, tout comme les mouvements des autres vecteurs potentiels (camion, matériel d'élevage, etc.) (Chapitre 3). Ces mouvements sont les seuls mouvements existants dans la plupart des réseaux de production de volaille industrialisée dans lesquels il n'y a pas de mouvement d'oiseaux vivants entre les élevages. Par ailleurs, de nombreuses études ont montrées que ces mouvements étaient à risque d'introduction des virus IA dans un élevage (Duvauchelle et al., 2013; Guinat et al., 2020a; McQuiston et al., 2005; Nishiguchi et al., 2007). Bien que ces mouvements de vecteurs mécaniques aient certainement une importance moindre que les mouvements d'oiseaux domestiques ou

d'oiseaux sauvages migrateurs dans la diffusion mondiale des virus IA, il n'en reste pas moins qu'aucune étude n'a pour l'instant traité le sujet. Si ces mouvements existent à l'échelle internationale, notamment entre pays limitrophes il n'est pas invraisemblable de penser que ces mouvements puissent participer à la diffusion virale entre pays.

8.3.3 Appui à la compréhension des mécanismes de diffusion virale entre pays

Les résultats de l'évaluation du risque appliquée à l'internationale permettront d'adapter et de paramétrer le modèle épidémiologique et ainsi mieux comprendre les possibilités de transmission virale entre les pays par le biais des réseaux de production. Ce type d'étude permettrait également d'évaluer le rôle de la vaccination pour limiter la diffusion des maladies entre les pays où de tels échanges existent. Dans le cadre d'une étude portant sur des virus de sous-type H5, l'impact de la vaccination sur la diffusion internationale risque d'être limitée du fait de l'interdiction d'exportation imposée aux pays vaccinant. Cependant, si l'étude d'évaluation des risques montre qu'il existe des voies de transmission virales autres que les mouvements d'oiseaux vivants ou des sous-produits animaux (par exemple, personne ou matériel), il sera possible d'étudier l'impact de la vaccination sur la transmission virale par ces voies.

De nombreuses études phylogéniques conduites à l'échelle internationale permettent d'estimer l'évolution spatio-temporel de certains virus (Li et al., 2020, 2014; Naguib et al., 2019). Le couplage de cette étude de modélisation de la diffusion virale à l'international avec les résultats d'études phylogéniques permettrait d'identifier les voies de transmission permettrait d'évaluer l'importance relative des mouvements commerciaux ou des mouvements de l'avifaune sauvage dans la transmission virale à l'échelle régionale et internationale (Fusaro et al., 2019).

8.4 Références

Ahaduzzaman, M., 2020. Peste des petits ruminants (PPR) in Africa and Asia: A systematic review and meta-analysis of the prevalence in sheep and goats between 1969 and 2018. Veterinary Medicine and Science 6, 813–833. https://doi.org/10.1002/vms3.300

Alexander, D.J., 2009. Ecology and Epidemiology of Newcastle Disease, in: Capua, I., Alexander, D.J. (Eds.), Avian Influenza and Newcastle Disease: A Field and Laboratory Manual. Springer Milan, Milano, pp. 19–26. https://doi.org/10.1007/978-88-470-0826-7_2

Andronico, A., Courcoul, A., Bronner, A., Scoizec, A., Lebouquin-Leneveu, S., Guinat, C., Paul, M.C., Durand, B., Cauchemez, S., 2019. Highly pathogenic avian influenza H5N8 in south-west France

2016–2017: A modeling study of control strategies. Epidemics 28, 100340. https://doi.org/10.1016/j.epidem.2019.03.006

Backer, J.A., van Roermund, H.J.W., Fischer, E.A.J., van Asseldonk, M.A.P.M., Bergevoet, R.H.M., 2015. Controlling highly pathogenic avian influenza outbreaks: An epidemiological and economic model analysis. Preventive Veterinary Medicine 121, 142–150. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.06.006

Bielecki, M., Patel, D., Hinkelbein, J., Komorowski, M., Kester, J., Ebrahim, S., Rodriguez-Morales, A.J., Memish, Z.A., Schlagenhauf, P., 2021. Air travel and COVID-19 prevention in the pandemic and peri-pandemic period: A narrative review. Travel Medicine and Infectious Disease 39, 101915. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101915

Blome, S., Franzke, K., Beer, M., 2020. African swine fever – A review of current knowledge. Virus Research 287, 198099. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198099

Butler, D., 2013. Mapping the H7N9 avian flu outbreaks. Nature News. https://doi.org/10.1038/nature.2013.12863

Duvauchelle, A., Huneau-Salaün, A., Balaine, L., Rose, N., Michel, V., 2013. Risk factors for the introduction of avian influenza virus in breeder duck flocks during the first 24 weeks of laying. Avian Pathology 42, 447–456. https://doi.org/10.1080/03079457.2013.823145

Egbendewe-Mondzozo, A., Elbakidze, L., Mccarl, B.A., Ward, M.P., Carey, J.B., 2013. Partial equilibrium analysis of vaccination as an avian influenza control tool in the U.S. poultry sector. Agricultural Economics (United Kingdom) 44, 111–123. https://doi.org/10.1111/j.1574-0862.2012.00634.x

Eur-lex, 2006. Council Directive 2005/94/ECof 20 December 2005on Community measures for the control of avian influenza and repealing Directive 92/40/EEC, Official Journal of the European Union. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32005L0094 (consulté le 27/01/21)

Fournié, G., Guitian, F.J., Mangtani, P., Ghani, A.C., 2011. Impact of the implementation of rest days in live bird markets on the dynamics of H5N1 highly pathogenic avian influenza. Journal of The Royal Society Interface 8, 1079–1089. https://doi.org/10.1098/rsif.2010.0510

Fournié, G., Guitian, J., Desvaux, S., Cuong, V.C., Dung, D.H., Pfeiffer, D.U., Mangtani, P., Ghani, A.C., 2013. Interventions for avian influenza A (H5N1) risk management in live bird market networks. PNAS 110, 9177–9182. https://doi.org/10.1073/pnas.1220815110

Fusaro, A., Zecchin, B., Vrancken, B., Abolnik, C., Ademun, R., Alassane, A., Arafa, A., Awuni, J.A., Couacy-Hymann, E., Coulibaly, M.' B., Gaidet, N., Go-Maro, E., Joannis, T., Jumbo, S.D., Minoungou, G., Meseko, C., Souley, M.M., Ndumu, D.B., Shittu, I., Twabela, A., Wade, A., Wiersma, L., Akpeli, Y.P., Zamperin, G., Milani, A., Lemey, P., Monne, I., 2019. Disentangling the role of Africa in the global spread of H5 highly pathogenic avian influenza. Nature Communications 10, 5310. https://doi.org/10.1038/s41467-019-13287-y

Guinat, C., Comin, A., Kratzer, G., Durand, B., Delesalle, L., Delpont, M., Guérin, J.-L., Paul, M.C., 2020a. Biosecurity risk factors for highly pathogenic avian influenza (H5N8) virus infection in duck farms, France. Transboundary and Emerging Diseases. https://doi.org/10.1111/tbed.13672

Jahel, C., Lenormand, M., Seck, I., Apolloni, A., Toure, I., Faye, C., Sall, B., Lo, M., Diaw, C.S., Lancelot, R., Coste, C., 2020. Mapping livestock movements in Sahelian Africa. Scientific Reports 10, 8339. https://doi.org/10.1038/s41598-020-65132-8

Jones, B.A., Rich, K.M., Mariner, J.C., Anderson, J., Jeggo, M., Thevasagayam, S., Cai, Y., Peters, A.R., Roeder, P., 2016. The economic impact of eradicating peste des petits ruminants: A benefit-cost analysis. PLoS ONE 11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149982

Kamel, M., El-Sayed, A., 2019. Toward peste des petits virus (PPRV) eradication: Diagnostic approaches, novel vaccines, and control strategies. Virus Research 274, 197774. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.197774

Kilpatrick, A.M., Chmura, A.A., Gibbons, D.W., Fleischer, R.C., Marra, P.P., Daszak, P., 2006. Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. PNAS 103, 19368–19373. https://doi.org/10.1073/pnas.0609227103

Le Menach, A., Vergu, E., Grais, R.F., Smith, D.L., Flahault, A., 2006. Key strategies for reducing spread of avian influenza among commercial poultry holdings: lessons for transmission to humans. Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences 273, 2467–2475. https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3609

Lee, D.-H., Bahl, J., Torchetti, M.K., Killian, M.L., Ip, H.S., DeLiberto, T.J., Swayne, D.E., 2016. Highly pathogenic avian influenza viruses and generation of novel reassortants, United States, 2014-2015. Emerging Infectious Diseases 22, 1283–1285. https://doi.org/10.3201/eid2207.160048

Li, R., Adel, A., Bohlin, J., Lundkvist, Å., Olsen, B., Pettersson, J.H.O., Naguib, M.M., 2020. Phylogeographic Dynamics of Influenza A(H9N2) Virus Crossing Egypt. Frontiers in Microbiology 11. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00392

Li, R., Jiang, Z., Xu, B., 2014. Global spatiotemporal and genetic footprint of the H5N1 avian influenza virus. International Journal of Health Geographics 13. https://doi.org/10.1186/1476-072X-13-14

Longworth, N., Mourits, M.C.M., Saatkamp, H.W., 2014a. Economic Analysis of HPAI Control in the Netherlands I: Epidemiological Modelling to Support Economic Analysis. Transboundary and Emerging Diseases 61, 199–216. https://doi.org/10.1111/tbed.12021

Longworth, N., Mourits, M.C.M., Saatkamp, H.W., 2014b. Economic Analysis of HPAI Control in the Netherlands II: Comparison of Control Strategies. Transboundary and Emerging Diseases 61, 217–232. https://doi.org/10.1111/tbed.12034

Martin, V., Zhou, X., Marshall, E., Jia, B., Fusheng, G., FrancoDixon, M.A., DeHaan, N., Pfeiffer, D.U., Soares Magalhães, R.J., Gilbert, M., 2011. Risk-based surveillance for avian influenza control along poultry market chains in South China: The value of social network analysis. Preventive Veterinary Medicine, Special Issue: GEOVET 2010 102, 196–205. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.07.007

McQuiston, J.H., Garber, L.P., Porter-Spalding, B.A., Hahn, J.W., Pierson, F.W., Wainwright, S.H., Senne, D.A., Brignole, T.J., Akey, B.L., Holt, T.J., 2005. Evaluation of risk factors for the spread of low pathogenicity H7N2 avian influenza virus among commercial poultry farms. Journal of the American Veterinary Medical Association 226, 767–772. https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.767

Naguib, M.M., Verhagen, J.H., Mostafa, A., Wille, M., Li, R., Graaf, A., Järhult, J.D., Ellström, P., Zohari, S., Lundkvist, Å., Olsen, B., 2019. Global patterns of avian influenza A (H7): virus evolution and zoonotic threats. FEMS Microbiol Rev 43, 608–621. https://doi.org/10.1093/femsre/fuz019

Nickbakhsh, S., Matthews, L., Reid, S.W.J., Kao, R.R., 2014. A metapopulation model for highly pathogenic avian influenza: implications for compartmentalization as a control measure. Epidemiology and Infection 142, 1813–1825. https://doi.org/10.1017/S0950268813002963

Nishiguchi, A., Kobayashi, S., Yamamoto, T., Ouchi, Y., Sugizaki, T., Tsutsui, T., 2007. Risk Factors for the Introduction of Avian Influenza Virus into Commercial Layer Chicken Farms During the Outbreaks Caused by a Low-Pathogenic H5N2 Virus in Japan in 2005. Zoonoses and Public Health 54, 337–343. https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2007.01074.x

Olff, M., Koeter, M.W.J., Haaften, E.H.V., Kersten, P.H., Gersons, B.P.R., 2005. Impact of a foot and mouth disease crisis on post-traumatic stress symptoms in farmers. The British Journal of Psychiatry 186, 165–166. https://doi.org/10.1192/bjp.186.2.165

Patyk, K.A., Helm, J., Martin, M.K., Forde-Folle, K.N., Olea-Popelka, F.J., Hokanson, J.E., Fingerlin, T., Reeves, A., 2013. An epidemiologic simulation model of the spread and control of highly pathogenic avian influenza (H5N1) among commercial and backyard poultry flocks in South Carolina, United States. Preventive Veterinary Medicine 110, 510–524. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.01.003

Peyre, M., Chevalier, V., Abdo-Salem, S., Velthuis, A., Antoine-Moussiaux, N., Thiry, E., Roger, F., 2015. A Systematic Scoping Study of the Socio-Economic Impact of Rift Valley Fever: Research Gaps and Needs. Zoonoses and Public Health 62, 309–325. https://doi.org/10.1111/zph.12153

Peyre, M., Choisy, M., Sobhy, H., Kilany, W.H., Gély, M., Tripodi, A., Dauphin, G., Saad, M., Roger, F., Lubroth, J., Jobre, Y., 2016. Added Value of Avian Influenza (H5) Day-Old Chick Vaccination for

Disease Control in Egypt. Avian Dis. 60, 245–252. https://doi.org/10.1637/11131-050715-ResNote

Roche, S.E., Cogger, N., Garner, M.G., Putra, A.A.G., Toribio, J.-A.L.M.L., 2014. Assessing the risk of highly pathogenic avian influenza H5N1 transmission through poultry movements in Bali, Indonesia. Preventive Veterinary Medicine 113, 599–607. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.11.017

Salvador, R., Tanquilut, N., Macmac, R., Lampang, K.N., Chaisowwong, W., Pfeiffer, D., Punyapornwithaya, V., 2020. Evaluation of strategies using simulation model to control a potential outbreak of highly pathogenic avian influenza among poultry farms in Central Luzon, Philippines. PLOS ONE 15, e0238815. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238815

Sharkey, K.J., Bowers, R.G., Morgan, K.L., Robinson, S.E., Christley, R.M., 2008. Epidemiological consequences of an incursion of highly pathogenic H5N1 avian influenza into the British poultry flock. Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences 275, 19–28. https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1100

Soares Magalhães, R.J., Zhou, X., Jia, B., Guo, F., Pfeiffer, D.U., Martin, V., 2012. Live Poultry Trade in Southern China Provinces and HPAIV H5N1 Infection in Humans and Poultry: The Role of Chinese New Year Festivities. PLOS ONE 7, e49712. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049712

Truscott, J., Garske, T., Chis-Ster, I., Guitian, J., Pfeiffer, D., Snow, L., Wilesmith, J., Ferguson, N.M., Ghani, A.C., 2007. Control of a highly pathogenic H5N1 avian influenza outbreak in the GB poultry flock. Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences 274, 2287–2295. https://doi.org/10.1098/rspb.2007.0542

Valerio, V.C., Walther, O.J., Eilittä, M., Cissé, B., Muneepeerakul, R., Kiker, G.A., 2020. Network analysis of regional livestock trade in West Africa. PLOS ONE 15, e0232681. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232681

