

Non adéquation des souches vaccinales et circulantes : rôle des virus de type B

Laurence Josset

Institut des Agents Infectieux - Hospices Civils de Lyon

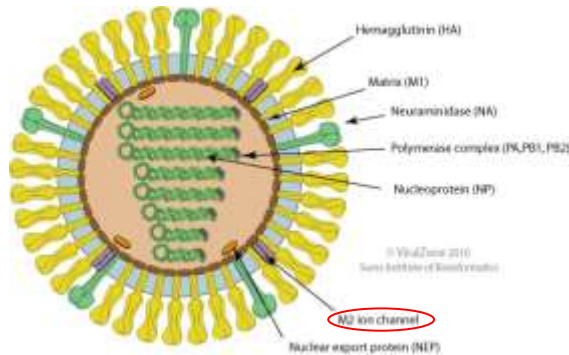


Liens d'intérêt

- Participation à un comité consultatif organisé par Sanofi Pasteur
- Coordonnateur scientifique du PHRC-I BMiG
- Membre du conseil scientifique d'ESWI (*European Scientific Working group on Influenza*).

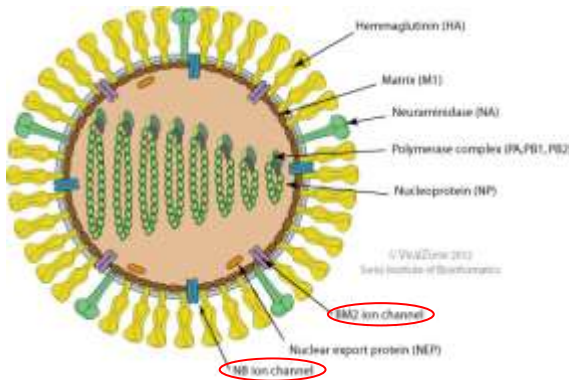
Diversité des virus influenza responsables des grippes saisonnières

Orthomyxoviridae



● Virus influenza de type A :

- Infecte l'homme et de nombreuses espèces animales (réservoir : oiseaux aquatiques sauvages)
- Nombreux sous-types : H1N1, H3N2, H5N1, H7N9... 18 HA et 11 NA
- Responsable des épidémies et pandémies de grippe

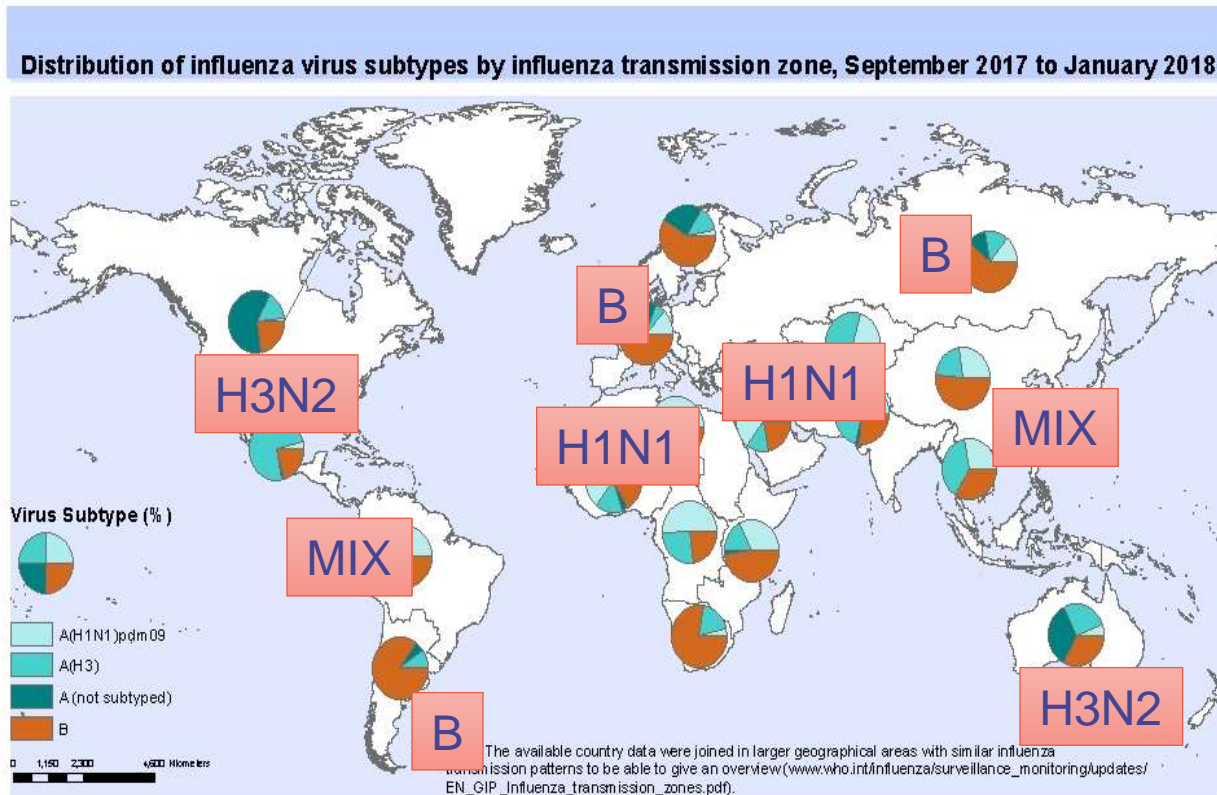


● Virus influenza de type B :

- Infecte presque exclusivement l'homme
- 2 lignages : Victoria et Yamagata
- Responsable des épidémies saisonnières de grippe

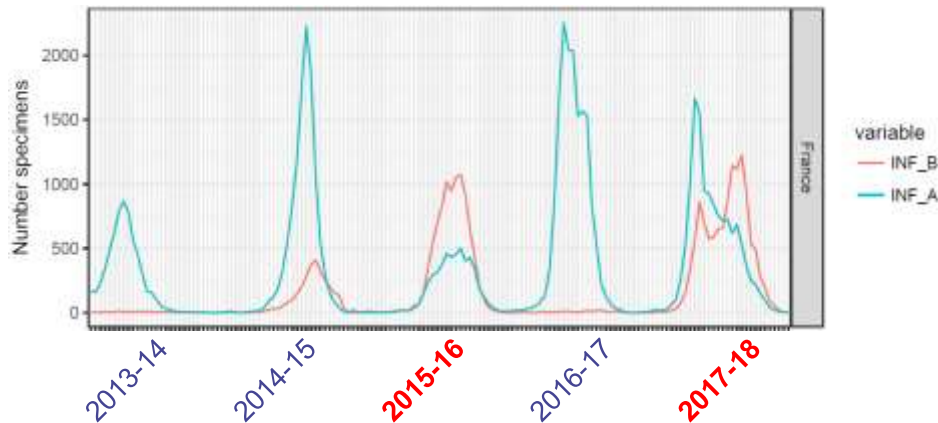
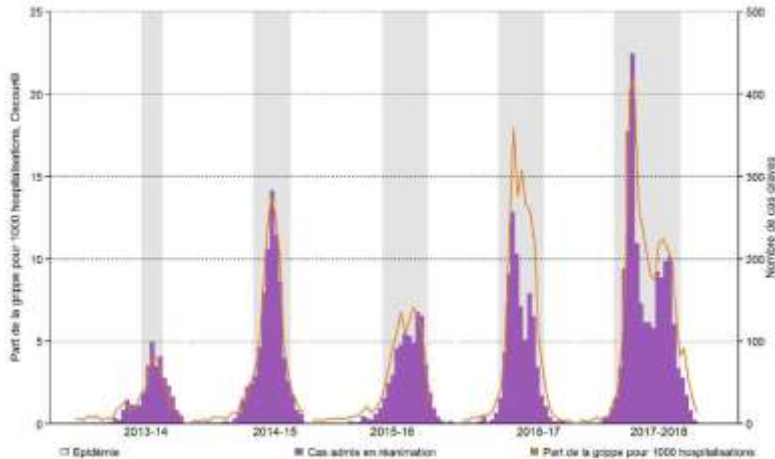
<https://viralzone.expasy.org/223>, accédé le 8 juin 2018

Répartition du virus influenza (sept. 17-janv. 18)



WHO/GIP, FluNet : www.who.int/fluNet

Saison grippale 2017-2018 en France^{1,2}



- Epidémie précoce et exceptionnellement longue (16 semaines)
- Impact important sur les hospitalisations et la mortalité
- **Co-circulation des virus A(H1N1)pdm09 et B**
- **Les virus B prédominent dans la seconde vague de l'épidémie**

1. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-16.-Bilan-preliminaire.-Saison-2017-2018>, accédé le 8 juin 2018

