

Evolution épidémiologique des virus grippaux

Vincent ENOUF

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

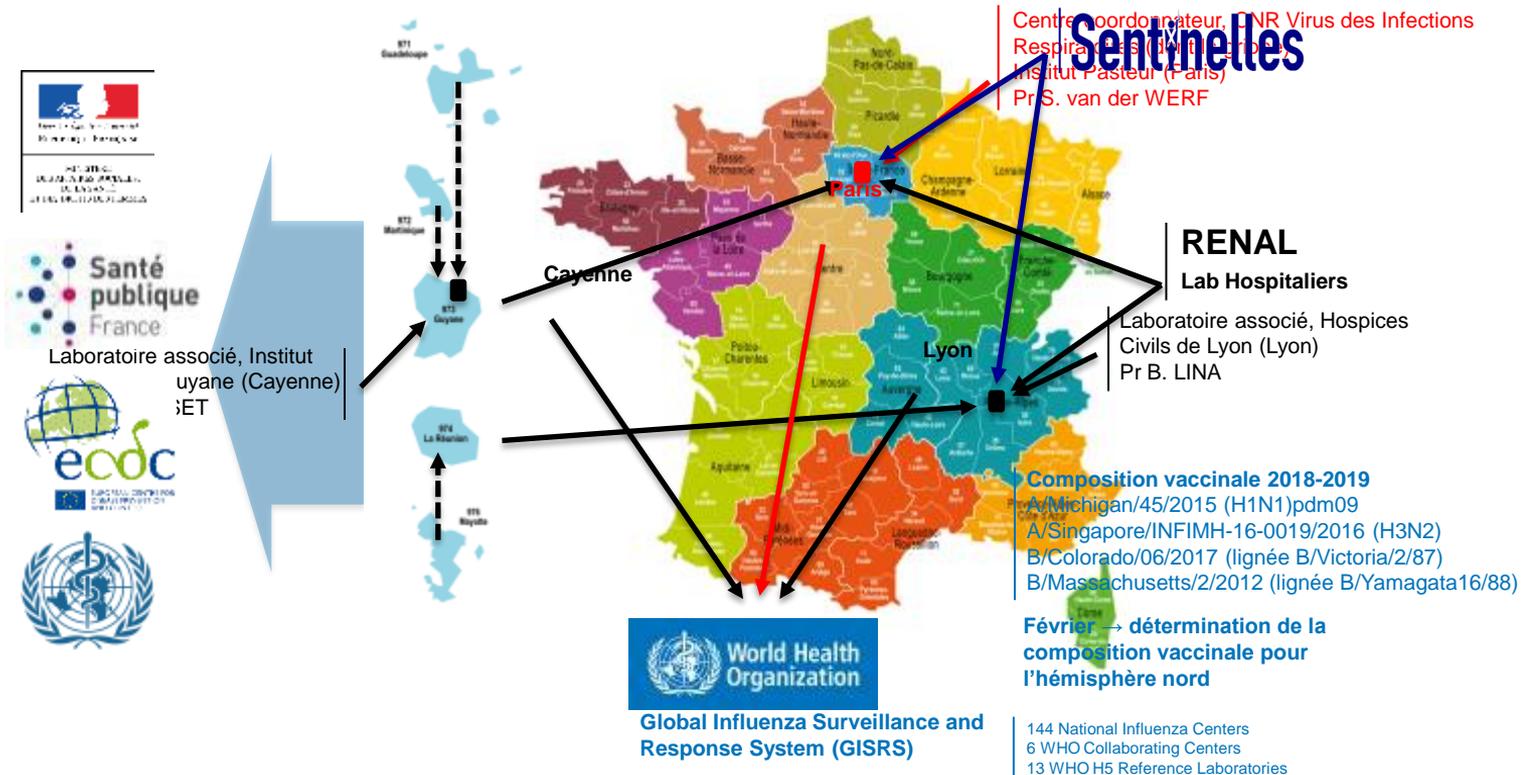
Intervenant : ENOUF Vincent

Titre : Evolution épidémiologique des virus grippaux

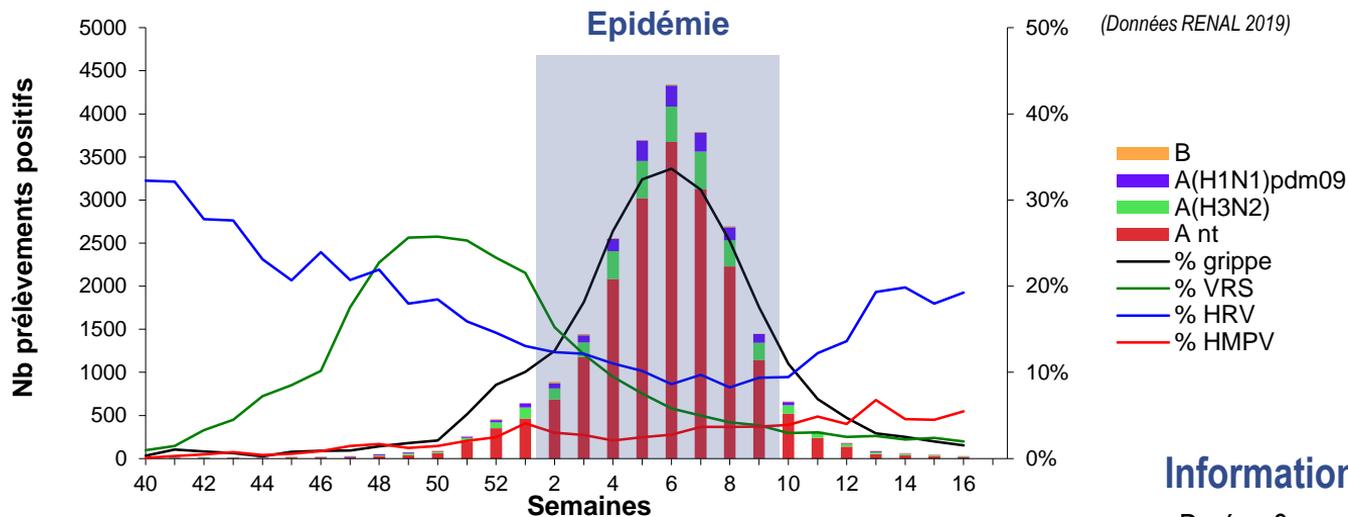
L'orateur ne souhaite pas répondre

- | | | |
|--|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Consultant ou membre d'un conseil scientifique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
| <input checked="" type="checkbox"/> Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
| <input checked="" type="checkbox"/> Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations (Sanofi-Pasteur) | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
| <input checked="" type="checkbox"/> Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |

Surveillance des virus respiratoires



Epidémie grippe 2018-19



(Source SpF 2019)

Informations épidémiologiques

- . Durée : 8 semaines, S02/19 à S09/19
- . 2 virus : A(H3N2) et A(H1N1)pdm09 (65% et 34% en médecine ambulatoire)
- . Couverture vaccinale de 47,2% chez les personnes à risque
- . EV de 69% contre A(H1N1)pdm09 et 33% contre A(H3N2) chez l'ensemble des personnes à risque