Venkatesh, D., Brouwer, A., Goujgoulova, G., Ellis, R., Seekings, J., Brown, I.H., Lewis, N.S., 2020. Regional transmission and reassortment of 2.3.4.4B highly pathogenic avian influenza (HPAI) viruses in Bulgarian poultry 2017/18. Viruses 12. https://doi.org/10.3390/v12060605

Wu, K., Liu, J., Wang, L., Fan, S., Li, Z., Li, Y., Yi, L., Ding, H., Zhao, M., Chen, J., 2020. Current state of global african swine fever vaccine development under the prevalence and transmission of ASF in China. Vaccines 8, 1–26. https://doi.org/10.3390/vaccines8030531

Youk, S., Lee, D.-H., Ferreira, H.L., Afonso, C.L., Absalon, A.E., Swayne, D.E., Suarez, D.L., Pantin-Jackwood, M.J., 2019. Rapid evolution of Mexican H7N3 highly pathogenic avian influenza viruses in poultry. PLoS ONE 14. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222457

Zhou, X., Li, Y., Wang, Y., Edwards, J., Guo, F., Clements, A.C.A., Huang, B., Soares Magalhaes, R.J., 2015. The role of live poultry movement and live bird market biosecurity in the epidemiology of influenza A (H7N9): A cross-sectional observational study in four eastern China provinces. Journal of Infection 71, 470–479. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.06.012

Conclusion de la partie III

L'outil EVACS est un outil original qui permet d'évaluer les stratégies de vaccination contre les virus IA H5 dans de nombreux pays. Bien que l'outil existait déjà avant le début de cette thèse, les travaux de thèse ont permis de l'améliorer. Tout d'abord, l'application des modules existants de l'outil sur un pays avec une situation épidémiologique et un mode de production avicole très différent des pays sur lesquels l'outil avaient été précédemment appliqué a permis d'améliorer la standardisation de ses modules. Ensuite, le développement d'un module d'évaluation des risques permet de mieux comprendre les risques de transmission virale au sein du réseau de production étudié et d'adapter les stratégies vaccinales en fonction de ces risques. Enfin, le modèle épidémiologique, basé sur les résultats de l'évaluation des risques, permet de mesurer l'efficacité des stratégies de vaccination en termes d'impact sur la circulation virale au sein du réseau. Dans le cadre de cette thèse, l'outil a été appliqué sur différentes filières avicoles françaises. Il a ainsi permis une description du réseau de production national de ces filières et d'évaluer l'efficience des stratégies de vaccination sur l'ensemble des filières à l'échelle nationale. Il a également permis d'identifier au sein du réseau de production de poulet de chair, les types d'élevages ayant le risque de transmission virale le plus élevé et les protocoles de vaccination ayant le plus d'impact sur la diffusion virale au sein du réseau. Ces travaux pourraient être utilisés par les gestionnaires de la santé animale pour définir des stratégies vaccinales à l'échelle nationale. Dans la plupart des pays où l'outil a déjà été appliqué, les résultats de cette application ont été exploités grâce à l'implication des acteurs des réseaux et des gestionnaires de la santé animale à minima autour de la définition des stratégies vaccinales et des résultats de l'outil. Bien que fonctionnel dans le cadre de la lutte contre l'IA dans les réseaux de production avicole, l'outil EVACS est en constante évolution. L'outil se veut le plus générique possible en termes de : structure de réseau (élevage industriel ou élevage familiale), maladie étudiés, espèces ciblés (volailles, porc, petits ruminants, etc.), échelle d'application (réseau privé ou application à l'international). Cela permettra définir et d'évaluer des stratégies de vaccination pertinentes et adaptées à l'ensemble des contextes possibles. Par ailleurs, l'application de ce type d'outil sur l'étude de la diffusion des maladies animales à l'internationale permettra de mieux comprendre les processus d'émergences et d'adapter les mesures de contrôle pour lutter contre de nouvelles panzooties et pandémies.

Conclusion générale

La crise sanitaire liée à la Covid-19 a mis en exergue l'importance du contrôle des maladies animales à potentiel zoonotique. Par ailleurs, la recrudescence des foyers en élevages d'IAHP au cours de ces dernières années souligne l'importance de repenser les stratégies de contrôle qui ne permettent pas d'éviter la propagation et la résurgence de ces virus à l'échelle mondiale. Ce travail de thèse a permis de développer et d'évaluer, grâce à un outil original, des stratégies de contrôle pour lutter contre les virus de l'IA, basées sur la vaccination, adaptées au réseau de production à protéger et aux risques de transmission virale présents au sein de ce réseau. Les déplacements mondialisés de personnes et d'animaux, de biens et de produits associés à l'aggravation de la crise climatique laisse présager la multiplication des émergences et des diffusions mondiales de nouvelles maladies humaines et/ou animales. Cette situation ne semble pas prête de changer malgré la crise sanitaire actuelle. En santé humaine comme en santé animale, la vaccination sera certainement l'une des composantes clés pour limiter la propagation ou au moins contrôle ces nouvelles maladies à l'échelle mondiale. Des outils tels que l'outil EVACS pourront être employés pour proposer des stratégies vaccinales les plus performantes et assurer ainsi la sécurité de tous.

Annexes

Annexe 1 : “Supplementary files” de l’article 1 : Knowledge and remaining gaps on the role of animal and human movements in the poultry production and trade networks in the global spread of avian influenza viruses – a scoping review

S1 Table. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist. NA: not applicable

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	5
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	6
Information sources	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	6

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	6-7
Selection of sources of evidence	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	8
Data charting process	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	8-9
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	8-9
Critical appraisal of individual sources of evidence	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	NA
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	9
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	10, Fig 1

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	S3 Table
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	NA
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	10-29
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	Tables 1, 2, 3 and 4 and Fig 2
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	30-34
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	31
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	35
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	Funding information

From:
Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009; 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018 Oct 2;169:467–473. doi: 10.7326/M18-0850

S2 Table. List of the different strings included in the search strategy and the number of retrieved references for each string. Application on Scopus database on the 31 May 2019.

String	Number of papers retrieved
TITLE-ABS-KEY (diffusion OR transmission OR spread OR emergence OR introduction OR outbreak OR epidemiology OR risk OR model)	17 857 593
TITLE-ABS-KEY (influenza)	92 627
TITLE-ABS-KEY (avian OR poultry OR duck OR chicken OR chicks OR geese OR turkey OR quail OR partridge)	523 979
TITLE-ABS-KEY (network* OR organization* OR value-chain OR compan* OR production* OR farm* OR industr* OR sector)	10 464 926
TITLE-ABS-KEY (commercial OR trade OR traffic OR mobility OR movement OR domestic)	3 403 383
Combined search request	
(TITLE-ABS-KEY (diffusion OR transmission OR spread OR emergence OR introduction OR outbreak OR epidemiology OR risk OR model) AND TITLE-ABS-KEY (influenza) AND TITLE-ABS-KEY (avian OR poultry OR duck OR chicken OR chicks OR geese OR turkey OR quail OR partridge) AND TITLE-ABS-KEY (network* OR organization* OR value-chain OR compan* OR production* OR farm* OR industr* OR sector) AND TITLE-ABS-KEY	1 044

(commercial OR trade OR traffic OR mobility OR movement OR domestic))	

S3 Table. Listing of the objectives, location, type, methods and main results of the 57 selected references. UK: United Kingdom, USA: United States of America

Classification	Type of network studied	Type of study	Objectives of the study	Location	Method to collect data	Method to analyse data	Main results	Reference
Studies which aimed to demonstrate the link between animal, human, fomite movements and AI spread within the poultry production and trade networks	International trade network	Modelling	To determine if the international spread of HPAI H5N1 was influenced by the poultry trade from infected countries	Asia	Official data	Generalized Estimating Equation model	The risk of poultry infection increase in the importing country with the number of live chickens imported.	(30)
		Risk assessment	To evaluate the risk of introduction and dissemination of H5N1 through trade	Ethiopia	Not specified	Qualitative risk assessment model	The risk of HPAI introduction through day old chicks' introduction is negligible.	(29)
		Risk assessment	To estimate the probability of HPAI introduction into Spain through legal trade	Spain	Official data	Quantitative risk assessment model	The risk of HPAI introduction is higher with imports of ducks than chickens or turkeys.	(31)
		Risk assessment	To better understand illegal trade to propose preventive and control options	Vietnam	Questionnaire	Descriptive analysis and qualitative risk assessment	The illegal trade of live poultry represent a high risk of HPAI introduction. This risk of direct exposure is higher for the introduction of illegal batch of spent hens and duckling than batch of day old chicks.	(27)
	National or local trade network	Modelling and network analysis	To assess the network for surveillance and control protocols and biosecurity practices	Vietnam	Cross-sectional survey	Individual based model and network analysis	The live birds markets with the highest connectivity (hubs) always combined high susceptibility (probability to be contaminated)	(33)

							and infectiousness (number of other markets contaminated after the infection was seeded in the market considered).	
		Modelling	To determine the impact of control strategies at live bird markets level on avian influenza spread and to assess the aspects of the system to improve control strategies	China	Scientific literature	meta-population model	Control measure on trade movements such as market closure and rest days have an impact on the expected number of secondary cases (market or farm) per single infected case.	(34)
		Modelling	To assess the network for surveillance and control protocols	Indonesia	Experts interviews and scientific literature	Stochastic simulation model	The probability of infection of a live bird market after movement of live birds from infected village is high.	(35)
		Network analysis	To improve knowledge on live bird trade and to assess the network for surveillance and control protocols	Pacific islands	Cross-sectional survey	Network analysis	Association between the live poultry movement (on and off farm) and the presence of a disease during the last 12 months.	(36)
		Network analysis	To investigate associations between poultry trade characteristics and HPAI H5N1 infection	China	Cross-sectional survey	Network analysis	No significant association between live poultry trade network parameters and HPAI H5N1 infection status of live birds markets.	(37)
		Network analysis	To investigate seasonal patterns in the association between the movement of	China	Longitudinal survey	Network analysis	Increase of poultry trade is associated with higher risk of	(38)

			live poultry and HPAI H5N1 infection				HPAI H5N1 infection in human and poultry.	
		Descriptive and network analysis	To improve knowledge on poultry trade network in Vietnam and to analyse it's potential role in the spread of H5N1 HPAI	Vietnam	Cross-sectional survey	Network analysis	Live poultry traders trend to link region with the same H5N1 HPAI infection status.	(39)
		Network analysis	To identify the role of live birds markets biosecurity indicators and poultry movement in H7N9 affected areas	China	Cross sectional survey	Network analysis	The presence of H7N9 AIV in live birds markets is significantly associated with live birds markets that sold chicken to other live birds markets	(40)
	National or local production network	Modelling	To assess surveillance and control protocols	UK	Cross-sectional survey	Stochastic simulation model with a network approach	Modelled outbreak size in duck production was impact by slaughterhouse movements and company workers (sensitive analysis).	(41)
		Modelling	To identify the role of commercial farms in the persistence and the spread of AIVs	UK	Official data	Stochastic simulation model and descriptive analysis	Even if the event is rare, a large spread of HPAI within poultry network is possible. Slaughterhouse-linked movements have an impact on outbreak size and the frequency of company workers movements have an impact on the spread beyond index premises (sensitive analysis). Catching team company movements have little effect on	(42)

							the probability of a large outbreak occurring.	
		Modelling	To identify the role of commercial farms in the persistence and the spread of AIVs / To assess biosecurity practices	USA	Survey	Stochastic simulation model	Off-farm spread most frequently associated with feed trucks and company workers or hired help.	(43)
		Modelling	To quantify the effect of several factors on the spatial distribution of outbreaks in the commercial poultry sector and to generate predictive risk maps for HPAI	France	Official data	Boosted regression tree model	The proportion of infected holdings increased with the density of outgoing movements of fattening ducks.	(44)
		Modelling	To identify the additional risk that a mitigation measure (compartmentalisation) poses	Netherlands	Official data	Generic HPAI transmission risks model	Farms included in the same production company would have a high risk of HPAI transmission.	(45)
		Modelling	To build an epidemiological model to lead an economic analysis of HPAI control	Netherlands	Official data	InterSpread Plus simulation model	The epidemiological indicators are sensitive to the probabilities of transmission for the movement contact. Animal movements considered: poultry, ready to lay parents and parents and grandparents stock; Fomite movements considered: Trucks that have transported manure, the	(46)

							collection of consumption and hatching eggs; Human movements considered : loading/unloading team, veterinarian.	
		Modelling	To assess the impact of various control measure (compartmentalisation vs zoning)	UK	Official data	Metapopulation model and SIR model	Reduction of the AI spread with control measures on these movements.	(47)
		Modelling	To identify the role of commercial farms in the persistence and the spread of AIVs	UK	Official data and private data (catching companies)	Deterministic compartmental model (SEIR)	A large fraction of farms (28%) have a high relative transmission of AIV risk and a high between farms association.	(48)
		Modelling	To identify the role of commercial farms in the persistence and the spread of AIVs	USA	Official data and scientific literature and expert interviews	NAADSM model	Indirect contacts (e.g. workers, vaccination team, cleaning disinfection team, feed deliveries) would have a more important role in the between-farm transmission than direct live birds contact	(49)
		Modelling	To assess surveillance and control protocols and consequences of AIV introduction	UK	Official data	Stochastic model	Possibility of a wide spread of HPAI infection within production network (even if the event is rare) according to a model which take into account 4 ways of transmission: transportation to slaughterhouses, feed deliveries, company transmission and local transmission	(50)

		Modelling and network analysis	To evaluate control strategies in the case of AIV introduction	UK	Official data and survey	Group structure model and fixed network model	Impact of control measures on several routes of transmission (e.g. slaughterhouses, vehicles and personnel from catching companies and within production company) on HPAI spread	(51)
		Network analysis	To identify the role of commercial farms in the persistence and the spread of AIVs	Korea	Survey	Social network analysis	The degree centrality analysis showed that the centrality of infected farms in poultry business networks (medicine and feed) is higher than for non-infected farms	(52)
		Network analysis	To develop and assess surveillance and control protocols	South Africa	Official data	Network analysis (time series analysis and comparative analysis)	Infected farms are more central and more connected than the rest of the network	(53)
		Risk assessment	To identify the role of commercial farms in the persistence and the spread of AIVs and risk factors	USA	Survey	Quantitative risk assessment model	Risk of between farm transmissions is largely driven by company affiliation. Part-time workers employment contributes to significant increase the risk in most risk scenarios.	(54)
		Risk assessment	To identify the role of commercial farms in the persistence and the spread of AIVs/ To identify risk factors of AIV spread	Australia	Expert interviews and scientific literature	Quantitative risk assessment model	The pathways of HPAI and LPAI spread between farms with the highest average median probability are bird pick-up system, egg trays, egg pallet and farm workers	(55)