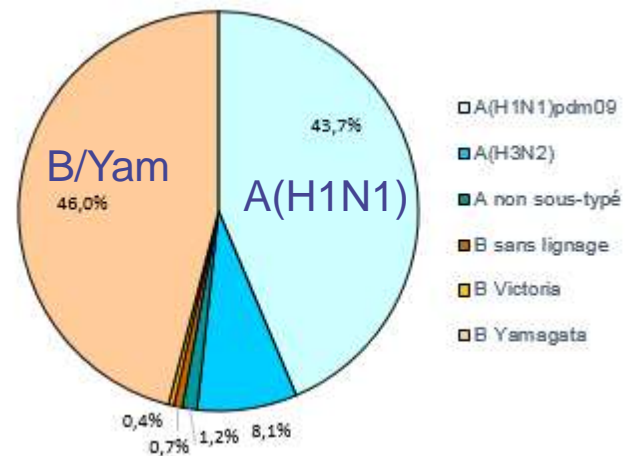
2. FluNet. <http://apps.who.int/flumart/Default?ReportNo=12>, accédé le 8 juin 2018

Non adéquation de la souche vaccinale B et de la souche circulante

● Composition du vaccin trivalent 2017-2018 :

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 : lignage Victoria

● Virus B circulant : lignage Yamagata (98%)

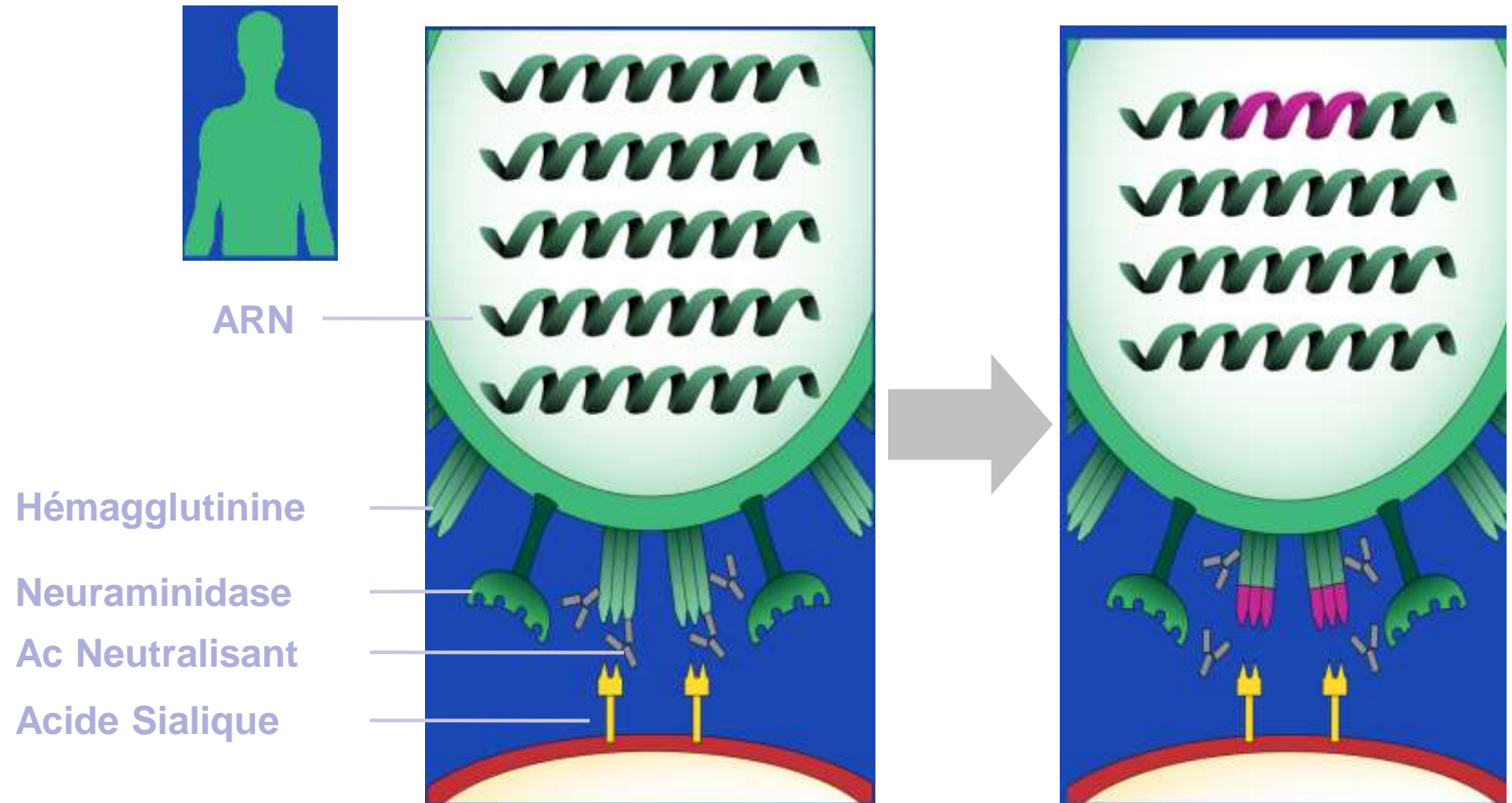


Non adéquation/mismatch B :
Pourquoi ? Est-ce fréquent ?

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-16.-Bilan-preliminaire.-Saison-2017-2018>, accédé le 8 juin 2018

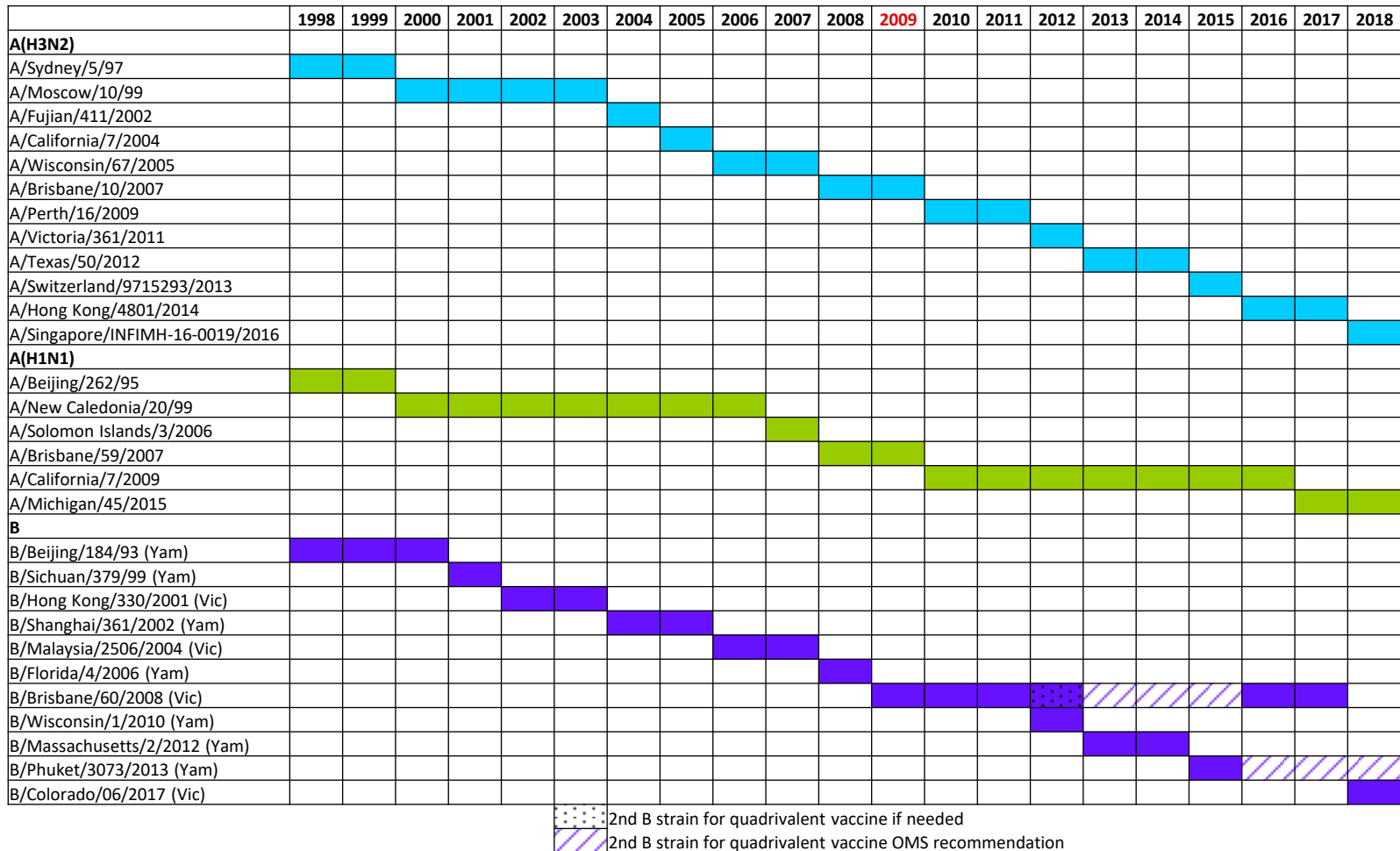
Choix des souches vaccinales

Glissement antigénique : échappement immunitaire



Lina. Grippe. Dans : Traité de virologie médicale. 2018 (en cours de publication)