La grippe chez l'homme

La grippe

1,8 millions de consultations pour SG

9 900 décès attribuables à la grippe

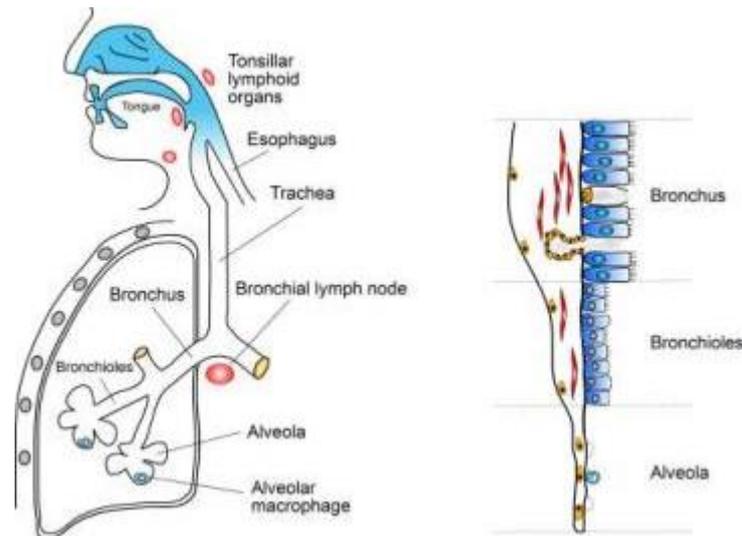


La grippe

Modes de transmission

La grippe

Multiplication et propagation virale dans les voies supérieures et inférieures de l'appareil respiratoire



Inflammation des muqueuses, œdème du larynx, trachée, bronches

Les virus grippaux

Famille des Orthomyxoviridae

Virus enveloppés

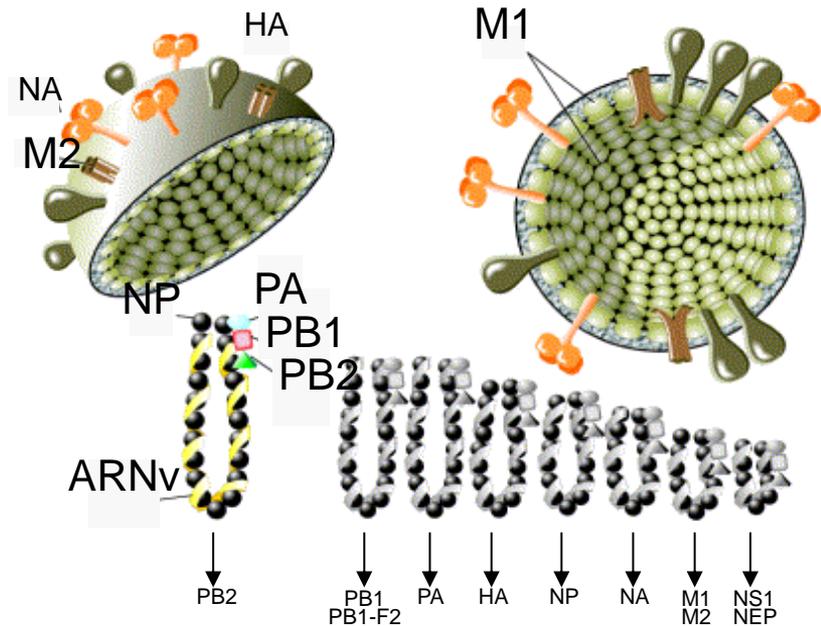
ARN simple brin négatif (ssRNA-)