		Risk assessment	To investigate the pathways of AIV introduction and spread	Australia	Expert interviews	Expert elicitation	Shared bird pick up transport was considered to be most likely pathway of spread from broiler farms for both LPAI and HPAI while shared egg trays and pallets were considered to be most likely pathways for the layer operations. Dead bird pickups were considered a substantial threat to spread of LPAI and HPAI on broiler farms. Shared bird pick up transport, shared farm workers, and shared equipment were other pathways that were considered to be of risk for HPAI in layers free range.	(56)
Studies which aimed to describe animal, human and fomite movements in a context of AI spread within poultry production and trade	International trade network	Descriptive	To describe of genetics value-chain	Global	Experts interviews	Descriptive	Description of international trade of hatching eggs and day old chicks	(28)
	National or local trade network	Network analysis AND Modelling	To assess the network for surveillance and control protocols	Vietnam	Cross-sectional survey	Stochastic model and network analysis	Description of trade network AND Within live bird markets epidemiological model	(32)
		Network analysis	To describe live poultry movement through Cambodia to understand how these movements could influenza HPAI spread/ To assess the	Cambodia	Cross sectional survey	Network analysis	Description of poultry trade and live birds markets networks including mention of international trade of live birds with neighbouring countries	(61)

networks (but with no direct demonstration of the link)			network for surveillance and control protocols					
			To develop and assess surveillance and control protocols	Vietnam	Experts interviews and focus group discussion	Value-chain analysis	Description of free-grazing ducks trade value-chain	(58)
			To improve knowledge on poultry trade and To assess the network for surveillance and control protocols	Mali	Cross-sectional survey	Network analysis	Description of poultry trade network	(59)
			To assess the network for surveillance and control protocols	Bangladesh	Cross-sectional survey	Network analysis	Description of poultry trade network	(60)
		Descriptive/network analysis	To describe the informal poultry trade in the aim to improve control and prevent disease spread	Kenya	Cross-sectional survey	Network analysis and statistical analysis	Description of poultry traders movements	(57)
		Descriptive analysis	To improve knowledge on live bird markets and birds' movements	China	GPS-GSM data	Analyse of directional data	Description of the trade network of live ducks	(62)
			to quantify the traceability of poultry from farms to live bird markets	Vietnam	Questionnaire and tag of batches	Descriptive statistics, univariable analysis and multivariable analysis	Description of poultry traders movements	(63)

	National or local production network	Network analysis	To assess biosecurity practices	Indonesia	Cross-sectional survey	Value-chain analysis	Description of duck and broiler value chain including day-old chicks movements	(64)
			To develop and assess surveillance and control protocols, To describe the poultry production network To assess the potential impact of introduction	Kenya	Official data	Value-chain analysis	Description of poultry production network based on animal movements	(65)
			To assess surveillance and control protocols	Egypt	Survey	Social network analysis	Description of poultry production network with a focus on day-old chicks movements	(66)
			To analyse the value chain to distinct the effect of the disease on the different stakeholders and to localise the critical control points where the disease can enter the value-chain	Nigeria	Semi structured interviews and focus group discussions	Value chain analysis	Description of poultry value-chain	(67)
			To develop awareness and to develop control strategies	Nepal	Cross sectional survey and focus group	Value chain analysis	Description of poultry value-chain	(68)
			To understand the nature of the value chain and the impact of AIV on the value chain	Indonesia	Scientific literature, cross-sectional survey	Value-chain analysis	Description of poultry value-chain	(69)

			To describe the topology of the contact and movements and to discuss how this description can be used to refine the biosecurity and surveillance strategies	China	Expert opinion elicitation and survey questionnaires	Social network analysis	Description of two poultry value chains	(70)
		Descriptive/Statistical analysis	To assess surveillance and control protocols / to clarify the contact structure within a poultry production network	UK	Official data	Descriptive analysis	Description of animal, fomite and human movements within poultry production network	(71)
			To compare the contacts between commercial and non-commercial farms	Switzerland	Official data and cross-sectional survey with questionnaire	Multinomial model	Description of poultry, fomite and human movements within poultry production network	(72)
			To describe the poultry production network/ To assess the potential impact of HPAI introduction	Australia	Official data	Descriptive analysis	Description of four poultry industries (broilers, layers, turkeys and ducks) including animal, fomites and human movements.	(73)
			To clarify the contract structures within the poultry production network	UK	Survey	Statistical analysis and statistical modelling	Analysis of between-farm associations based on animal, fomites and human movements	(74)
Studies which aimed to describe	National of local trade network	Network analysis AND Modelling	To assess the network for surveillance and control protocols	Vietnam	Cross-sectional survey	Stochastic model and network analysis	Description of trade network AND Within live bird markets epidemiological model	(32)

AI spread within the production and trade networks (without making explicit links to animal, human and fomite movements)		Modelling	To analyse the spread of AIVs among commercial farms and to assess surveillance and control protocols	India	Scientific literature	Deterministic SEIR model	Epidemiological model of AI spread between wild birds, backyards, farms and live birds markets	(75)
	National or local production network	Modelling	To explore the impact of climatic and economic factors on H5N1 HPAI spread seasonality in domestic poultry	Vietnam	Official data	SIRS model	Epidemiological model between farms considering seasonal variation	(76)
		Modelling	To build a spatial transmission model which fit the epidemic spread and to assess control measures	Italy	Official data	SEIR model	Epidemiological model of between farms AI spread	(77)
		Statistical analysis	To analyse the spatio-temporal distribution of outbreaks and to estimate the spread rate	France	Official data	Trend surface analysis	Spread rate analysis of HPAI H5N1	(78)
		Modelling	To develop a model to better understand the spread modalities of AIVs and To assess surveillance and control protocols	not specific	Scientific literature	SIR model and network analysis	Generic epidemiological model of AI spread	(79)
		Modelling	To propose a new approach to represent the spread of avian influenza with boolean network model	USA	Official data and data from the scientific literature	SIRS Boolean model	Epidemiological model of AI spread	(80)

		Modelling	To assess surveillance and control protocols	Netherland	Official data	Combination between stochastic and deterministic model	Epidemiological model of AI spread to assess control strategies	(81)
		Modelling	To analyse the spread of AIVs among commercial farms and to assess surveillance and control protocols	Italy	Survey	Deterministic SEIR model	Within farm epidemiological model of two AI strains spread	(82)
		Modelling	To assess control strategies	Nigeria and Ghana	Survey and scientific literature	gravity model of transmission	Epidemiological model assuming that the probability of AI spread between premises through areal spread, animal movements and fomites is function of centroid distance between premises	(83)

Annexe 2 : “Supplementary files” de l’article 2: Evaluation of vaccination strategies to control an avian influenza outbreak in French poultry production networks using EVACS tool

Supplementary File 1. Tested vaccination protocols for each sector studied

Table 1. Vaccination protocols tested in **broiler and turkey** sectors

Vaccination protocol [a]	Production type				
	Grandparents and breeders	Free-range		Indoor	
Farm integration level	Not applicable	Integrated	Independent	Integrated	Independent
P 1	I[b]	I	-	-	-
P 2	I	R	R	-	-
P 3	I	R	R	R Int H	R Int H
P 4	I	R	R	I	-
P 5	I	I	-	I	-
P 6	I	I	I	I	I
P 7	I	R	R	R	R

[a] P: protocol

[b] I: Inactivated farm vaccine, R: recombinant hatchery vaccine, R Int H: Recombinant hatchery vaccine in integrated hatcheries, - : no vaccination

Table 2. Vaccination protocols tested in **layer** sector

Vaccination protocol [a]	Production type				
	Grandparents and breeders	Free-range		Indoor	
Farm integration level	Not applicable	Integrated	Independent	Integrated	Independent
P 1	I[b]	I	-	-	-
P 2	I	R	R	-	-
P 3	**NOT TESTED[c]**				
P 4	I	R	R	I	-
P 5	I	I	-	I	-
P 6	I	I	I	I	I
P 7	I	R	R	R	R

[a] P: protocol

[b] I: Inactivated farm vaccine, R: recombinant hatchery vaccine, - : no vaccination

[c] In the layer production network, all hatcheries are independent (no integrated hatchery)

Table 3. Vaccination protocols tested in **duck and guinea fowl** sectors

Vaccination protocol [a]	Production type				
	Grandparents and breeders	Free-range		Indoor	
Farm integration level	Not applicable	Integrated	Independent	Integrated	Independent
P 1	I[b]	I	-	-	-
P 2	**NOT TESTED[c]**				
P 3	**NOT TESTED**				
P 4	**NOT TESTED**				
P 5	I	I	-	I	-
P 6	I	I	I	I	I
P 7	**NOT TESTED**				

[a] P: protocol

[b] I: Inactivated farm vaccine, - : no vaccination

[c] No recombinant hatchery vaccine is available for duck and guinea fowl.

Supplementary file 2. Input parameters for the cost-benefit analysis

Table 12. Vaccination costs

Vaccine type	Number of application needed	Vaccine cost per 1000 birds (in euro)	Vaccine application cost (in euro)	Source
Inactivated vaccines (farm)	2 (production birds) 5 (layers and breeders)	5	40	Mean cost of Newcastle disease vaccines (Ceva communication)
Recombinant vaccines (hatchery)	1 (all production type)	50	-	

Table 13. Value of birds (except layer and breeders)

Production type	Value of one bird (in euro)	Source
Indoor broiler	2	(FranceAgriMer, 2017)
Free-range broiler	6	
Indoor turkey	16	
Free-range turkey	22	
Meat duck	7.8	
Fattening duck	20	
Indoor guinea fowl	3.5	
Free-range guinea fowl	4.8	

Table 14. Value of layer

Value	Production type			Source
	Layer (indoor)	Layer (free-range)	Layer (label)	
Ready-to-lay layer (in euro)	6	6	8	(Légifrance, 2015a)
Number of eggs per production cycle	300	300	300	(Agreste, 2018)
Egg cost (in euro)	0.05	0.07	0.1	Estimated from (ITAVI, 2017)
Total (in euro)	21	27	38	
Estimated mean value	10.5	13.5	19	

Table 15. Value of breeder (BR) and grandparent (GP) broiler

Value	Production type				Source
	Indoor broiler		Free-range broiler		
	BR	GP	BR	GP	
Ready-to-lay layer (in euro)	10.5	29.5	11.5	29.5	(Légifrance, 2015b)
Number of eggs per production cycle	190	190	190	190	(Agreste, 2018)
Day-old-chick produced (in euro)	0.5	4.6	0.5	5.7	(FranceAgriMer, 2017)
Total (in euro)	105	978	106	1190	
Estimated mean value (in euro)	52.5	489	53	595	

Table 5. Value of breeder (BR) and grandparent (GP) layer and turkey

Value	Production type				Source
	Layer		Turkey		
	BR	GP	BR	GP	
Ready-to-lay layer (in euro)	13.7	69.3	55	138.7	(Légifrance, 2015a) (Légifrance, 2009)
Number of eggs per production cycle	190	190	150	150	(Agreste, 2018)
Day-old bird produced (in euro)	0.85	8.16	1.1	20.5	(FranceAgriMer, 2017)
Total (in euro)	175	1619	228	3227	
Estimated mean value (in euro)	87.5	809.5	114	1613.5	

Table 6. Value of breeder (BR) and grandparent (GP) guinea fowl, meat duck and fattening duck

Value	Production type						Source
	Guinea fowl		Meat duck		Fattening duck		
	BR	GP	BR	GP	BR	GP	
Ready-to-lay layer (in euro)	20	50	24.2	60.6	24.2	60.6	Estimation from (FranceAgriMer, 2017; Légifrance, 2015b)
Number of eggs per production cycle	150	150	180	180	180	180	Estimation from (Agreste, 2018)
Day-old bird (in euro)	0.5	5	1	10.9	2.4	12	(FranceAgriMer, 2017)
Total (in euro)	95	800	212	2028	453	2220	
Estimated mean value (in euro)	47.5	400	106	1014	226.5	1110	

Data sources :

Agreste, 2018. Production de volailles et de lapins des exploitations https://stats.agriculture.gouv.fr/disar-saiku/?plugin=true&query=query/open/SAANR_10#query/open/SAANR_10 (accessed 8 December 19).

FranceAgriMer, 2017. Décision du directeur Général de FranceAgriMer INTV-GECRI-2017-18 du 10 mars 2017 modifiant la décision INTV-GECRI-2017-07 du 15 février 2017 précisant les modalités de mise en œuvre d'une indemnisation des éleveurs de volailles ayant subi des pertes dues à l'abattage préventif (hors foyers) ordonné par l'administration depuis janvier 2017 en lien avec l'épizootie d'influenza aviaire H5N8. https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/document_administratif-07ed887e-1d44-4003-b62d-5f1c597e31c2 (accessed 23 May 20).

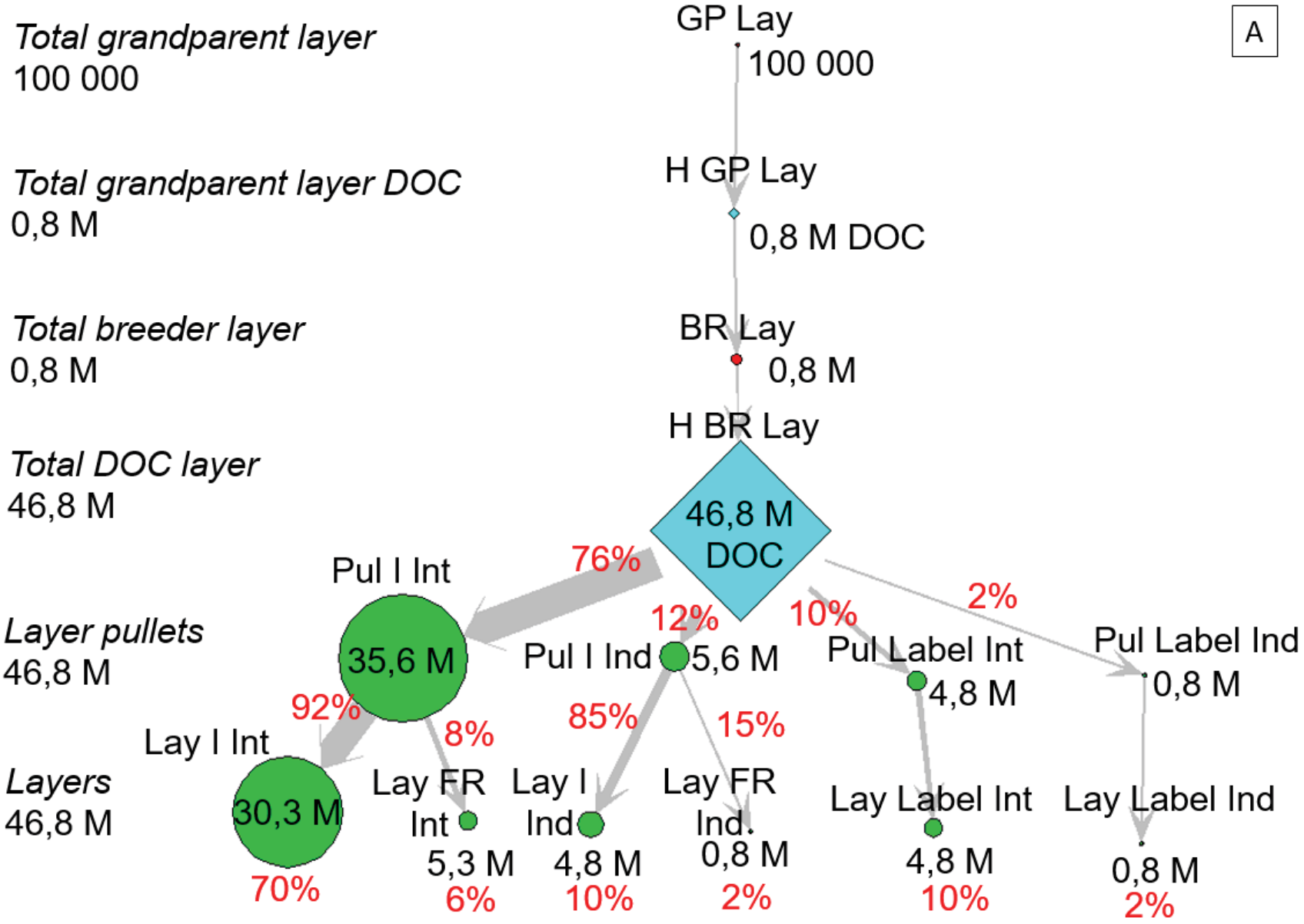
ITAVI, 2017. Note de conjoncture Poules pondeuses https://www.itavi.asso.fr/content/note-de-conjoncture-poules-pondeuses-3 (accessed 23 May 20).