Evolution permanente des prototypes des virus circulants



Lina. Grippe. Dans : Traité de virologie médicale. 2018 (en cours de publication)

Surveillance des virus circulants



Surveillance internationale (OMS)

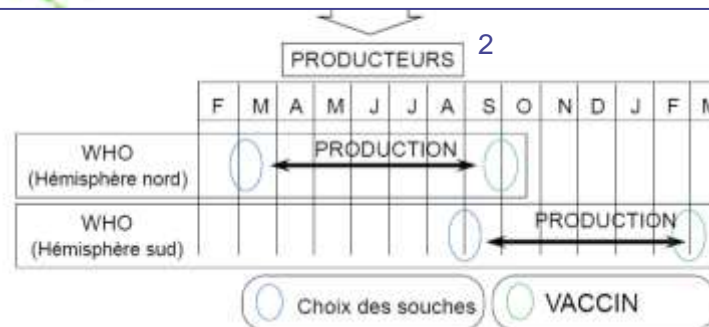
1. **Caractérisation phénotypique (antigénique) :**
Technique de référence basée sur l'inhibition d'hémagglutination (IHA)
2. **Caractérisation moléculaire (génétique) :**
Séquençage de HA et NA ou du génome complet
3. **Données épidémiologiques**

http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/EN_GIP_Influenza_transmission_zones.pdf, accédé 7 juin 2018

Surveillance et choix des souches vaccinales



Surveillance internationale (OMS)¹



1. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/EN_GIP_Influenza_transmission_zones.pdf, accédé 7 juin 2018

2. Chalumeau et al., Vaccine manufacture at the time of a pandemic influenza. Eur J Epidemiol. 1994;10(4):487-90.

Prédiction du virus circulant la prochaine saison

Les modèles d'étude de fitness intègrent les données dans les prédictions

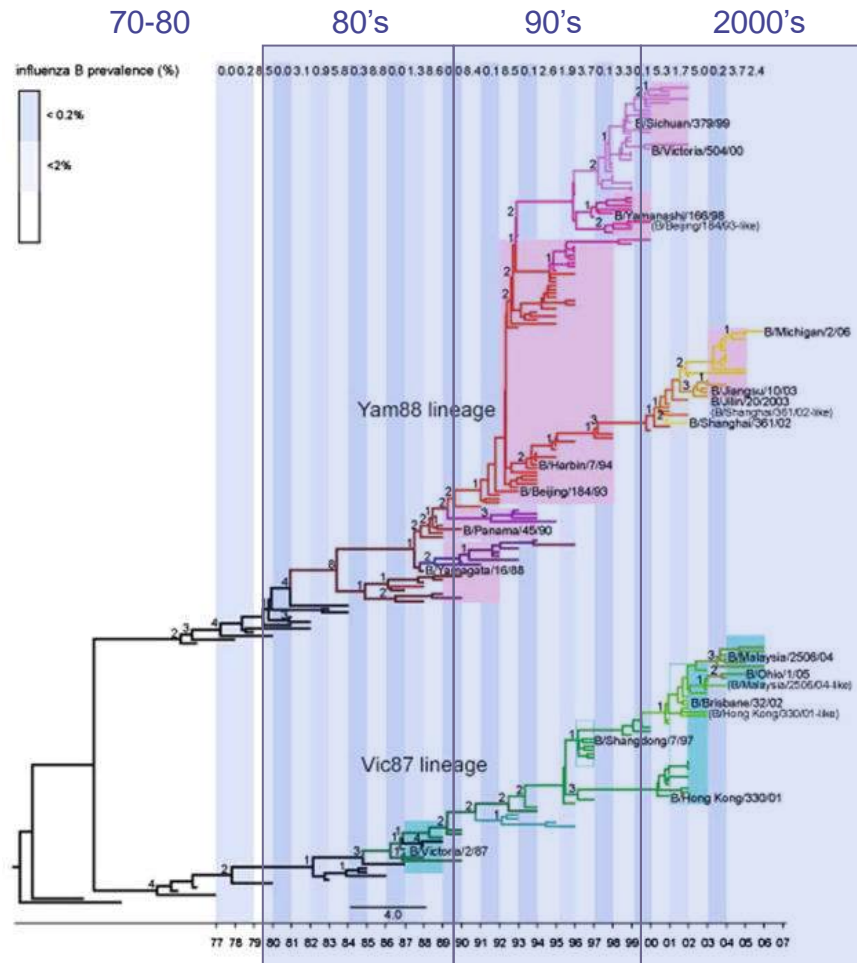


- Difficultés pour la prédiction de la souche circulante B :
 - Prédiction du lignage prédominant (Victoria ou Yamagata) impossible
 - Au sein du lignage, prédiction du clade le plus « fit » mais persistance de plusieurs clades possibles pour les virus B

Łuksza and Lässig. A predictive fitness model for influenza. Nature. 2014;507:57-61.

Évolution des virus influenza B

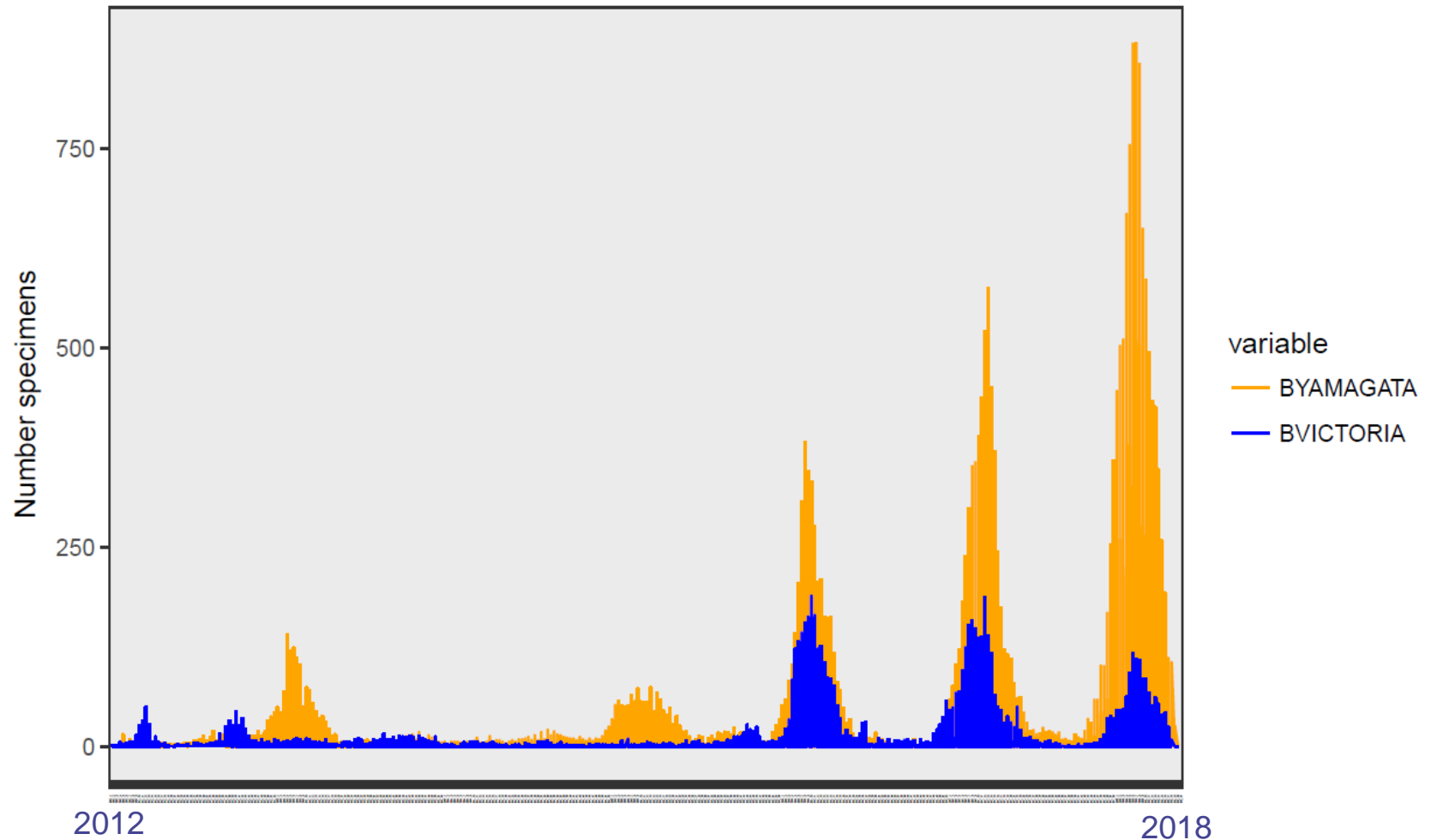
Emergence des 2 lignages B



- 1940 : 1^{er} virus B isolé
- Années 70-80 : Divergence en 2 lignages Victoria et Yamagata suite à des insertions-délétions dans la boucle 162-164 de HA
- Années 80 : Prédominance de Victoria
- Années 90 : Prédominance de Yamagata
- 2001 : Ré-émergence de Victoria
- Depuis 2001 : Co-circulation