8 ou 7 segments génomiques

Glycoprotéines de surfaces : HA et NA

- H1 à H18
- N1 à N11

4 types de virus : A, B, C et D



From Hatta *et al.*, 2002

Les virus grippaux

Virus saisonniers

A(H3N2) et A(H1N1)pdm09

B-Victoria et B-Yamagata

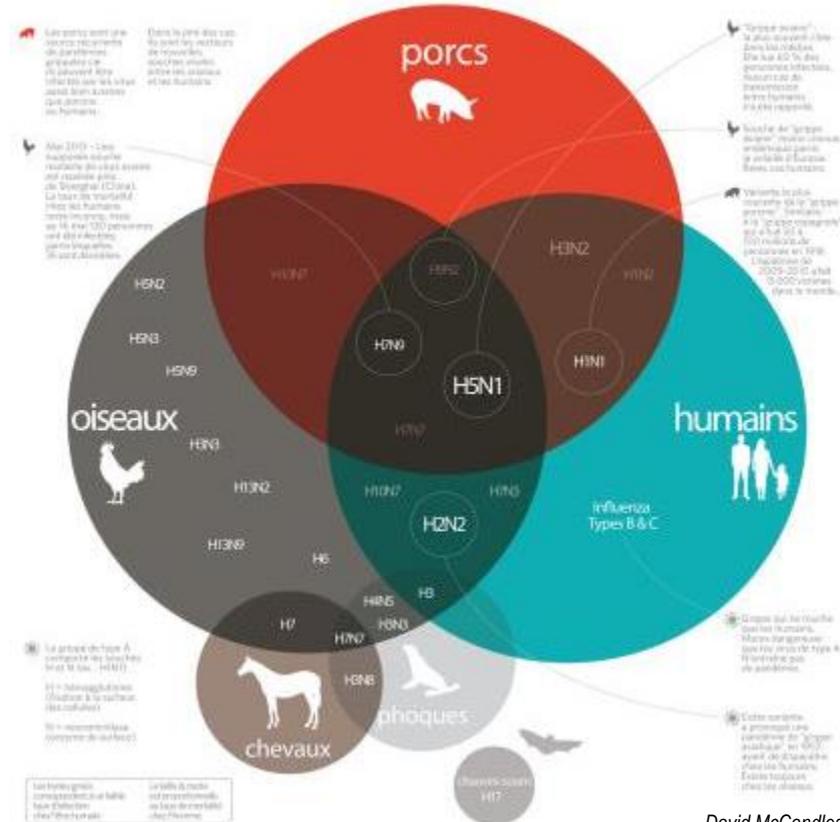
C

Diversité des virus grippaux et de ses réservoirs animaux

Epidémiques

Zoonotiques

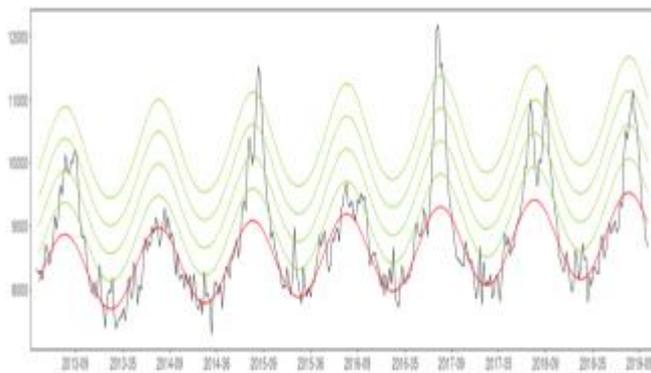
Pandémiques



Les multiples facettes de le grippe

Epidémique

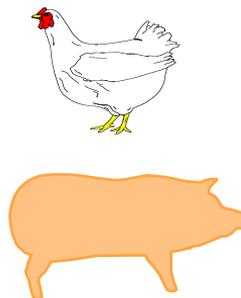
Virus type A et B



Mortalité en France toutes causes
(Source SpF 2019)

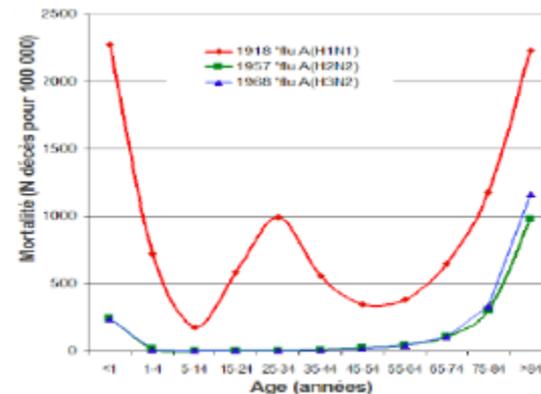
Zoonotique

Virus type A



Pandémique

Virus type A

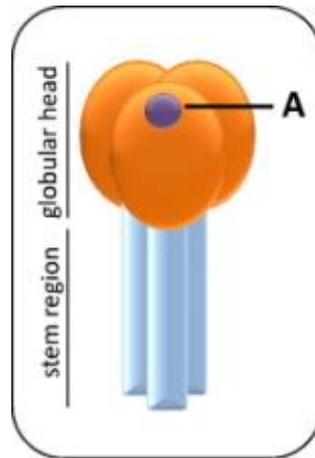


Mortalité pour 100 000 par classe d'âge aux USA
attribuée aux 3 pandémies du XXème siècle
(Luk et al. CID 2001)