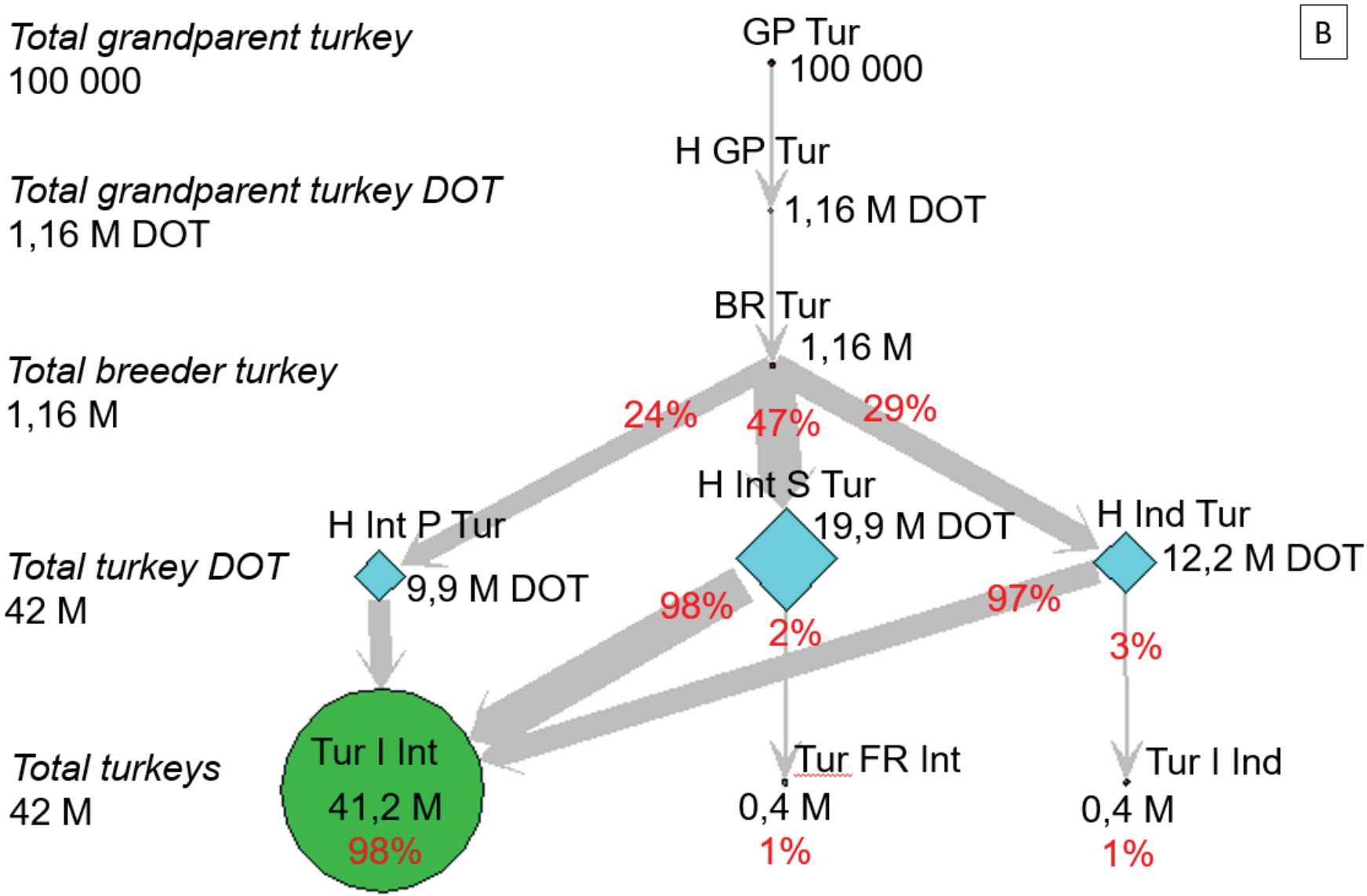
Légifrance, 2015a. Arrêté du 24 août 2015 modifiant l'arrêté du 26 février 2008 relatif aux modalités de la participation financière de l'Etat à la lutte contre les infections à Salmonella dans les troupeaux de l'espèce Gallus gallus en filière ponte d'œufs de consommation. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031119408&categorieLien=id (accessed 23 May 20).

Légifrance, 2015b. Arrêté du 24 août 2015 modifiant l'arrêté du 26 février 2008 relatif aux modalités de la participation financière de l'Etat à la lutte contre les infections à Salmonella dans les troupeaux de reproduction de l'espèce Gallus gallus en filière chair. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031119429&categorieLien=id (accessed 23 May 20).

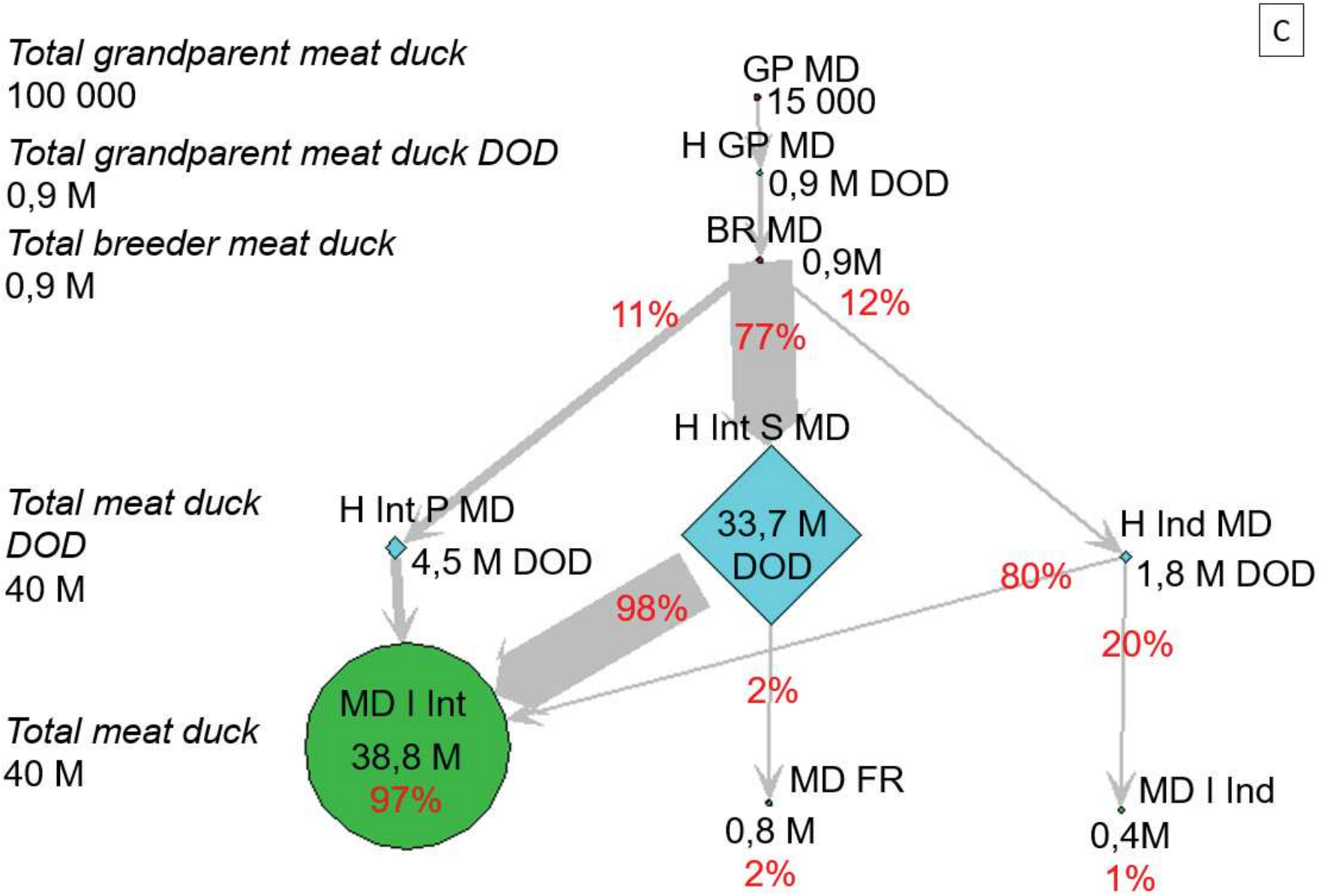
Légifrance, 2009. Arrêté du 22 décembre 2009 relatif aux modalités de la participation financière de l'Etat à la lutte contre les infections à Salmonella dans les troupeaux de reproduction de l'espèce Meleagris gallopavo. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000021534111 (accessed 23 May 20).

Supplementary file 3. French poultry production networks. A: Layer (Lay), B: Turkey (Tur), C: Meat Duck (MD), D: Fattening Duck (FD), E: Guinea Fowl (GF). The type of nodes represents the different production types (indoor (I) or free-range (FR)): grand-parents (GP) and breeders (BR) (point), hatcheries (H) (diamond), commercial farms (circle). The integration level is also considered (Int: integrated, Ind: independent). In turkey, meat duck, fattening duck and guinea fowl sectors, a distinction was made between hatcheries integrated with production farms (Int P) or integrated with grandparent hatcheries (selection) (Int S). In broiler and fattening duck sectors, a distinction was made between famers associations with at least a hatchery (Int with H) and the ones without (Int without H). The day-old bird flows are presented in million of birds (M): day-old chicks (DOC), day-old turkeys (DOT), day-old ducklings (DOD) and day-old guinea fowls (DOGF).

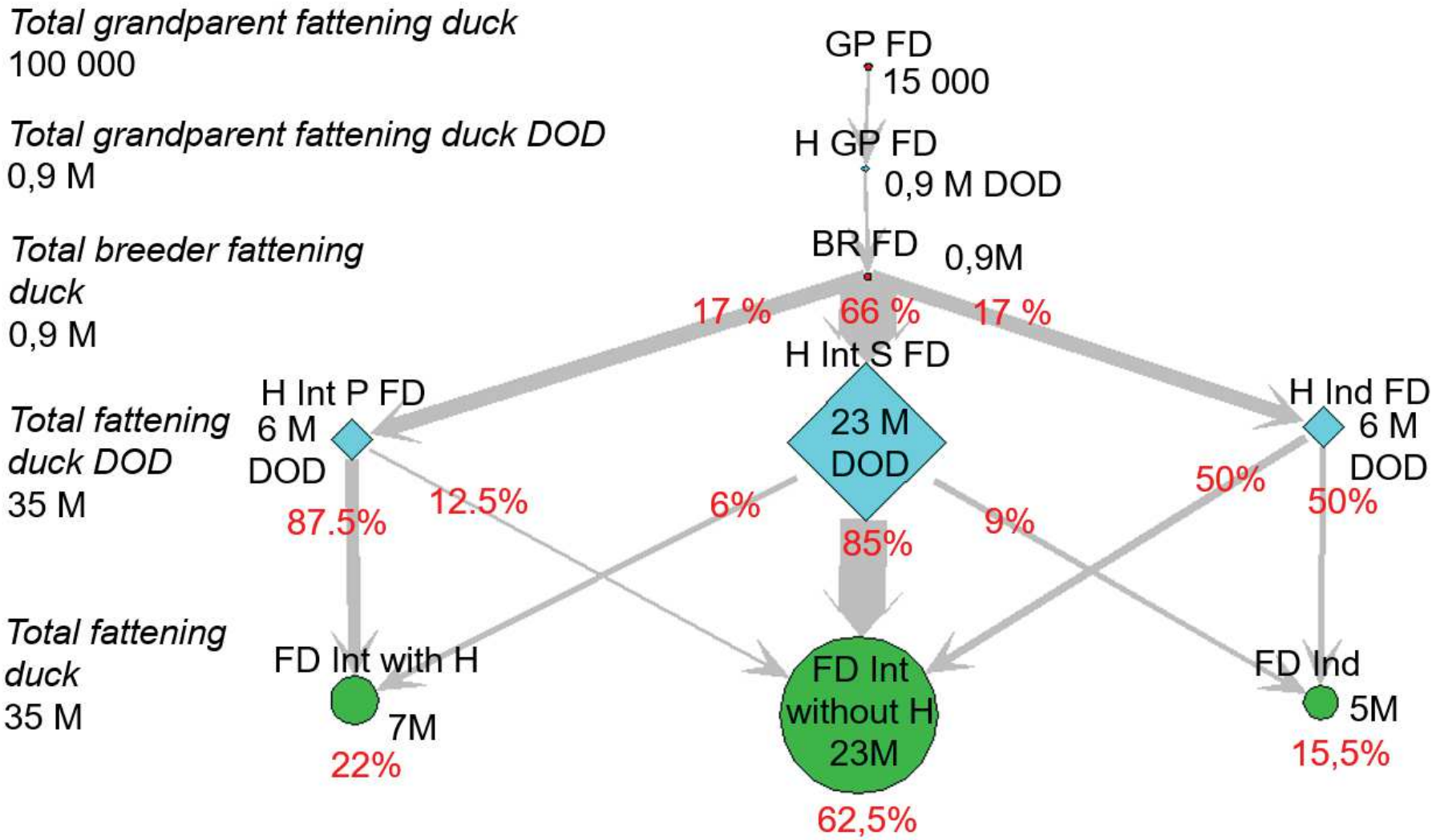

A
Total grandparent layer
100 000
Total grandparent layer DOC
0,8 M
Total breeder layer
0,8 M
Total DOC layer
46,8 M
Layer pullets
46,8 M
Layers
46,8 M
GP Lay
100 000
H GP Lay
0,8 M DOC
BR Lay
0,8 M
H BR Lay
46,8 M DOC
76%
12%
10%
2%
Pul I Int
35,6 M
Pul I Ind
5,6 M
Pul Label Int
4,8 M
Pul Label Ind
0,8 M
92%
8%
85%
15%
Lay I Int
30,3 M
70%
Lay FR Int
5,3 M
6%
Lay I Ind
4,8 M
10%
Lay FR Ind.
0,8 M
2%
Lay Label Int
4,8 M
10%
Lay Label Ind
0,8 M
2%