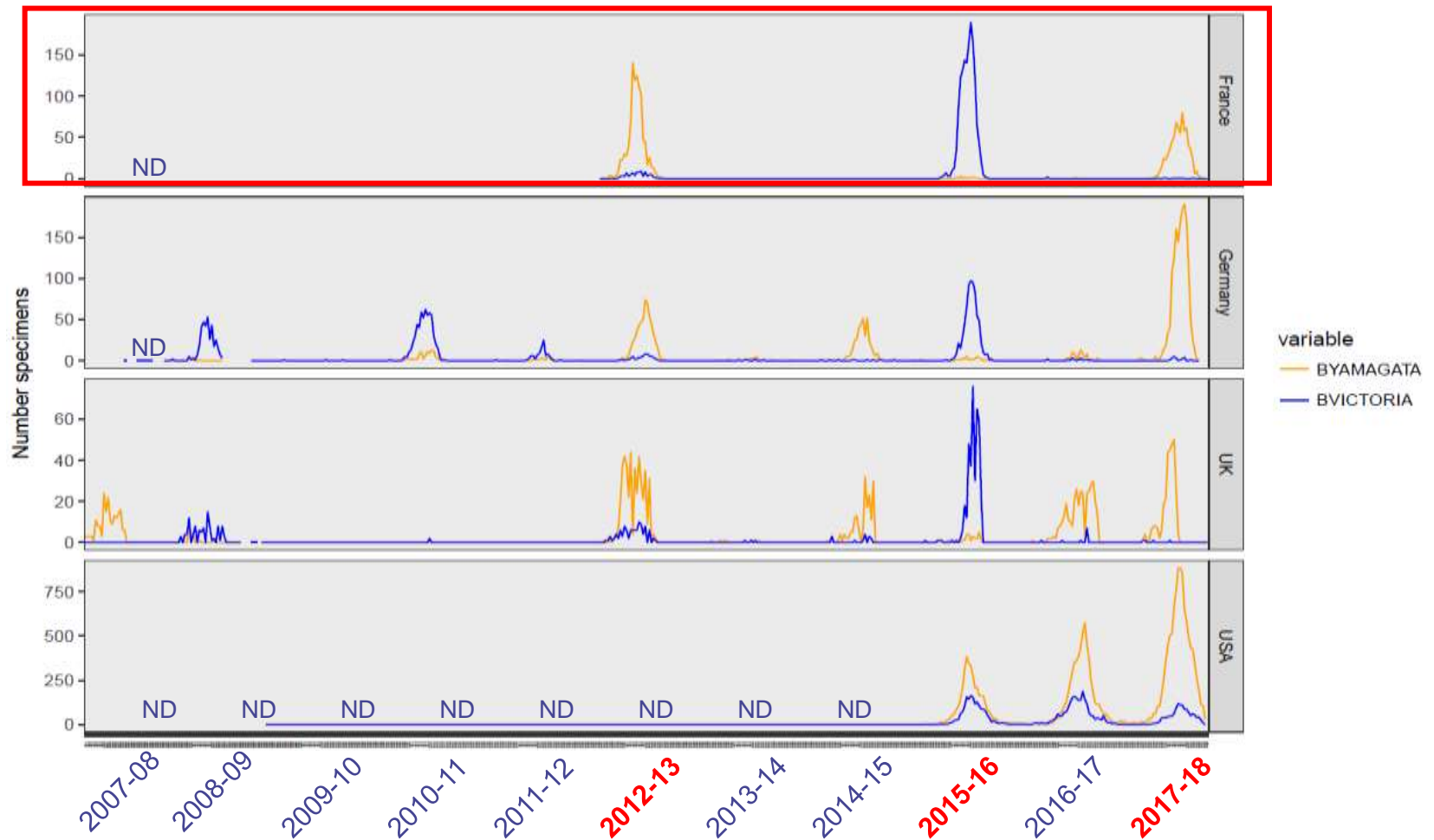
Chen and Holmes. The evolutionary dynamics of human influenza B virus. J Mol Evol. 2008;66(6):655-63.

Au niveau mondial, co-circulation des lignages B/Yam et B/Vic



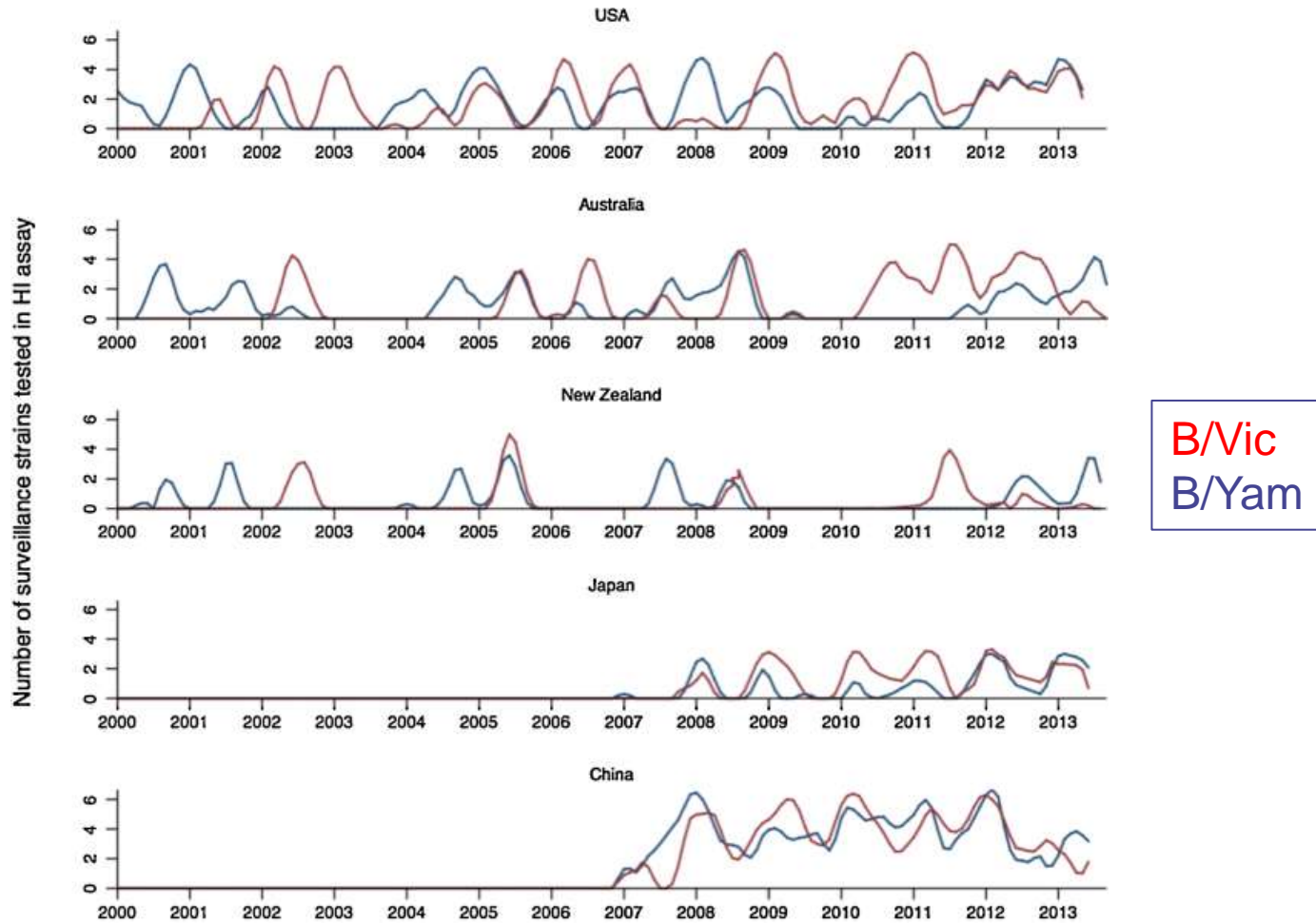
FluNet Hémisphère Nord. <http://apps.who.int/flumart/Default?ReportNo=12>, accédé le 8 juin 2018