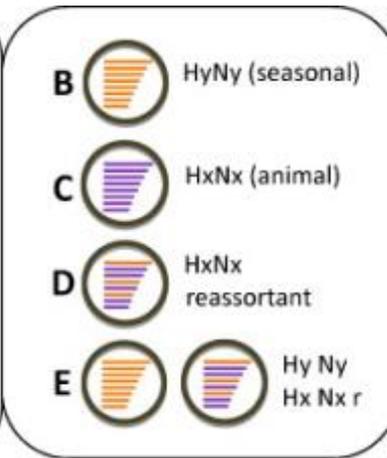
**Quels sont les mécanismes
d'échappement à la réponse immunitaire ?**

Mécanismes d'échappement

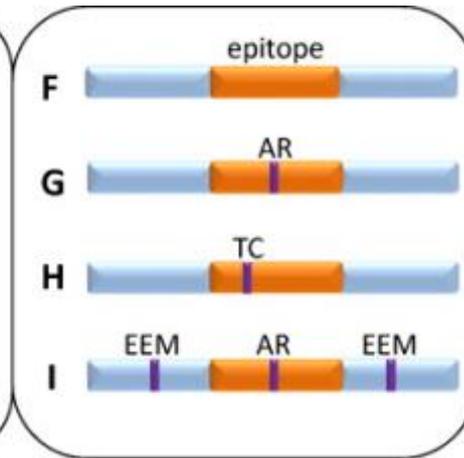
Dérive
antigénique
(mutations)



Cassure
antigénique
(réassortiment)



Variation des
épitopes CTL
(mutations)