B
Total grandparent turkey
100 000
Total grandparent turkey DOT
1,16 M DOT
Total breeder turkey
1,16 M
Total turkey DOT
42 M
Total turkeys
42 M
GP Tur
100 000
H GP Tur
1,16 M DOT
BR Tur
1,16 M
24%
47%
29%
H Int P Tur
9,9 M DOT
H Int S Tur
19,9 M DOT
H Ind Tur
12,2 M DOT
98%
2%
97%
3%
Tur I Int
41,2 M
98%
Tur FR Int
0,4 M
1%
Tur I Ind
0,4 M
1%

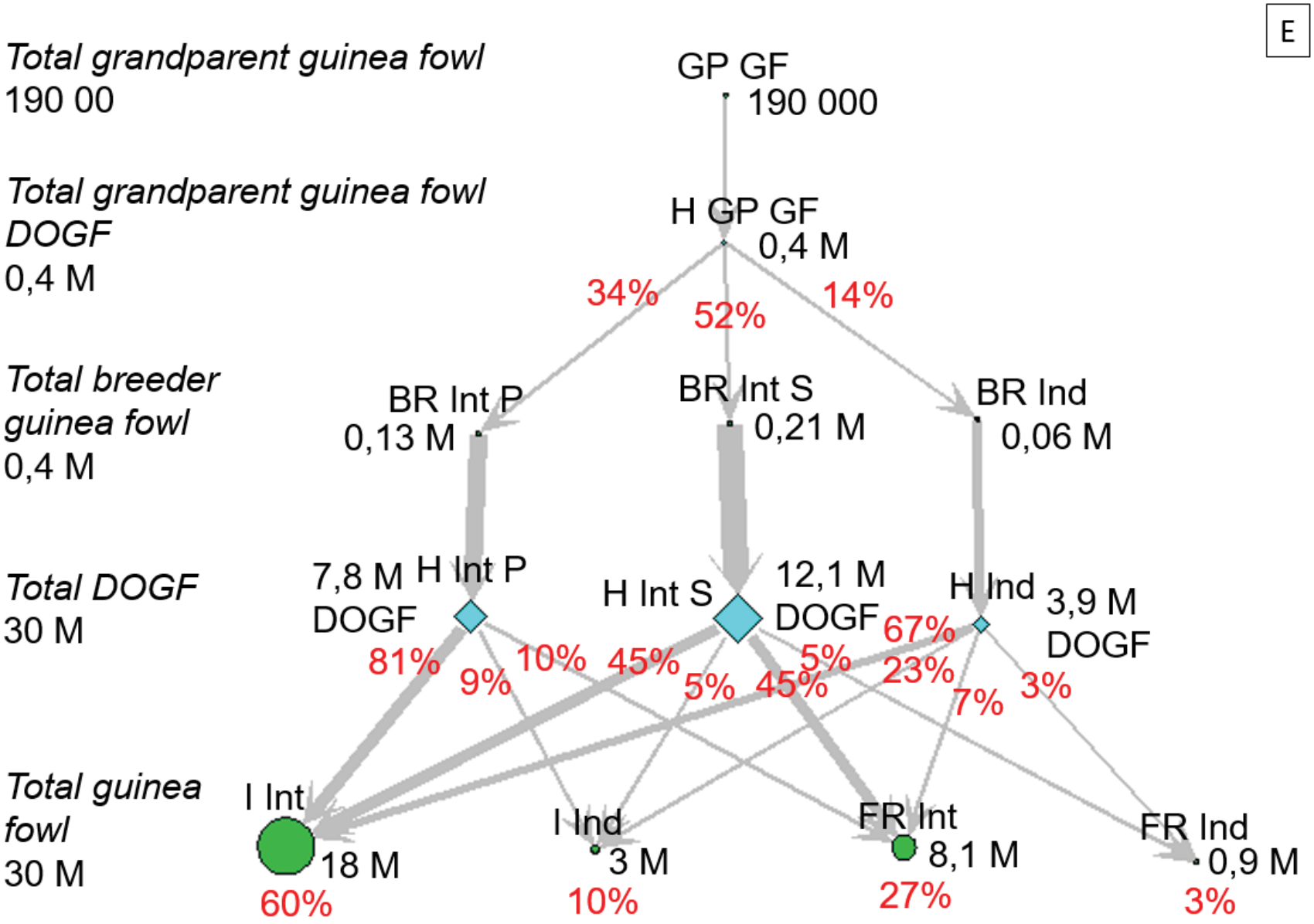
C


Total grandparent meat duck
100 000
Total grandparent meat duck DOD
0,9 M
Total breeder meat duck
0,9 M
Total meat duck DOD
40 M
Total meat duck
40 M
GP MD
15 000
H GP MD
0,9 M DOD
BR MD
0,9M
11%
77%
12%
H Int S MD
H Int P MD
4,5 M DOD
33,7 M DOD
H Ind MD
1,8 M DOD
80%
98%
20%
2%
MD I Int
38,8 M
97%
MD FR
0,8 M
2%
MD I Ind
0,4M
1%

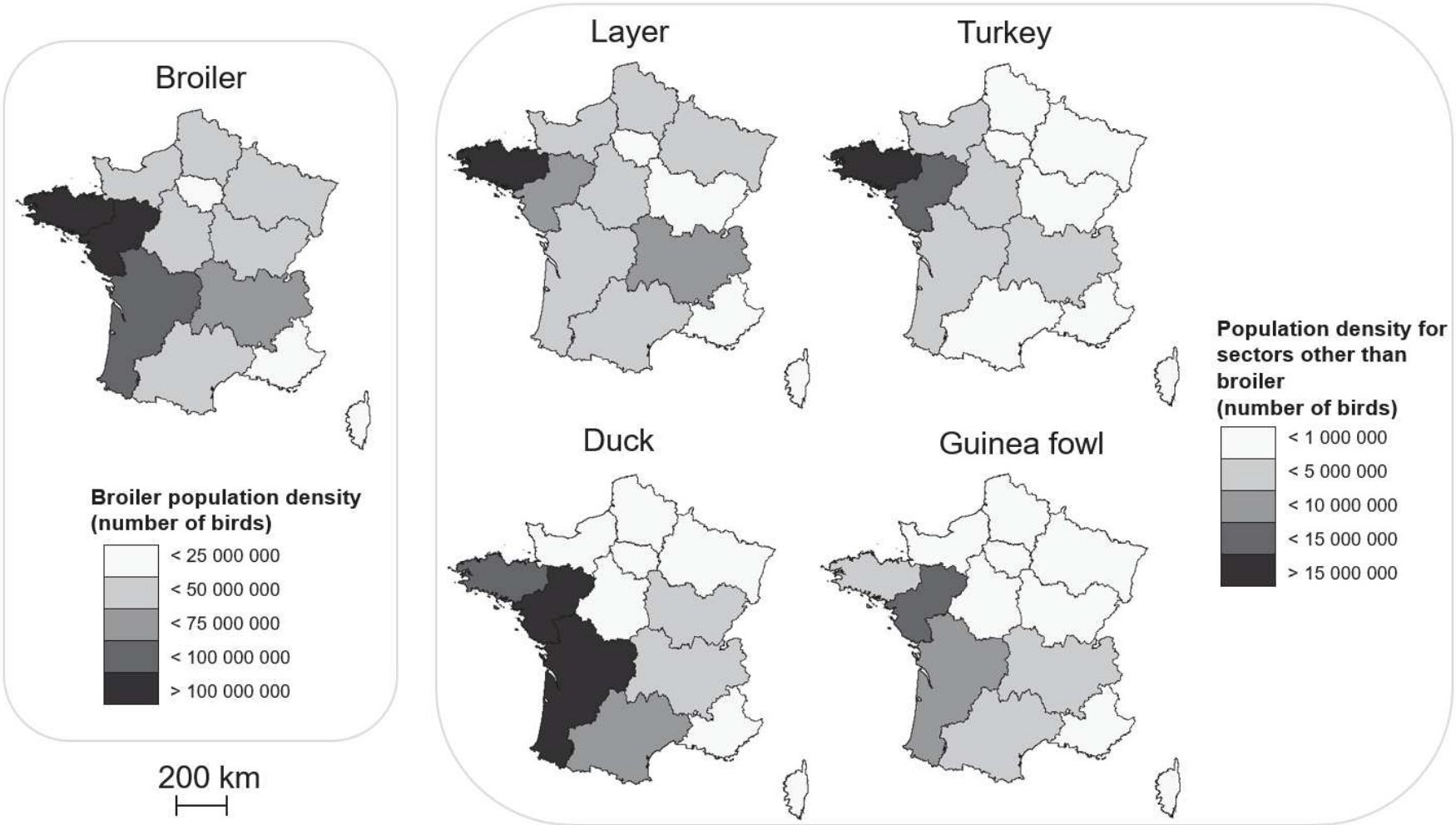
D


Total grandparent fattening duck
100 000
Total grandparent fattening duck DOD
0,9 M
Total breeder fattening duck
0,9 M
Total fattening duck DOD
35 M
Total fattening duck
35 M
GP FD
15 000
H GP FD
0,9 M DOD
BR FD
0,9M
17 %
66 %
17 %
H Int S FD
H Int P FD
6 M
DOD
23 M
DOD
H Ind FD
6 M
DOD
87.5%
12.5%
6%
85%
9%
50%
50%
FD Int with H
7M
22%
FD Int without H
23M
62,5%
FD Ind
5M
15,5%

E


Total grandparent guinea fowl
190 00
Total grandparent guinea fowl DOGF
0,4 M
Total breeder guinea fowl
0,4 M
Total DOGF
30 M
Total guinea fowl
30 M
GP GF
190 000
H GP GF
0,4 M
34%
52%
14%
BR Int P
0,13 M
BR Int S
0,21 M
BR Ind
0,06 M
7,8 M
DOGF
H Int P
H Int S
12,1 M
DOGF
H Ind
3,9 M
DOGF
81%
9%
10%
45%
5%
45%
5%
23%
67%
7%
3%
I Int
18 M
60%
I Ind
3 M
10%
FR Int
8,1 M
27%
FR Ind
0,9 M
3%

Supplementary file 4. Spatial distribution of the poultry population density according to the different production sectors.



Supplementary file 5. Sensitivity analysis

A sensitivity analysis was conducted to identify which parameters influence the most the immunity level and cost-benefit analysis (CBA) outputs. This analysis was conducted only on the vaccination protocols that offer the highest immunity level: vaccination of all farms with an inactivated vaccine (Protocol P6) and vaccination of all day-old birds in all hatcheries with a recombinant vaccine (Protocol P7).

1. Parameters which influence the immunity level outputs

As AI vaccination is not currently authorised in France, no data are available on AI vaccine application in the French context. To overcome this lack of information, three hypotheses were made in a context of a mandatory vaccination: the vaccination coverage to be reached would be optimal both in terms of percentage of 1) farms vaccinated and 2) birds vaccinated within the farm and 3) the vaccines used would be effective. For the three hypothesis, we looked at which percentage, the immunity level for the whole poultry population would be above or equal to 60% (Table 1).

Table 1. Minimum values of vaccination coverage and vaccine efficacy parameters to provide an immunity level for the whole poultry population above or equal to 60%.

Vaccination protocol	Combination of parameters at which immunity level for the whole poultry population is above or equal to 60%		
	% of vaccination coverage		Vaccine efficacy
	% of farms vaccinated	% of birds vaccinated	
Inactivated farm vaccine (P6)	70%	*95%**	*92%**
	*100%**	65%	*92%**
	*100%**	*95%**	64%
Recombinant hatchery vaccine (P7)	66%	*98%**	*92%**
	*100%**	65%	*92%**
	*100%**	*98%**	62%
Minimum values for both protocols	88%	88%	77%

* Value of parameters used for the immunity modelling, under the current hypothesis.

Under our current hypothesis, the minimum farm vaccination coverage required would be 70% to reach an immunity level above 60% of the whole population. If the farm vaccination coverage reach 100% then the vaccination coverage within a farm could be as low as 65% or the level of vaccine efficacy as low as 64% to ensure this immunity level. When looking at hatchery vaccination, the trend is the same, with even lower values required for farm coverage or vaccine efficacy. The minimum values required for the three parameters to reach this threshold immunity level would be 15-20% lower than our current hypothesis values (with 88%, 88% and 77% respectively).

2. Parameters which influence the cost-benefit analysis outputs

We looked at which level the cost of the vaccination strategy would be equal to the benefits, i.e. that the benefit-cost ratio (BCR) would be equal to 1 (Table 2), for the following parameters: cumulated incidence, vaccination cost, culling indemnities, benefits and immunity level.

For vaccination cost, compensation and benefit, we considered the variation as a percentage of the initial cost used for the CBA. An increase in culling indemnities are due to the increase of the disease spread within the non-vaccinated bird population. A reduction in benefit represents the reduction of the value of vaccinated birds on the market (e.g. due to a market shock).

Table 2. Break-even point for each parameters

Parameters		**Cumulated incidence (%)**		**Vaccination cost (%)**		**Variation in culling indemnities (%)**		**Variation in benefits (%)**		**Immunity level provided by vaccination (%)**	
Vaccination protocols		**P6**	**P7**	**P6**	**P7**	**P6**	**P7**	**P6**	**P7**	**P6**	**P7**
Sectors	Broiler	5.5	3	45	75	outlier	outlier	210	120	outlier	100
	Layer	2	0.5	120	500	200	700	90	30	80	60

	Turkey	0.8	0.5	300	500	500	700	40	30	65	60
	Duck	0.9	-	250	-	500	-	45	-	65	-
	Guinea fowl	2.4	-	105	-	150	-	95	-	87	-

P6: vaccination of all farm with an inactivated vaccine; P7: Vaccination of all day-old birds at the hatchery with a recombinant live vaccine; CBA: cost-benefit analysis, outlier: when no value allowed reaching a BCR equals to 1.

The break-even analysis showed that vaccination is efficient for short lifespan birds like broilers or guinea fowl when the cumulated incidence is high, while vaccination can be efficient even when the cumulated incidence is low for long lifespan birds (i.e. layer, turkey and duck). Hatchery vaccination ensure a positive BCR at a lower cumulated incidence than farm vaccination.

Moreover, this analysis showed that vaccination protocols are still efficient for long lifespan birds even if a large increase of the costs (vaccination cost and compensation) occurred. For broiler the vaccination cost must be reduced to reach a positive BCR and even if the compensation value is 0 (no loss of non-vaccinated birds due to the disease), the BCR would not be positive. Hatchery vaccination ensure a positive BCR at higher cost than farm vaccination.