Au niveau national, prédominance d'1 lignage le plus souvent



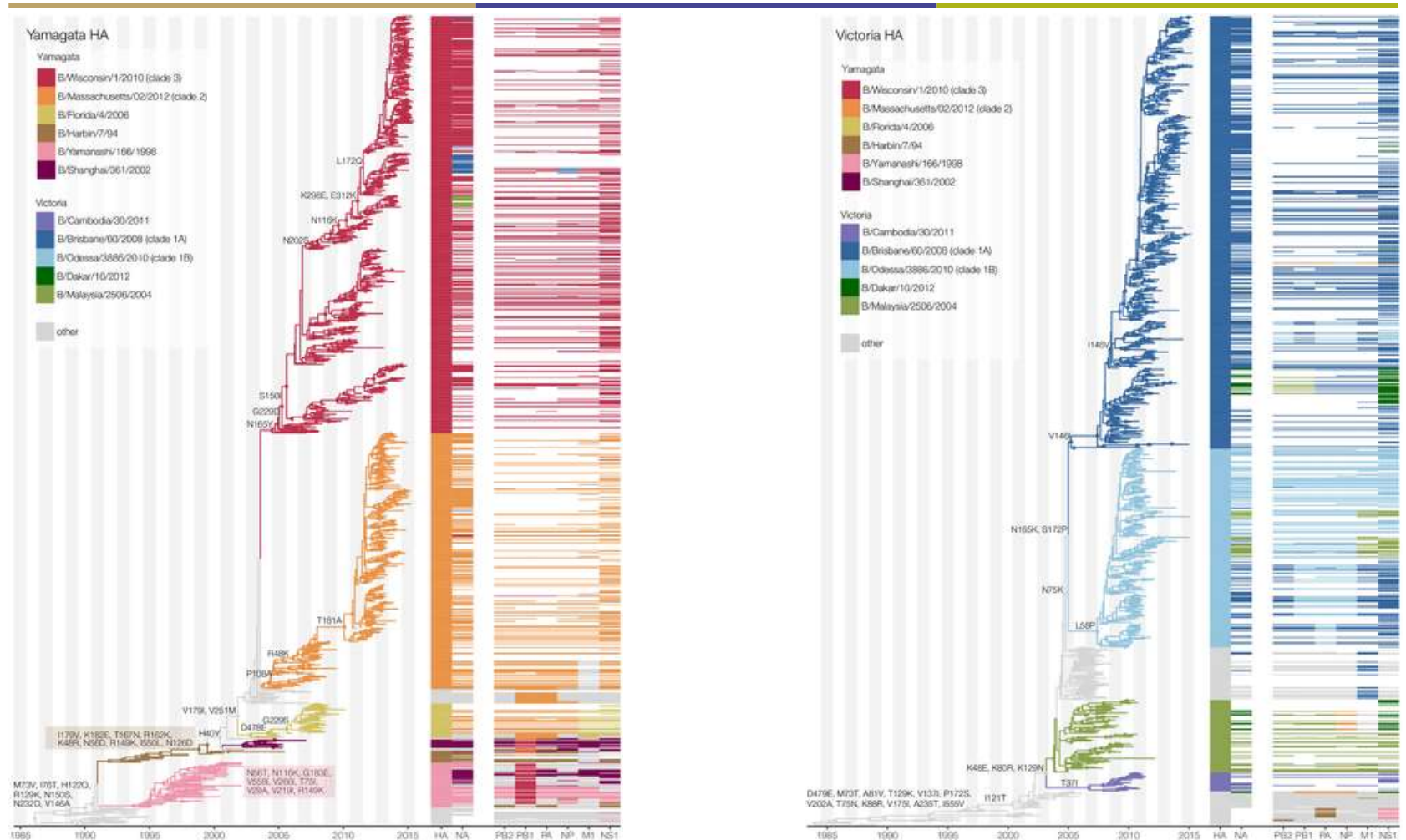
FluNet. <http://apps.who.int/flu/mart/Default?ReportNo=12>, accédé le 8 juin 2018

Hétérogénéité spatio-temporelle de circulation des lignages B



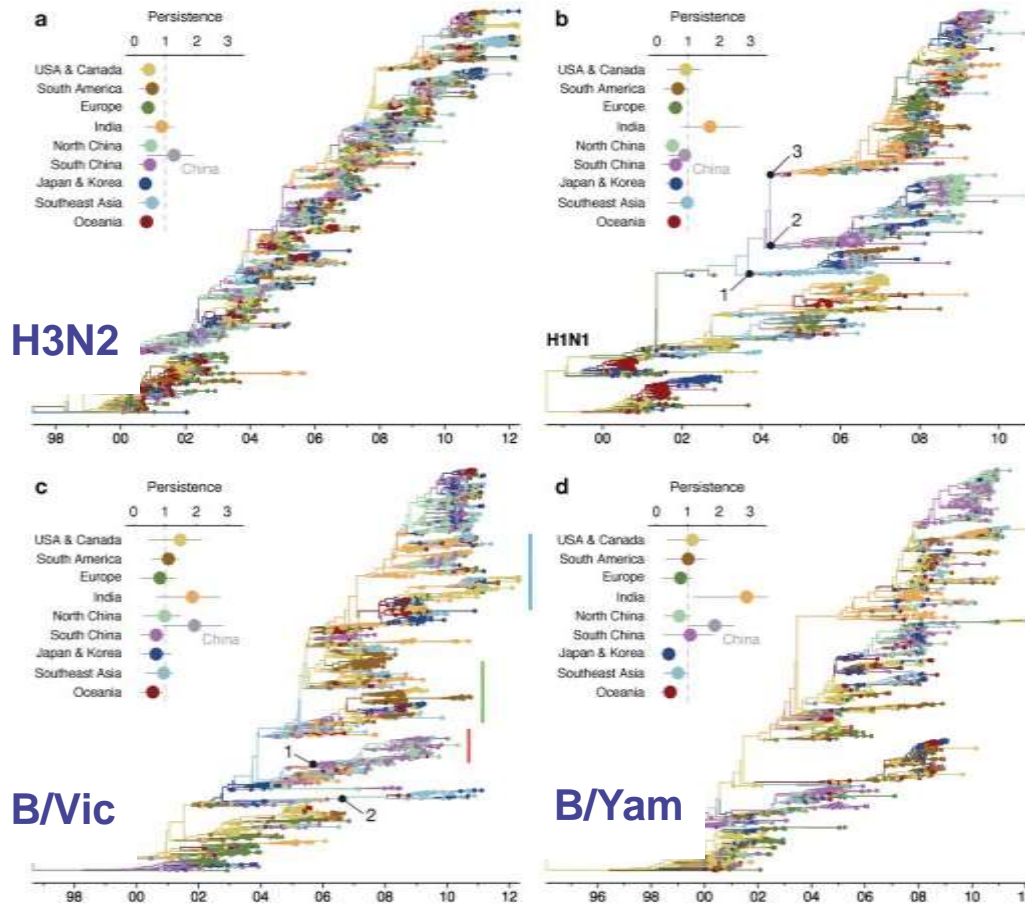
Mosterín Höpping et al., Influenza B vaccine lineage selection--an optimized trivalent vaccine. *Vaccine*. 2016;34(13):1617-1622.

Nombreux réassortiments inter- et intra-lignages B



Langat et al., Genome-wide evolutionary dynamics of influenza B viruses on a global scale. PLoS Pathog 2017;13(12): e1006749.