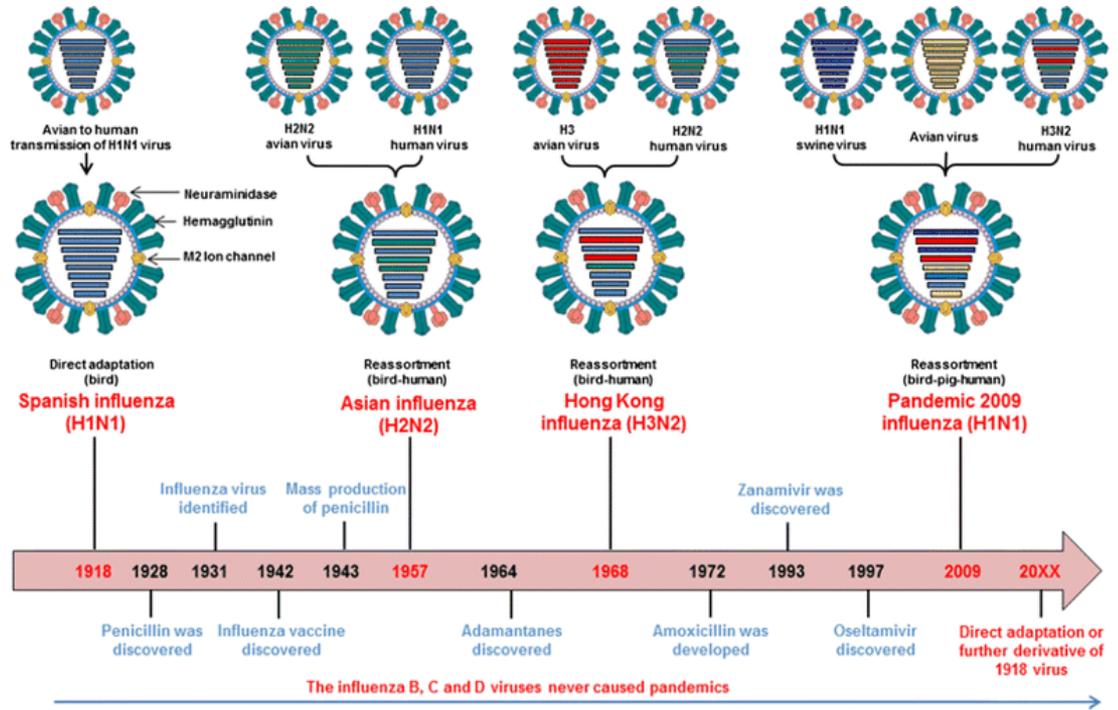


(Kreijtz et al. Virus Research 2011)

Mécanismes d'évolution : réassortiment

Cassure antigénique

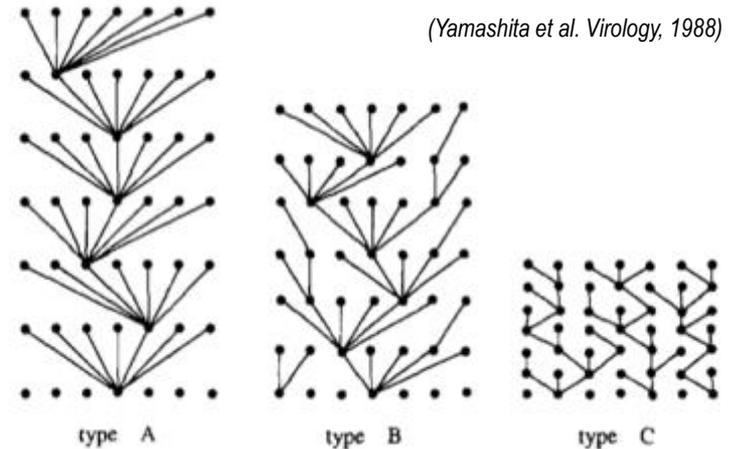
- . Nature segmenté du génome
- . Nouveaux sous-types viraux
- . Emergence d'un virus à potentiel pandémique