The variation in benefit showed that vaccination protocols are still efficient for long lifespan birds even if the benefits are reduced while for short lifespan birds like broiler, the benefit must increase to reach a BCR above 1. Hatchery vaccination ensure a positive BCR at lower benefit than farm vaccination.

At last, the break-even analysis conducted on the immunity level provided by the immunity modelling showed that for long lifespan birds, vaccination protocols are still efficient even if the level of immunity ensured by vaccination is low. For broiler, a protocol using recombinant hatchery vaccination (P7) must provide a perfect level of immunity to reach a BCR equals to 1 while a protocol using farm vaccination (P6) cannot provide a positive BCR under the current hypothesis. Hatchery vaccination ensure a positive BCR at lower level of immunity than farm vaccination.

The sensitivity analysis was conducted using the Standardized Regression Coefficient method (Table 3). This analysis showed that the cost of vaccination and the level of immunity are the parameters that have the higher impact on the BCR.

Table 3. Results of the sensitivity analysis with calculation of standardized regression coefficient

Parameters	**Standardized Regression Coefficient**
Cost of vaccination	0.29
Immunity level	0.23
Prevalence	0.15
Value of birds	0.10

Annexe 3: “Supplementary files” de l’article 3: Risk assessment of avian influenza viruses spread within French broiler production network

Estimation du niveau de biosécurité des élevages avicoles français

Afin de pouvoir classer les différents élevages avicoles français en fonction de leur niveau de biosécurité, nous avons défini une grille (Table 1). Cette grille liste l’ensemble des critères qu’un élevage doit respecter pour être classé dans un niveau de biosécurité.

Nous utilisons les définitions de l’arrêté du 8 février 2016 relatif « aux mesures de biosécurité applicables dans les exploitations de volailles et d'autres oiseaux captifs dans le cadre de la prévention contre l'influenza aviaire » :

- "Exploitation" : toute installation agricole dans laquelle des volailles ou d'autres oiseaux captifs sont élevés ou détenus.
- "Unité de production" : toute partie d'une exploitation qui se trouve complètement indépendante de toute autre unité du même établissement en ce qui concerne sa localisation et les activités routinières de gestion des volailles ou autres oiseaux captifs qui y sont détenus ;

Précision: Pour un élevage de volailles en claustration (bâtiment seul sans parcours extérieur), une unité de production correspond à un bâtiment. Pour un élevage de volailles en plein-air (présence d’un parcours extérieur) et de palmipèdes gras, une unité de production correspond à un ou plusieurs couples bâtiments avec parcours (un ou plusieurs parcours pour un bâtiment mais jamais un seul parcours pour plusieurs bâtiments).

- "Zone professionnelle" : espace de l'exploitation délimité à l'extérieur de la zone d'élevage, réservé à la circulation des personnes et véhicules habilités et au stockage ou transit des produits entrants et sortants ;
- "Zone d'élevage" : espace de l'exploitation constitué par l'ensemble des unités de production ;
- "Site d'exploitation" : espace de l'exploitation constitué par la zone d'élevage et la zone professionnelle ;

Pour qu'un élevage soit classé dans un niveau de biosécurité, il faut qu'il respecte :

- L'ensemble des critères des niveaux de biosécurité inférieurs ;
- L'ensemble des critères du niveau ciblé ;
- Ne respecte pas au moins l'un des critères du niveau supérieur.

Exemple : un élevage d'autruche bleue qui respecte tous les critères du niveau 2 dans lequel le sas sanitaire est délimité et l'éleveur se lave les mains à l'entrée mais ne change pas de botte est classé en niveau 2.

Table 1 : Grille de critères des différents niveaux de biosécurité (de très faible à très élevé)

Niveau de biosécurité	Caractéristiques
1 Très faible	aucun critère
2 Faible	- L'unité de production comporte au moins un bâtiment d'élevage dans lequel les oiseaux peuvent être maintenus en claustration si nécessaire (inclus les élevages de production plein-air dans lesquels les oiseaux peuvent être maintenus en claustration, par exemple dans le cadre d'une crise sanitaire) - Présence d'un sas sanitaire à l'entrée de chaque unité de production. - Délimitation de la zone d'élevage par une séparation physique (clôture, haie, etc.) - Protection de la zone de stockage de l'aliment contre les oiseaux sauvages
3 Intermédiaire	- Division du sas sanitaire avec une planche ou équivalent (sas en 2 ou 3 zones) - Changement de botte ou utilisation de sur-chaussures dans le sas sanitaire - Nettoyage et désinfection des mains dans le sas sanitaire - Site d'exploitation effectivement fermé par un portail ou une chaine (seules les personnes autorisées à travailler sur l'exploitation peuvent y pénétrer) - Vérification de l'état de propreté des véhicules et du matériel partagé à l'entrée du site d'élevage

	- Mise en place d'un plan de lutte contre les nuisibles (ex. rongeurs) et limitation de l'entrée des oiseaux sauvages dans le bâtiment (Portes, fenêtres et entrées d'air grillagées) - Pour les élevages plein-air, points d'alimentation et d'abreuvement à l'intérieur du bâtiment
4 Elevé	- L'ensemble du site d'exploitation délimité par une séparation physique (clôture, haie, etc.) - Désinfection possible des véhicules et du matériel partagé à l'entrée du site d'élevage - Pour les élevages plein-air, parcours protégés par des filets
5 Très élevé	- Changement de vêtements et douche des personnes à l'entrée du site d'exploitation - Présence d'une zone de décontamination désignée par un panneau à l'entrée du site avec désinfection systématique des véhicules et du matériel partagé sur cette zone - Etanchéité du ou des bâtiments vis-à-vis des nuisibles et des oiseaux sauvages

Sources : (Delpont et al., 2018; Gelaude et al., 2014; ITAVI, 2019)

Références :

Delpont, M., Blondel, V., Robertet, L., Duret, H., Guerin, J.-L., Vaillancourt, J.-P., Paul, M.C., 2018. Biosecurity practices on foie gras duck farms, Southwest France. Preventive Veterinary Medicine 158, 78–88. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.07.012

Gelaude, P., Schlepers, M., Verlinden, M., Laanen, M., Dewulf, J., 2014. Biocheck.UGent: A quantitative tool to measure biosecurity at broiler farms and the relationship with technical performances and antimicrobial use. Poultry Science 93, 2740–2751. https://doi.org/10.3382/ps.2014-04002

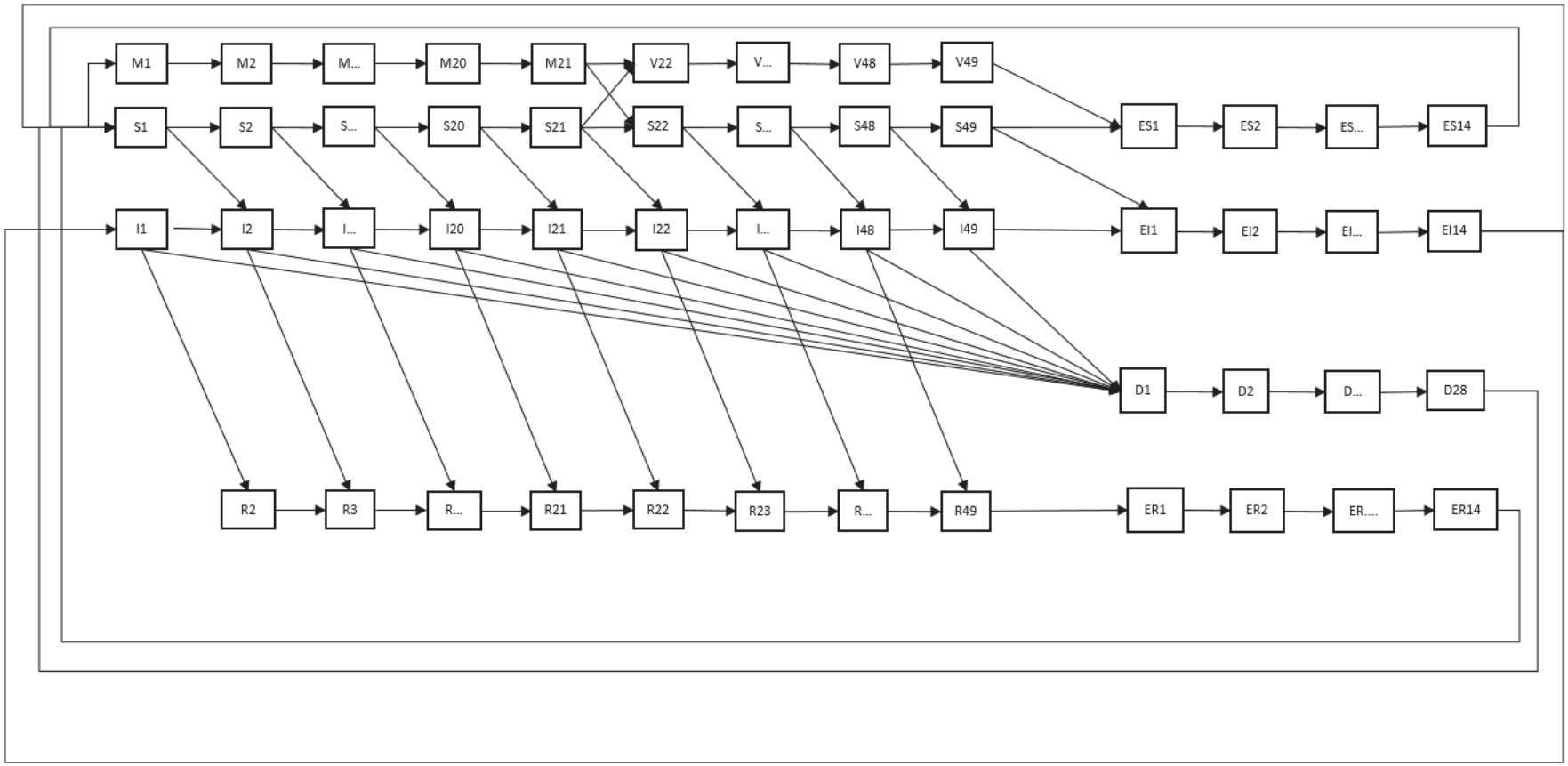
ITAVI, 2019. Arbre de decision: Toutes les fiches relatives aux mesures de biosécurité IA http://influenza.itavi.asso.fr/ (accessed 5.27.20).

Annexe 4 : “Supplementary files” de l’article 4: Use of epidemiological modelling to assess vaccination protocols against avian influenza in French broiler production network

S1. Schematic discrete-time representation of the compartmental model for broiler (A), selection pullet (B) and selection layer (C) in the French broiler production networks

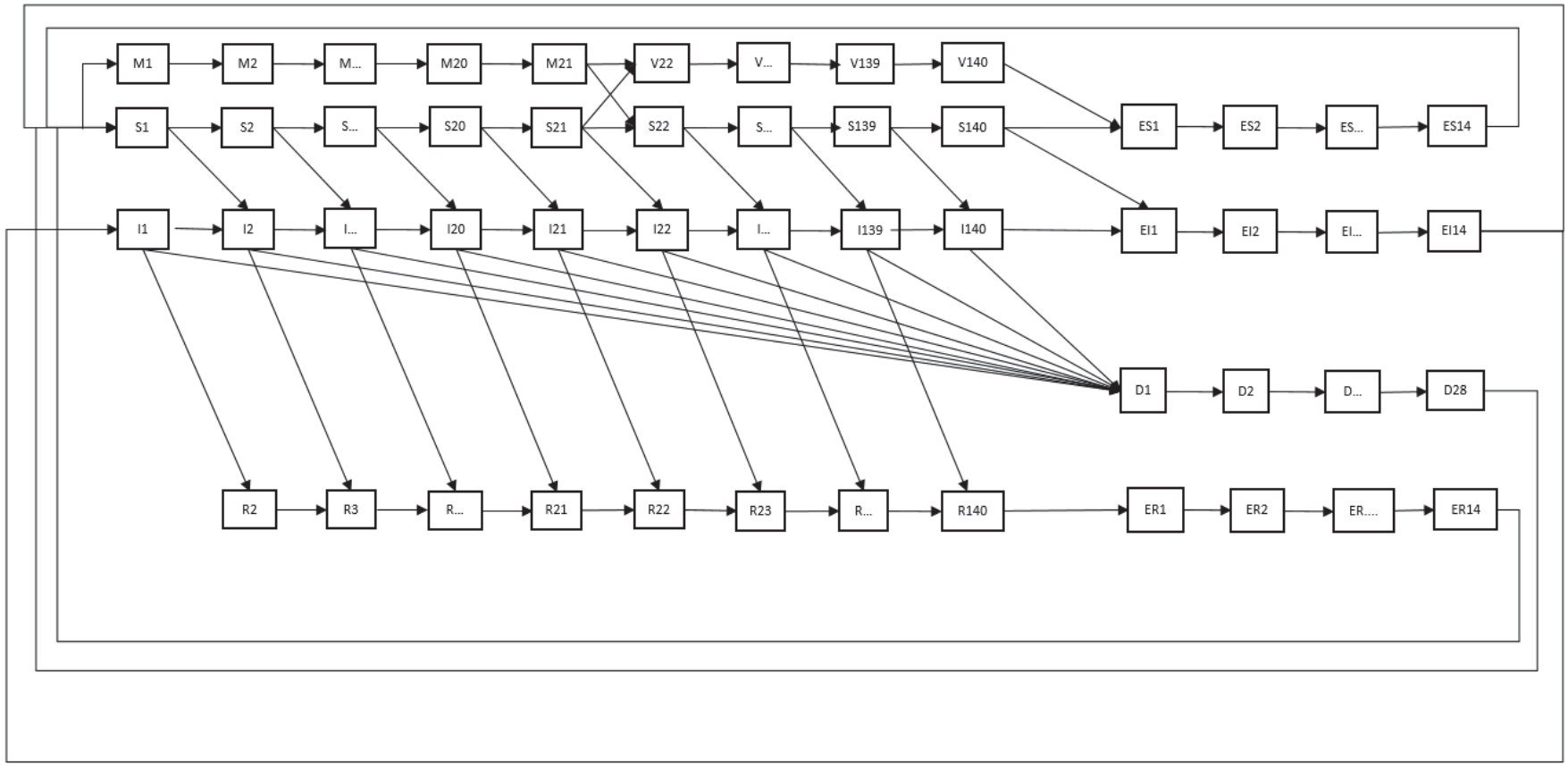
A

Schematic discrete-time representation of the compartmental model for broiler production (49 days of production period). Each sub-compartment stands for one day of the production period. S: susceptible farms, I: infected farms, R: recovered farms, M: presence of maternal immunity, V: vaccinated farms, ES: susceptible empty farms, ER: recovered empty farms, EI: infected empty farms and D: depopulated farms.