Les virus B ont une plus longue persistance que les A(H3N2)

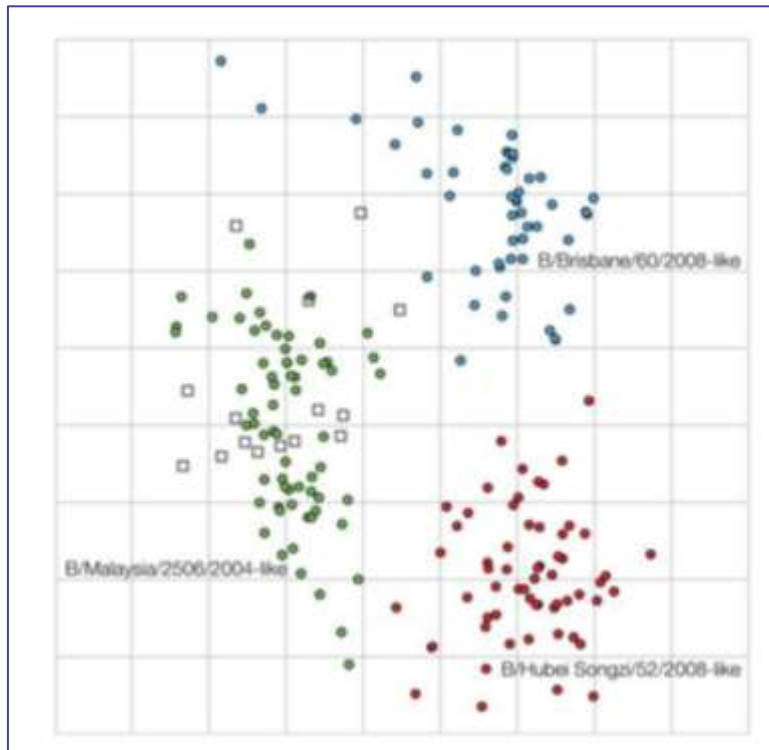


- H3N2 : 'Trunk tree' : 1 nouveau clade majoritaire à chaque saison
- Virus B : Persistence régionale de plusieurs clades (en particulier en Asie) sans propagation à d'autres régions

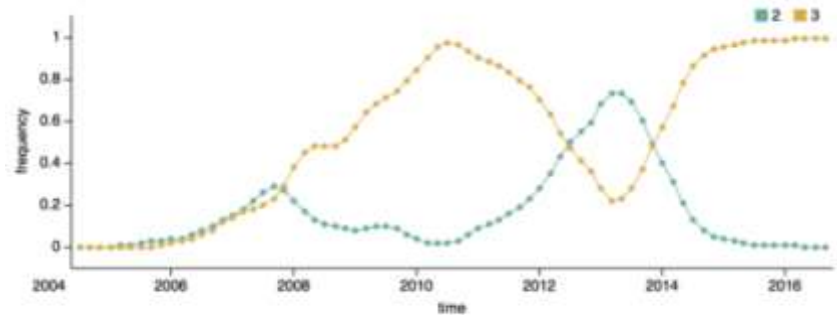
Bedford et al., Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. Nature. 2015 Jul 9;523(7559):217-20.

Co-circulation de plusieurs clades antigéniquement distincts au sein d'un même lignage au cours d'une même saison

Victoria¹



Yamagata²

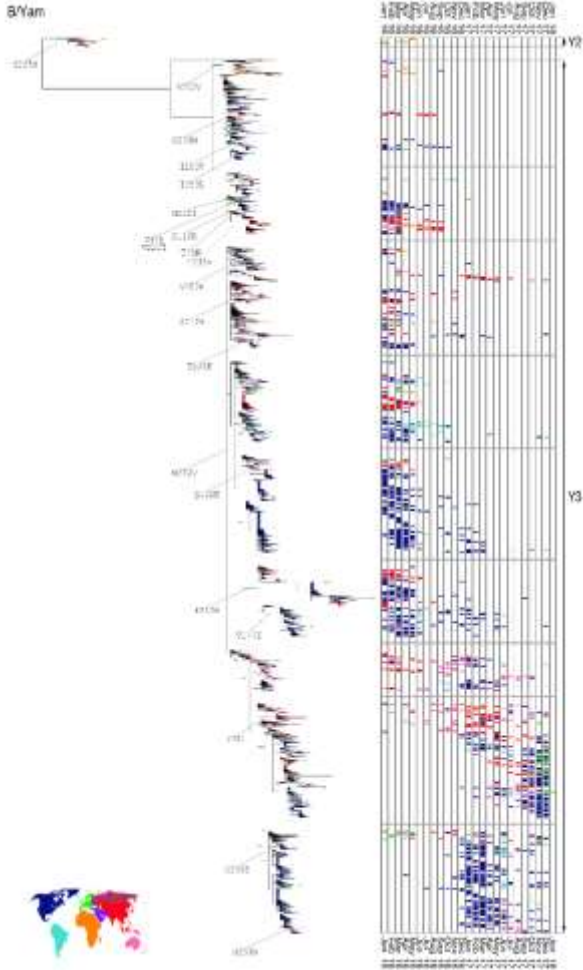


S6 Fig. Estimated global relative frequencies for Yamagata-lineage clade 2 and clade 3 viruses. As reported on nextflu.org (accessed 8 August 2016).

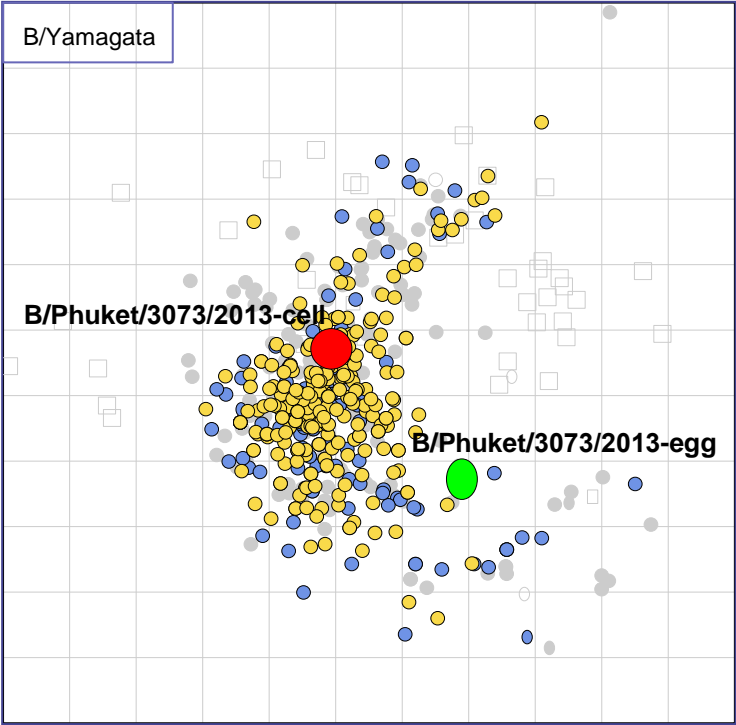
Antigenic map of Vic viruses primarily collected in 2008

1. Bedford et al., Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature*. 2015 Jul 9;523(7559):217-20.
2. Langat et al., Genome-wide evolutionary dynamics of influenza B viruses on a global scale. *PLoS Pathog* 2017;13(12): e1006749.