Mécanisme d'évolution : glissement antigénique

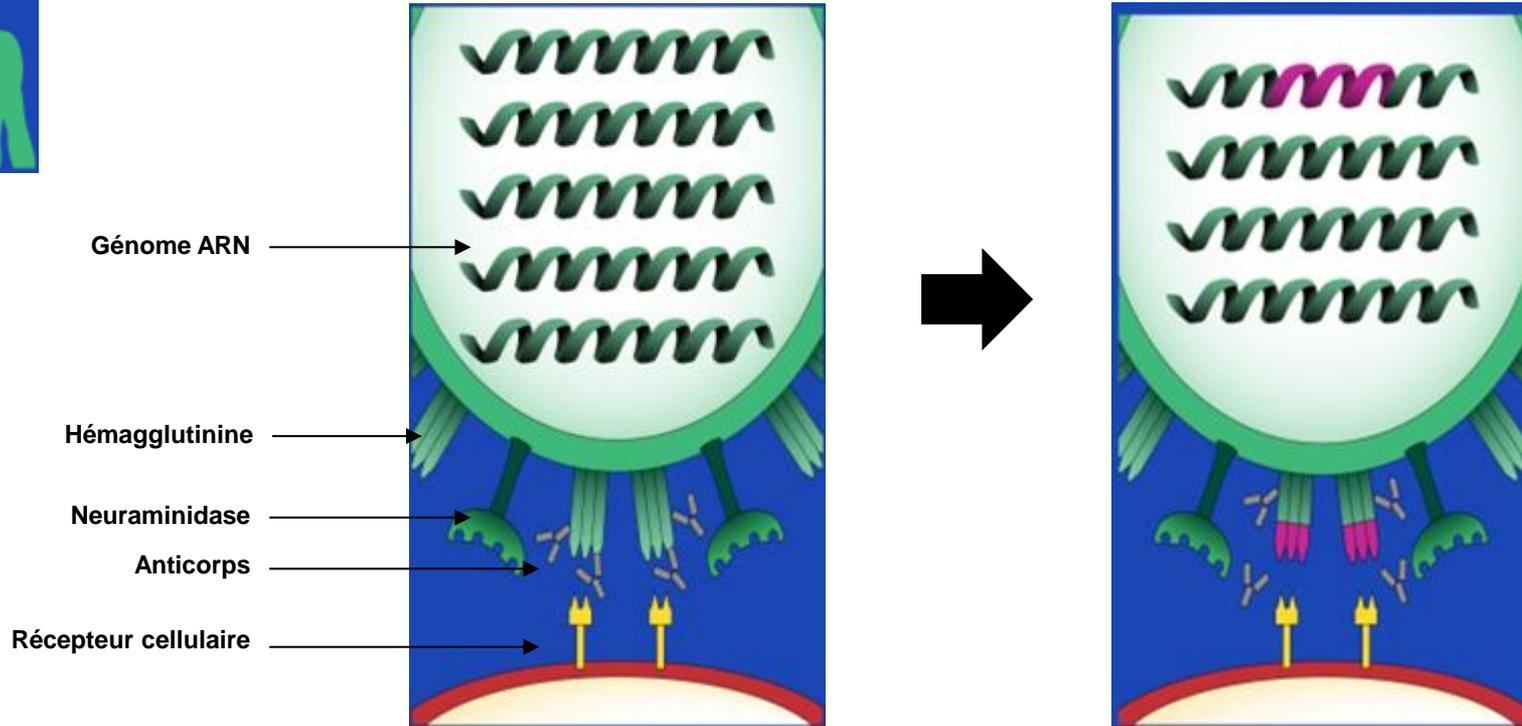
Dérives antigénique : apparition de mutations ponctuelles principalement sur la HA et la NA

- . Erreurs de l'ARN polymerase non corrigées
 - « Fitness » des nouveaux variants
 - Virulence
- . Sélection des variants échappant au système immunité (aux anticorps neutralisants)
- . Cela concerne principalement les virus de type A et B



Ce glissement antigénique nécessite la mise à jour annuelle de la composition vaccinale