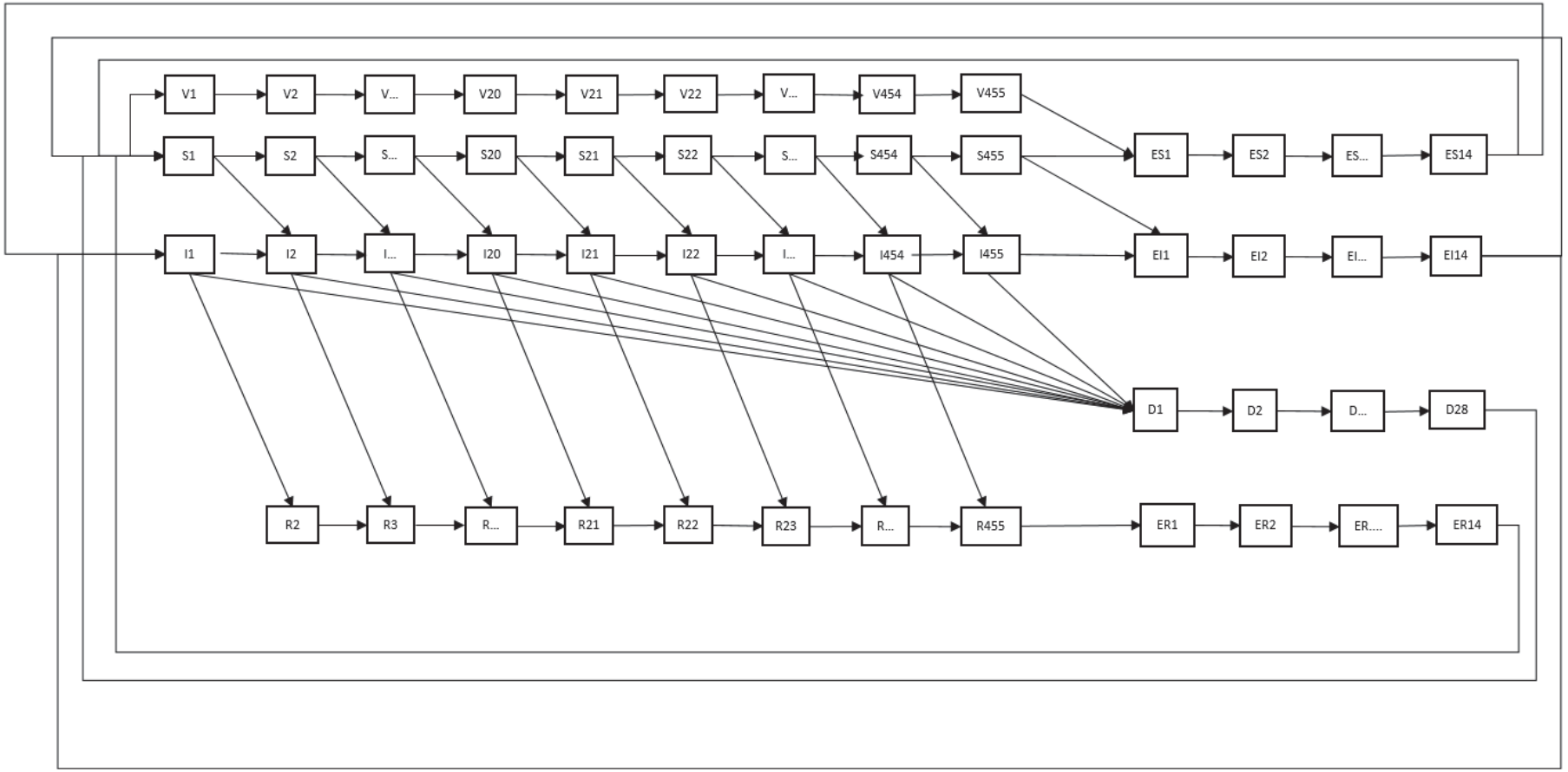
B

Schematic discrete-time representation of the compartmental model for pullet production (140 days of production period). Each sub-compartment stands for one day of the production period. S: susceptible farms, I: infected farms, R: recovered farms, M: presence of maternal immunity, V: vaccinated farms, ES: susceptible empty farms, ER: recovered empty farms, EI: infected empty farms and D: depopulated farms.



C

Schematic discrete-time representation of the compartmental model for selection (layer) (455 days of production period). Each sub-compartment stands for one day of the production period. S: susceptible farms, I: infected farms, R: recovered farms, V: vaccinated farms, ES: susceptible empty farms, ER: recovered empty farms, EI: infected empty farms and D: depopulated farms.



S2. Calculation of the baseline transmission rate

To calculate the baseline transmission rate for our model, we used data from a previous modelling work based on the 2016-17 H5N8 epizootic in France (Andronico et al., 2019).

In this model, the authors calculate the force of infection according to the type of farms infected (palmipeds or galliformes farms) and the area where the farms are located (in Landes department or in department other than Landes) using the following frequency-dependant formula:

$$BTR_{ij} = \psi_i * \phi_j * \alpha_{SZ}(i,j,t) * \frac{\beta}{N_i(d_c)} \quad (1)$$

Where BTR_{ij} is the transmission rate from farm *i* to farm *j*, ψ_i is the relative infectivity of *i* (with $\psi_i = 1$ for palmipeds and $\psi_i = \psi$ for galliformes farms), φ_j is the relative susceptibility of *j* (with $\varphi_j = 1$ for palmipeds and $\varphi_j = \varphi$ for galliformes farms), $\alpha_{sz}\ (i, j, t)$ is a multiplicative term accounting for changes in transmission in the surveillance zones, $\beta(t)$ is the transmission rate, d_c is a cutoff distance, $N_i\ (d_c)$ is the number of farms within distance d_c from *i*, and d_{ij} is the distance between farms *i* and *j*.

As our model is applied to galliformes farms, mainly produced out of the Landes department, we used the following parameters provided by (Andronico et al., 2019) (Table 1). These estimates are based on a cutoff distance of d_c = 15 km.

Table 1 : Estimates of model parameters for the best fitting model (latent period L=1 day, incubation period T=7 days, delay between infection and preventive culling or detection D=5 days, and cutoff distance d_c =15 km) (from (Andronico et al., 2019)).

Parameter	Mean	95% Confidence intervals
Relative infectivity of galliformes farms (ψ)	0.39	0.10, 0.85
Relative susceptibility of galliformes farms (φ)	0.20	0.15, 0.27
Effect of surveillance zones on transmission rate (α_{sz})	0.58	0.42, 0.80
Transmission rate (all departments except for Landes) (β_0)	0.23	0.16, 0.31

We fitted a gamma distribution to each of these parameters, by minimising the L1 norm of the error (i.e. the sum of absolute errors) of the three summary statistics in Table 1.

As our model was applied at the national level, we replaced N_i (d_c) by the expected number of farms in France in a circular area of 15km radius (17 farms). We also made the hypothesis that surveillance would be applied once the first outbreak was detected.

To obtain a distribution for BTR_{ij}, we performed a Monte Carlo simulation in which we sampled each parameter in equation (1) from its fitted gamma distribution and calculated BTR_{ij} with each parameter set. We repeated this 10^6 times. The resulting distribution is presented in figure 1. The median value for BTR_{ij} was $5.4 .10^{-4}$

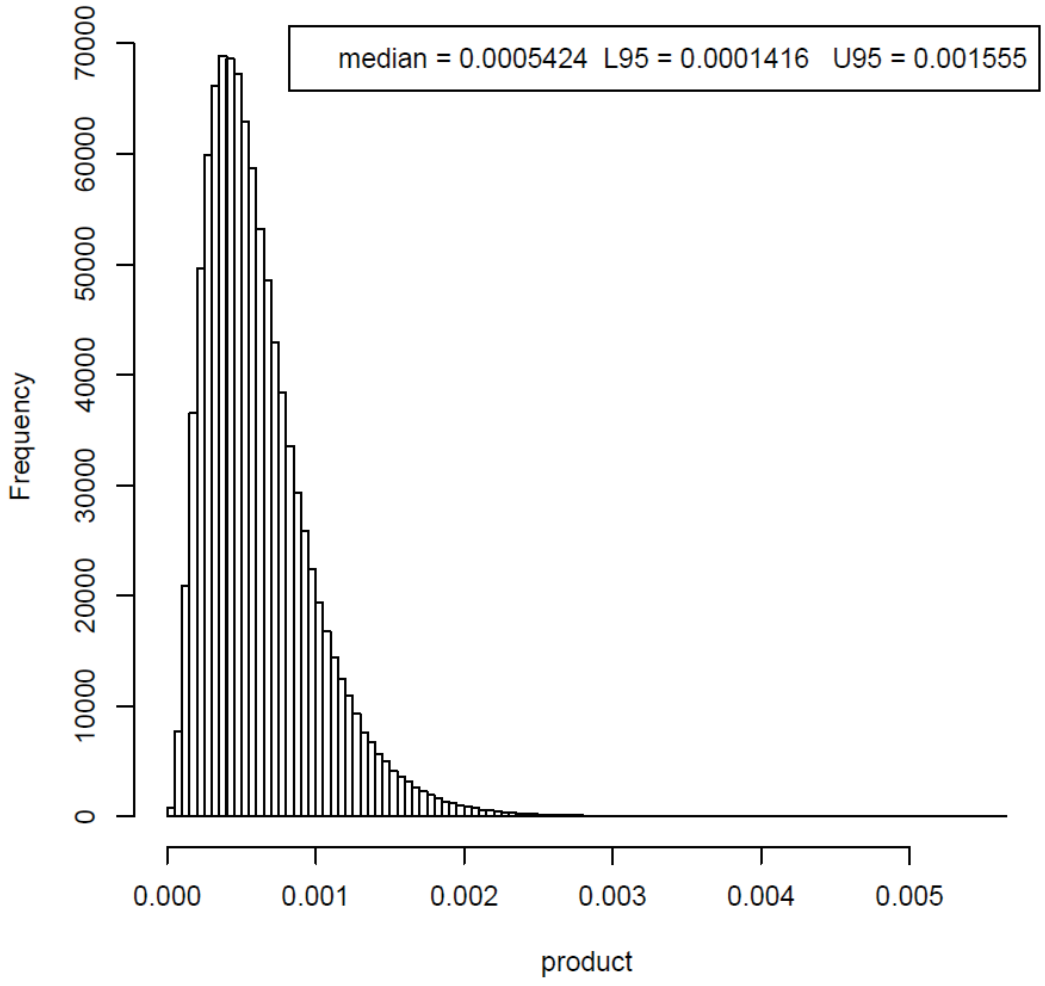
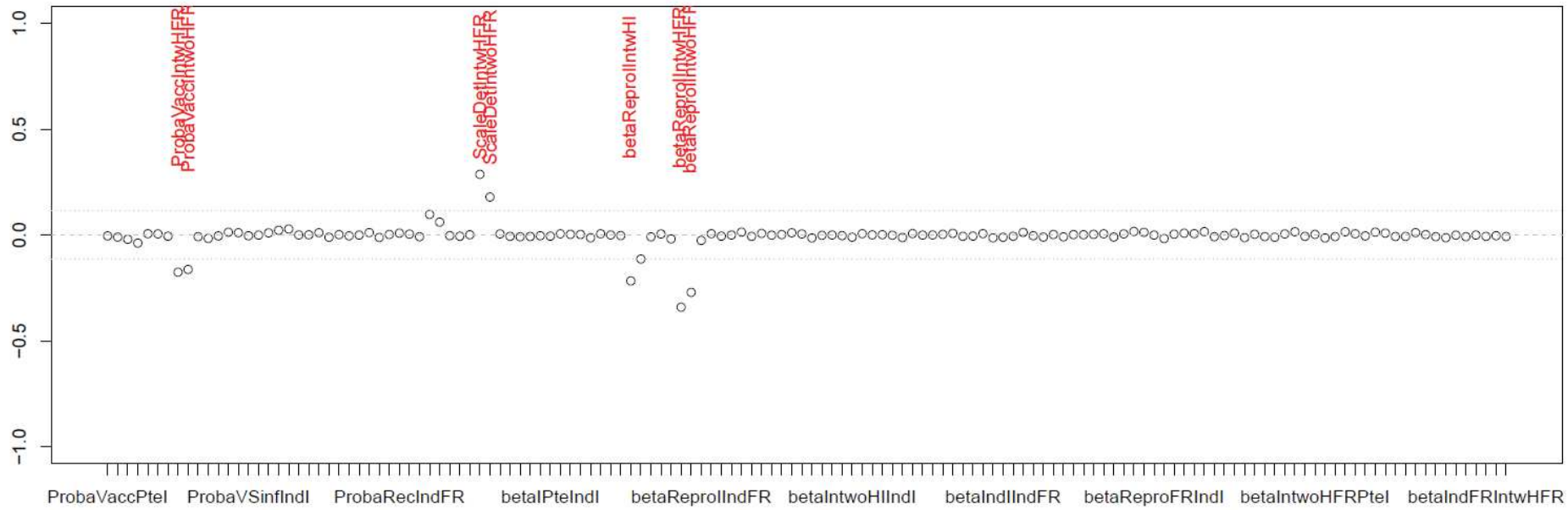


Figure 1: Histogram of Monte Carlo simulation results for the transmission rate from farm *i* to farm *j* (BTR_{ij}) estimated from (Andronico et al., 2019).