B/Yamagata : saison 2017-2018

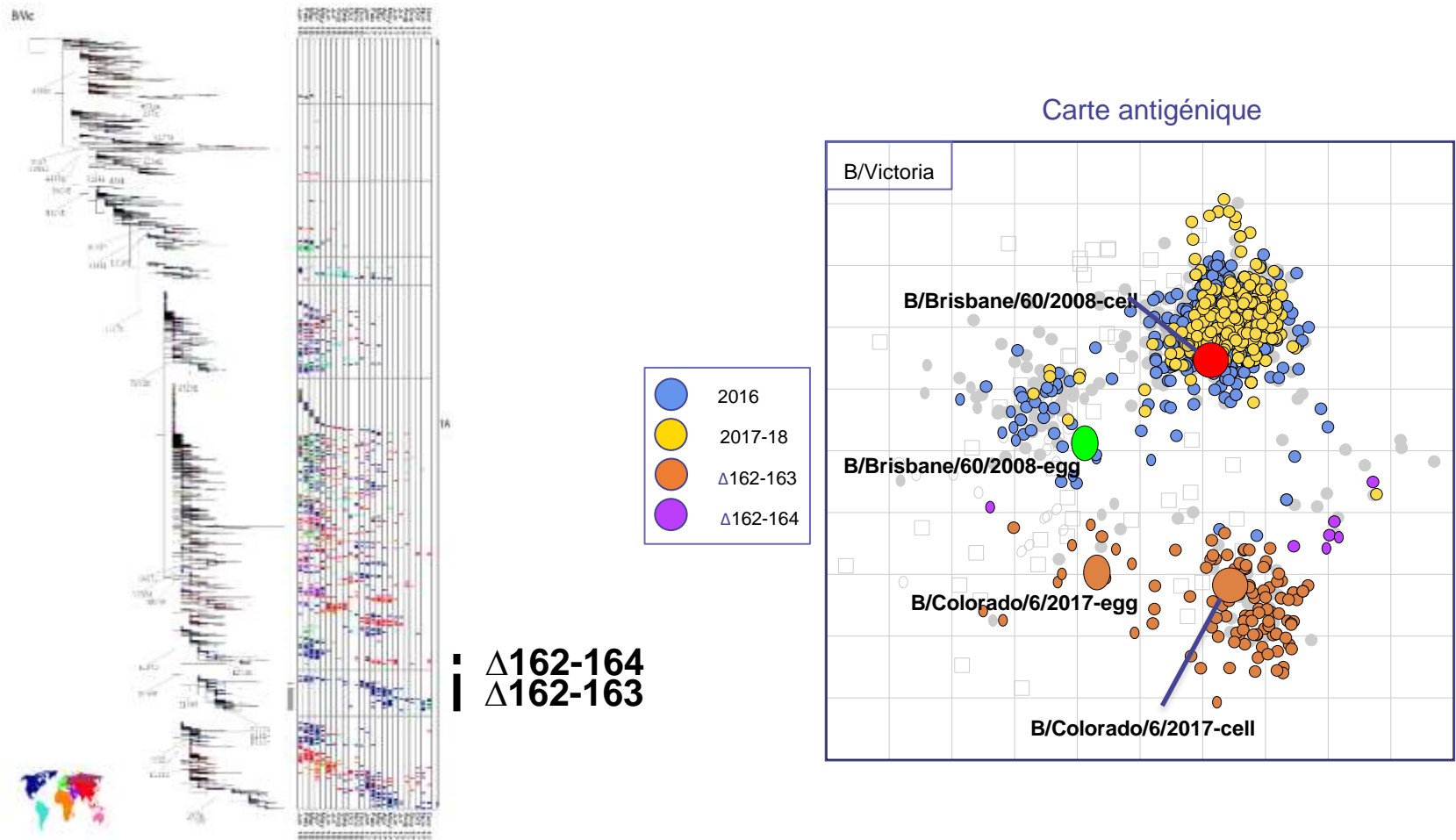


Carte antigénique



Pr Derek Smith and Dr Sarah James, Univ. de Cambridge (données personnelles)

B/Victoria : minoritaire pendant la saison 2017-2018 mais présente une dérive antigénique



Pr Derek Smith and Dr Sarah James, Univ. de Cambridge (données personnelles)

Les mécanismes d'évolution des virus influenza B sont très complexes

- Variants antigéniques par insertions/délétions dans HA
- Nombreux réassortiments entre lignages et entre clades
- Persistance de clades antigéniquement distincts
- Pas de périodicité ni de régularité dans la circulation des 2 lignages B

Mismatch vaccinal B

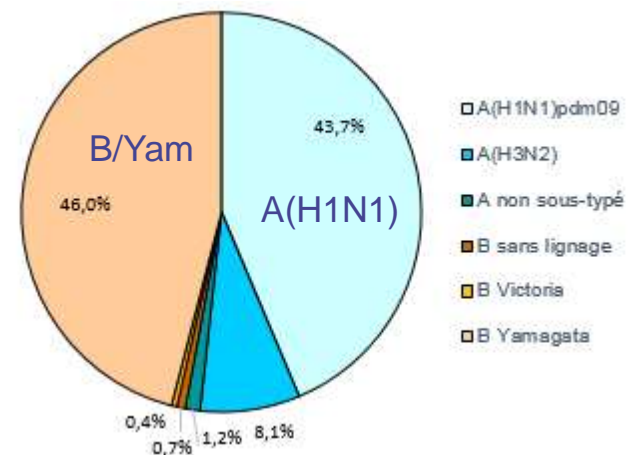
Mismatch **complet** par inadéquation de lignage

Saison 2017-2018

- Composition du vaccin trivalent 2017-2018 :

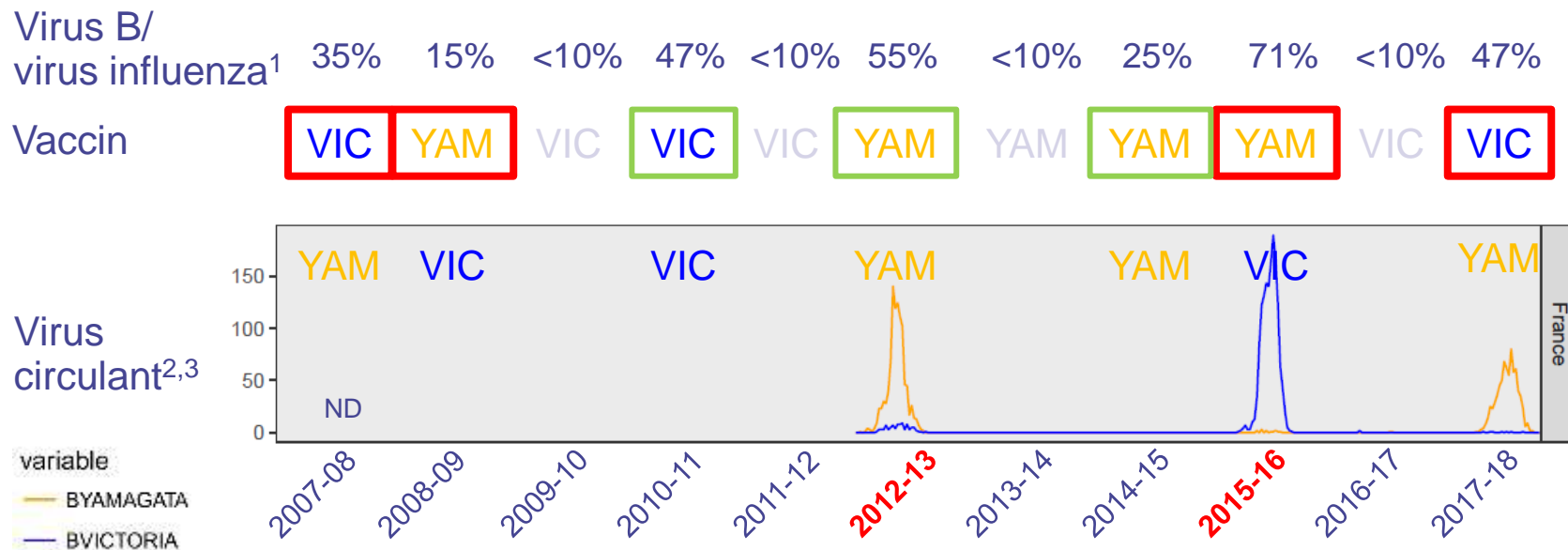
- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 : lignage Victoria

- Virus B circulant : lignage Yamagata



<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-16.-Bilan-preliminaire.-Saison-2017-2018>

Mismatch complet par inadéquation de lignage

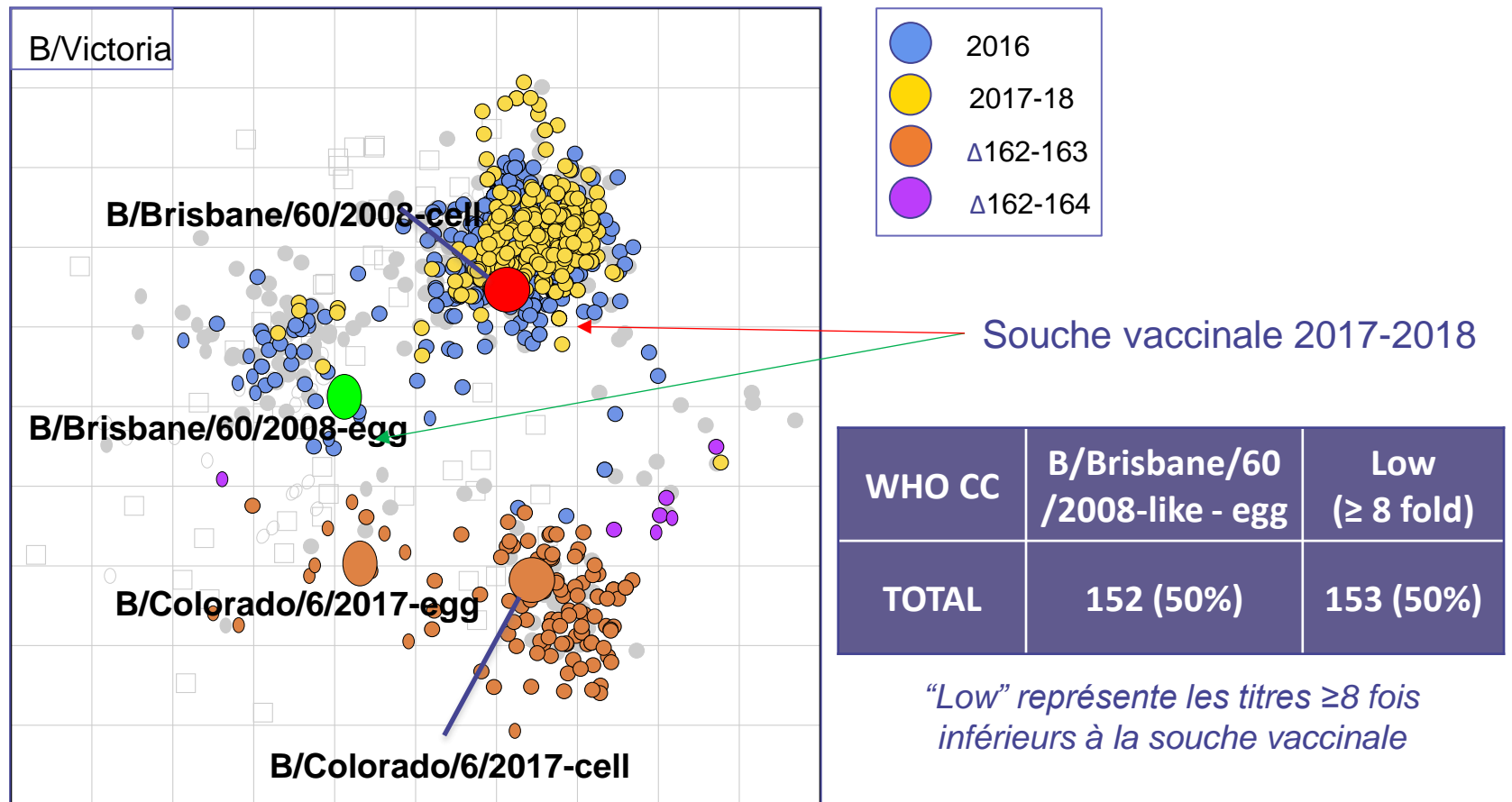


En France sur la période 2007-2018 (11 saisons) :
le virus B a circulé (>10%) lors de 7 saisons ; un mismatch vaccinal complet
par inadéquation de lignage a été observé pour 4 des 7 saisons (57%)

1. Mosnier et al., Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. PLoS One. 2015 Sep 1;10(9):e0136186.
2. Santé publique France - INVS. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/>, accédé le 11 juin 2018
3. FluNet. <http://apps.who.int/flumart/Default?ReportNo=12>, accédé le 8 juin 2018

Mismatch **partiel** par dérive antigénique au sein d'un lignage

Saison 2017-2018



Données personnelles

Mismatch vaccinal 2000-2015 (Etats Unis)

| Season | Vaccine strain | Dominant circulating strain | Secondary strain (if co-circulation) | Interim drift in Yam | Interim drift in Vic |
|-----------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| 2000/2001 | Yam—Beijing/93 | Yam—Sichuan/99 | None | Some, SI/99 distinct from BE/93 | – |
| 2001/2002 | Yam—Sichuan/99 | Vic—Brisbane/02 | Yam—Sichuan/99 | None | – |
| 2002/2003 | Vic—Hong Kong/01 | Vic—Brisbane/02 | None | None | Some, BR/02 distinct from HK/01 |
| 2003/2004 | Vic—Hong Kong/01 | Yam—Shanghai/02 | None | Some, SH/02 distinct from SI/99 | None, very little Vic and BR/02-like |
| 2004/2005 | Yam—Shanghai/02 | Yam—Shanghai/02 | Vic—Brisbane/02 | None | None |
| 2005/2006 | Yam—Shanghai/02 | Vic—Malaysia/04 | Yam—Shanghai/02 | None | Some, ML/04 distinct from BR/02 and HK/01 |
| 2006/2007 | Vic—Malaysia/04 | Vic—Malaysia/04 | Yam—Shanghai/02 & Florida/06 | Minor, mainly genetic change, SH/02 and FL/06 antigenically similar | None |
| 2007/2008 | Vic—Malaysia/04 | Yam—Florida/06 & Bangladesh/07 | None | Some, FL/06 and BA/07 different enough to warrant vaccine update | None |
| 2008/2009 | Yam—Florida/06 | Vic—Brisbane/08 | Yam—Florida/06 & Bangladesh/07 | None | Some, BR/08 distinct from ML/04 |
| 2009/2010 | Vic—Brisbane/08 | Vic—Brisbane/08 | very little Yam | None | None |
| 2010/2011 | Vic—Brisbane/08 | Vic—Brisbane/08 | Yam—Wisconsin/10 | None | None |
| 2011/2012 | Vic—Brisbane/08 | Vic—Brisbane/08 | Yam—Florida/06 & Wisconsin/10 | To previous Florida/06 like (except China Wisconsin/10 like) | None |
| 2012/2013 | Yam—Wisconsin/10 | Vic—Brisbane/08 | Yam—Florida/06 & Wisconsin/10 | None | None |
| 2013/2014 | Yam—Massachusetts/12 | Yam—Wisconsin/10 | Vic—Brisbane/08 | To Wisconsin/10 everywhere Clade 2 > 3 | None |
| 2014/2015 | Yam—Massachusetts/12 | Yam—Phuket/13 | Vic—Brisbane/08 | None | None |

- Mismatch complet par inadéquation de lignage :
 - Entre la souche B dominante et le vaccin : 6/15 saisons (40%)
 - Entre la souche B minoritaire et le vaccin (co-circulation) : 6/15 saisons (40%)
- Mismatch partiel par dérive antigénique ou co-circulation de clades distincts antigéniquement (persistance) : 8/15 saisons (53%) dont 3 avec adéquation de lignage

Mosterín Höpping et al., Influenza B vaccine lineage selection--an optimized trivalent vaccine. Vaccine. 2016;34(13):1617-1622.

Conséquences des mismatches sur la **production d'anticorps anti-HA** ?

- Vaccin grippal trivalent inactivé (TIV) chez des enfants naïfs avec des antigènes B/Yamagata/16/88¹ :
 - Réponse anticorps anti-lignage Yam. mais pas anti-lignage Vic.
- TIV + adjuvants sous forme d'émulsion^{2,3} :
 - Pas d'induction de réponse anticorps cross-réactive chez les adultes ni chez les enfants
- Vaccin vivant atténué (LAIV)⁴ :
 - Pas d'induction d'anticorps cross-réactive en modèle animal (furet)

**Quel que soit le type de vaccination,
faible cross-réactivité entre les lignages B**

1. Levandowski et al., Antibody responses to influenza B viruses in immunologically unprimed children. *Pediatrics*. 1991;88(5):1031-6.2.

2. Camilloni et al., Cross-reactive antibodies in middle-aged and elderly volunteers after MF59-adjuvanted subunit trivalent influenza vaccine against B viruses of the B/Victoria or B/Yamagata lineages. *Vaccine*. 2009;27(31):4099-103.

3. Vesikari et al., Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(7):563-71.

4. Belshe et al., Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*. 2010;28(9):2149-56.

Conséquences des mismatches sur l'efficacité vaccinale ?

Méta-analyse d'études prospectives randomisées d'efficacité vaccinale :

Efficacité vaccinale du TIV chez l'adulte :

- 52% (IC 95% : 19%-72%) pour des virus B en cas de mismatch
- 77% (IC 95% : 18%-94%) pour des virus B sans mismatch

TIV : vaccin grippal trivalent inactivé

Efficacité vaccinale du LAIV chez l'enfant :

- 34% (IC 95% : 4%-59%) pour des virus B en cas de mismatch complet
- 62% (IC 95% : 21%-81%) pour des virus B en cas de mismatch partiel
- 79% (IC 95% : 58%-90%) pour des virus B sans mismatch

LAIV : vaccin vivant atténué

Tricco et al., Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2013;11:153.

Conclusion

- Non-adéquation complète entre souche vaccinale et circulante B : fréquente avec le vaccin trivalent
- Non-adéquation partielle possible
- Pourquoi ?
 - Evolution des virus B très complexe basée sur des insertions/délétions dans HA et des réassortiments
 - Hétérogénéité spatio-temporelle dans la circulation des virus B alors que les souches vaccinales sont choisies pour 1 hémisphère entier
- Conséquences des mismatches : diminution de l'efficacité vaccinale

Remerciements

- NIC & Hôpitaux de Lyon :

- Bruno Lina
- Maxime Pichon
- Vanessa Escuret
- Maude Bouscambert
- Jean-Sébastien Casalegno
- Emilie Frobert
- Martine Valette
- Florence Morfin



- WHOcc :

- John McCauley
- Rod Daniels
- Jackie Katz
- Takato Odagiri