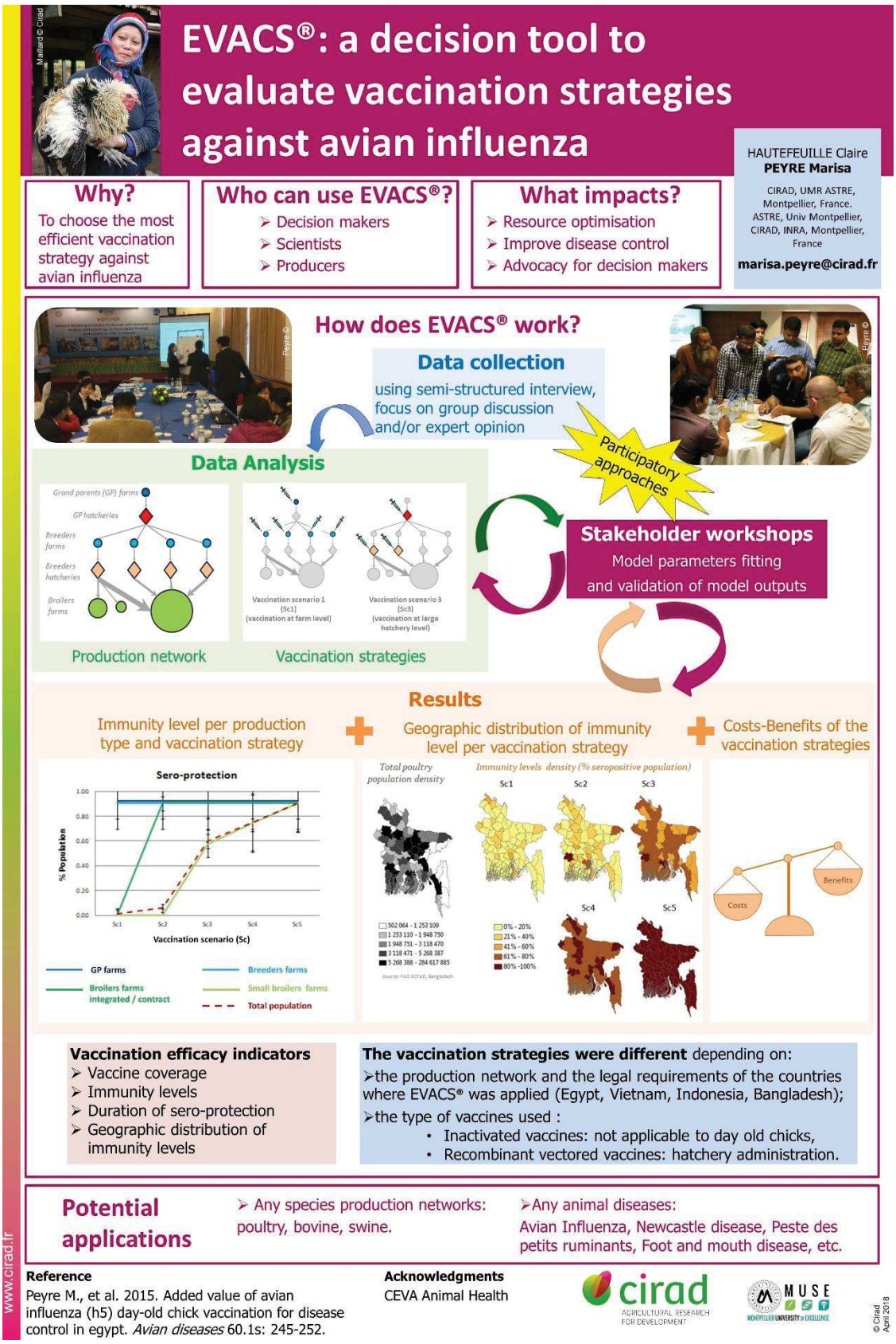
References:

Andronico, A., Courcoul, A., Bronner, A., Scoizec, A., Lebouquin-Leneveu, S., Guinat, C., Paul, M.C., Durand, B., Cauchemez, S., 2019. Highly pathogenic avian influenza H5N8 in south-west France 2016–2017: A modeling study of control strategies. Epidemics 28, 100340. https://doi.org/10.1016/j.epidem.2019.03.006

S3. Standardized regression coefficient (SRC) value for all the parameters tested by the sensitivity analysis. The 5% of parameters with the most extreme values (i.e. furthest from 0) are named in red.



Annexe 5 : Poster “EVACS: a decision tool to evaluate strategies against avian influenza”



Annexe 6 : Poster "Evaluation of vaccination strategies against Newcastle disease and avian influenza in French poultry production networks: Application of the EVACS tool"

EVALUATION OF VACCINATION STRATEGIES AGAINST NEWCASTLE DISEASE AND AVIAN INFLUENZA IN THE FRENCH POULTRY PRODUCTION NETWORKS: APPLICATION OF THE EVACS® TOOL.

Claire Hautefeuille [1,2*], *Billal Azzouguen* [1], *Simon Mouchel* [2], *Gwenaëlle Dauphin* [2] and *Marisa Peyre* [1]
[1] UMR ASTRE, Univ Montpellier, CIRAD, INRA, Montpellier, France / [2] CEVA Santé animale, Libourne, France

Introduction

France faced two epizootic waves of highly pathogenic avian influenza (HPAI) in poultry in 2015-2017. The objective of this work was to compare the effectiveness of different vaccination strategies against HPAI covering the main French poultry production sectors.

Methods

EVACS® combines a network analysis model with a stochastic immunity model to estimate the AI immunity levels and the spatial distribution of this immunity for each strategies and production sectors. Data were collected from the French Ministry of Agriculture, poultry sectors representatives and CEVA.

Results

- The most effective and cost-benefit vaccination strategies are the ones including all bird species and production types.
- Vaccination strategies covering reproduction stocks, chicken and turkey populations enabled to reach 60% of sero-protection at the national level.

1-Network analysis

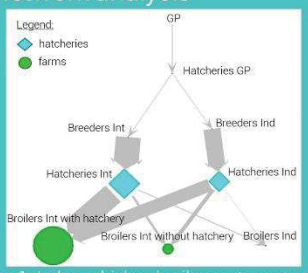


Figure 1: Indoor chicken broiler sector network analysis. GP: grand parents, Int: integrated, Ind: independent

2-Definition of vaccination strategies

Table 1: List of strategies using farm or hatchery vaccination according to the species, production type and integration level.

Species	All species	Layer		Broiler and Turkey				Duck				Guinea fowl			
Production type	GP and Breeders	indoor	outdoor	outdoor		indoor		outdoor		indoor		outdoor		indoor	
Integration level (hatchery)	Ind	Ind		Int	Ind	Int	Ind	Not considered				Not considered			
Integration level (farm)	Int	Not considered		Not considered		Int	Ind	Int	Ind	Int	Ind	Int	Ind	Int	Ind
Strategy 1	Farm	Hatchery		Hatchery		None		None				None			
Strategy 2	Farm	Hatchery		Hatchery		Hatchery	None	None				None			
Strategy 3	Farm	Hatchery		Hatchery		Farm	None	Farm	None			None			
Strategy 4	Farm	Hatchery		Hatchery		Hatchery		None				None			
Strategy 5	Farm	Hatchery		Hatchery		Hatchery		Farm	None	Farm	None	None			
Strategy 6	Farm	Hatchery		Hatchery		Hatchery		Farm	None	Farm	None	Farm	None	Farm	None
Strategy 7	Farm	Hatchery		Hatchery		Hatchery		Farm				Farm			

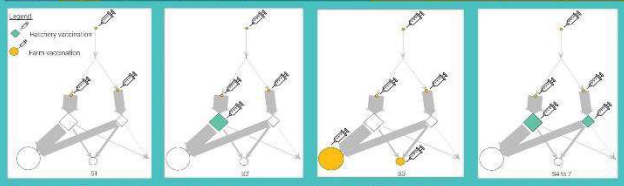


Figure 2: Description of vaccination strategies (S) in the indoor broiler sector. Vaccination strategies were defined according to integration level identified with the network analysis.

3-Immunity levels

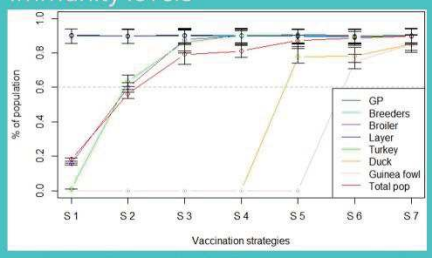


Figure 3: Overall immunity level per poultry production type according to the different vaccination strategies. The level of a sero-protection of 60% of population is considered to be sufficient to limit the disease spread.

4-Spatial distribution of the immunity levels

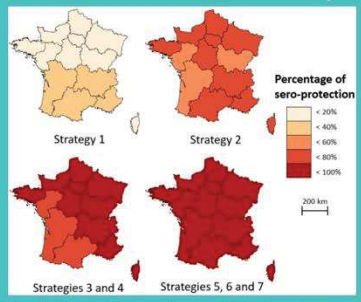


Figure 4: S3 to 7 allowed to reach a spatially homogenous sero-protection above 60% of the entire population.

5-Cost-benefits Analysis (CBA)

Table 2: CBA of the most effective strategies (sero-protection level > 60%). Hatchery vaccination (S4) ensured a better C/B ratio than farm vaccination of indoor broilers/turkeys (S3). Strategies including duck vaccination were the most efficient (S5 to S7).

Vaccination strategy	Costs		Benefits	Cost/ Benefits ratio
	Vaccination costs (million euros)	Losses costs (million euros)	Avoided losses (million euros)	
Strategy 3	80	51	116	1,1
Strategy 4	48	49	118	0,8
Strategy 5	54	33	126	0,7
Strategy 6	56	31	127	0,7
Strategy 7	57	28	128	0,7

Discussion

- Hatchery vaccination allowed to reach more birds (independent farms) than farm vaccination.
- As vaccination effectiveness is questionable in duck and guinea fowl populations, vaccination strategies involving only other poultry populations allowed to give a sufficient sero-protection level with satisfactory cost-benefit ratio.
- This methodology has been applied for the evaluation of vaccination strategies against Newcastle disease in France and similar results were observed.
- This work can be used for decision-making of vaccination strategies.

References:
- Peyre M., et al. 2015. Added value of avian influenza (h5) day-old chick vaccination for disease control in Egypt. *Avian diseases* 60.1s: 245-252.
- Hautefeuille C. and Peyre M. 2018. EVACS: a decision tool to evaluate vaccination strategies against avian influenza. *International Symposium on Avian Influenza*. Brighton, UK, April 15-18th 2018

Contact:
claire.hautefeuille@cirad.fr

Résumé

75% des maladies infectieuses chez l'homme sont des zoonoses, c'est-à-dire d'origine animale. La crise sanitaire actuelle liée à la Covid-19 nous rappelle ce risque élevé d'émergence de maladies zoonotiques ainsi que leur impact parfois majeur. Le contrôle de ces maladies est donc un enjeu crucial pour la sécurité sanitaire des populations humaines et animales dans ce monde globalisé. Les virus influenza ont été à l'origine de quatre pandémies majeures au cours du siècle dernier. A partir de 2003, ces virus ont entrainé un grand nombre d'épizootiques catastrophiques pour les élevages avicoles dans de nombreux pays. Si le rôle des oiseaux sauvages est clairement identifié dans la diffusion mondiale de ces virus influenza, les mobilités humaines, matérielles et animales au sein des réseaux de production avicoles interviennent également dans cette diffusion. La vaccination, couplée à la surveillance des foyers et à la biosécurité des élevages, permet de limiter l'impact et la circulation de la maladie dans un élevage et donc dans un réseau de production avicole. Les stratégies de vaccination à mettre en oeuvre doivent prendre en compte le contexte épidémiologique, la structure du réseau, les différents types de vaccins et les ressources disponibles. L'objectif de ce travail de thèse est de comprendre le rôle des mobilités humaines, matérielles et animales entre les élevages dans le risque de diffusion des virus IA au sein des réseaux de production avicole et de proposer un outil d'aide à la décision pour déterminer et évaluer des stratégies de vaccination basées sur ces risques et capables contrôler la diffusion virale au sein de ces réseaux. Pour ce faire, une revue de la littérature a tout d'abord été réalisée pour identifier les différentes mobilités existantes au sein des réseaux de production avicoles. Cette revue montre que le rôle de ces mobilités est rarement pris en compte sur l'ensemble des réseaux de production. Le développement de l'outil d'évaluation s'est appuyé sur un outil existant, appelé EVACS, composé de cinq modules : analyse de réseau, définition des stratégies de vaccination à tester, simulation du niveau d'immunité, distribution géographique de cette immunité et analyse coût-bénéfice. Au cours de ce travail de thèse, cet outil a été complété par un module d'évaluation des risques informant un module de modélisation épidémiologique de la circulation virale au sein des réseaux de production. L'outil a été appliqué sur plusieurs filières avicoles françaises afin de comparer des stratégies basées sur l'usage de vaccins inactivés appliqués à la ferme et de vaccins recombinants avec une application au couvoir. Nos résultats ont montré qu'en France, les protocoles de vaccination au couvoir basés sur un vaccin recombinant sont les plus efficients pour les filières poulet de chair, poule pondeuse et dinde. Le module d'évaluation des risques a permis de mettre en évidence les élevages qui présentaient le risque de transmission inter-élevages le plus élevé : dans la filière de poulets de chair, les élevages en claustration intégrés au sein de la même organisation de production ont un risque plus élevé de transmission virale entre eux que les autres types d'élevages. Le module de modélisation épidémiologique, qui permet de tester l'impact des stratégies vaccinales sur la diffusion virale, a démontré l'importance de l'immunité maternelle pour limiter efficacement la diffusion virale au sein du réseau de production de poulets de chair français. Nos travaux ont confirmé l'intérêt de l'outil EVACS pour évaluer et définir de manière originale et complète les stratégies de vaccination les plus adaptées selon les ressources disponibles, les besoins des réseaux de production avicole et les contextes épidémiologiques. Cet outil complet constitue un outil d'aide à la décision pertinent pour les gestionnaires de la santé animale dans leurs besoins de choisir des stratégies de vaccination les plus adaptées et les plus efficientes.

Abstract

75% of infectious diseases in humans are zoonoses, i.e. of animal origin. The current health crisis linked to Covid-19 reminds us of this high risk of emergence of zoonotic diseases. The control of these diseases is therefore a crucial issue to ensure the sanitary safety of human and animal populations in this globalized world. Influenza viruses have been the cause of four major pandemics during the last century. Since 2003, these viruses have led to numerous epizootics that have been catastrophic for poultry farms in many countries. While the role of wild birds is clearly identified in the global spread of these influenza viruses, the movements of birds, humans and equipment within poultry production networks also play a role in this viral spread. Vaccination, coupled with outbreak surveillance and farm biosecurity, can limit the impact and circulation of the disease within a farm and thus within a poultry production network. The vaccination strategies to be implement must take into account the epidemiological context, the structure of the network, the different types of vaccines and the available resources. The objective of this thesis work is to understand the role of human, material and animal movements between farms in the risk of diffusion of AI viruses within poultry production networks and to propose a decision support tool to determine and evaluate vaccination strategies based on these risks and capable of controlling viral diffusion within these networks. To do so, a literature review was first conducted to identify the different existing movements within poultry production networks. This review highlights that the role of these movements are rarely considered on entire production networks. The development of an evaluation tool was based on an existing tool, named EVACS, which is composed of five modules: network analysis, definition of vaccination strategies to be tested, simulation of the immunity level, geographical distribution of this immunity and cost-benefit analysis. During this thesis work, the tool has been expanded with two newly developed modules: a risk assessment module, which informs an epidemiological modelling module to modelise the viral spread within production networks. The tool has been tested on several French poultry sectors to compare strategies based on the use of inactivated vaccines applied on the farm and recombinant vaccines with an application at the hatchery. We found that hatchery vaccination protocols based on a recombinant vaccine are the most efficient for the broiler, laying hen and turkey sectors for the French production network. The risk assessment module allowed us to identify the farms with the highest risk of between farm virus transmissions: in the broiler sector, indoor farms integrated within the same production organization have a higher risk of viral transmission between one another than other types of farms. The epidemiological modelling module, which tests the role of vaccination strategies on viral spread, has shown the role of maternal immunity in limiting viral spread within the French broiler production network. Our work finally confirmed the value of the EVACS tool to evaluate and define in an original and complete way the most appropriate vaccination strategies according to the available resources, the needs of the poultry production networks and the epidemiological contexts. This comprehensive tool is a relevant decision support tool for animal health authorities in their needs to choose the most appropriate and efficient vaccination strategies.