Evolution antigénique



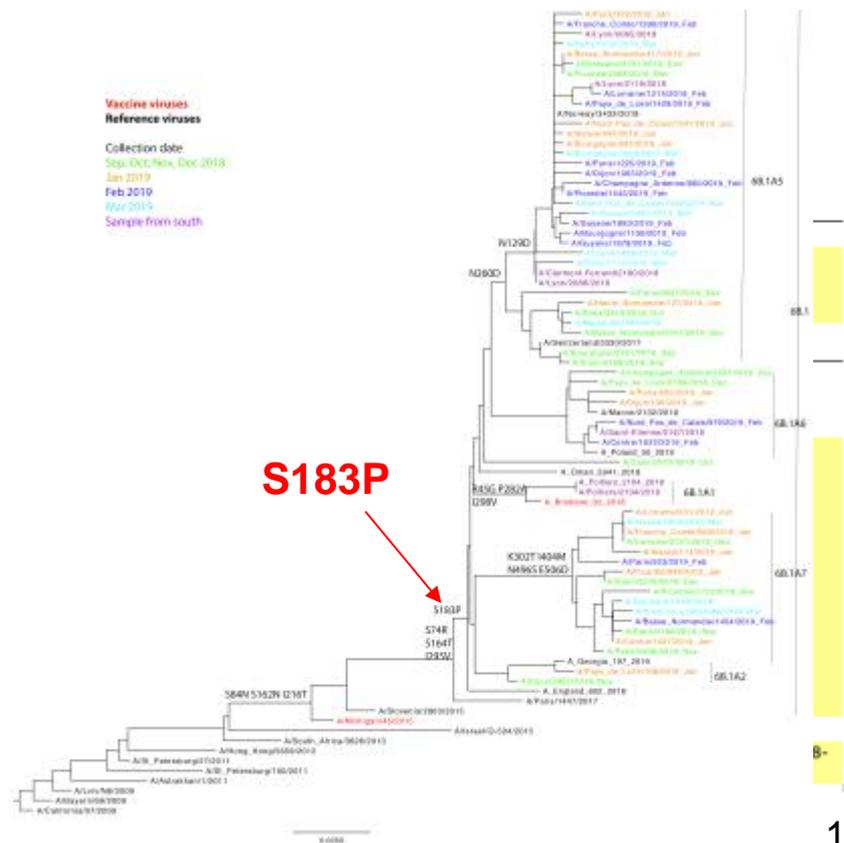
Saison 2018-19 : virus A(H1N1)pdm09

Caractérisation antigénique par test d'inhibition d'hémagglutination (IHA)

- . 98% des virus sont analogues à la souche vaccinale **A/Michigan/45/2015** (EV d'environ 69%)

Phylogénie (séquençage NGS)

- . Tous les virus appartiennent au groupe génétique 6B.1 (A/Michigan/45/2015)
- . Apparition de nouveaux sous-groupes génétiques : 6B.1A5, 6B.1A7, etc...
- . Emergence des virus porteurs de la mutation S183P (changement composition vaccinale)



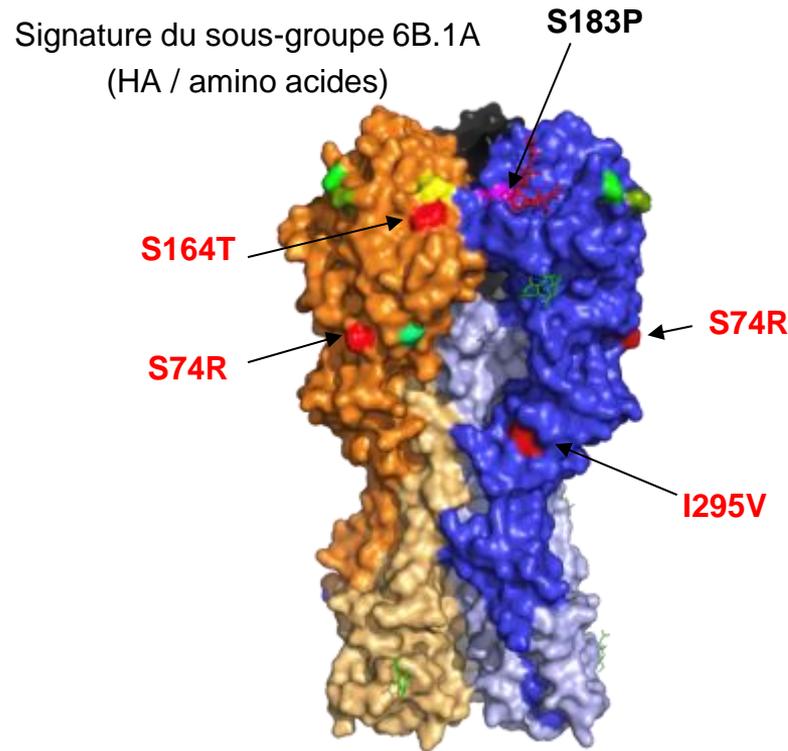
Saison 2018-19 : virus A(H1N1)pdm09

Caractérisation antigénique par test d'inhibition d'hémagglutination (IHA)

- . 98% des virus sont analogues à la souche vaccinale **A/Michigan/45/2015**
(EV d'environ 69%)

Phylogénie (séquençage NGS)

- . Tous les virus appartiennent au groupe génétique 6B.1 (A/Michigan/45/2015)
- . Apparition de nouveaux sous-groupes génétiques : 6B.1A5, 6B.1A7, etc...
- . Emergence des virus porteurs de la mutation S183P (changement composition vaccinale)

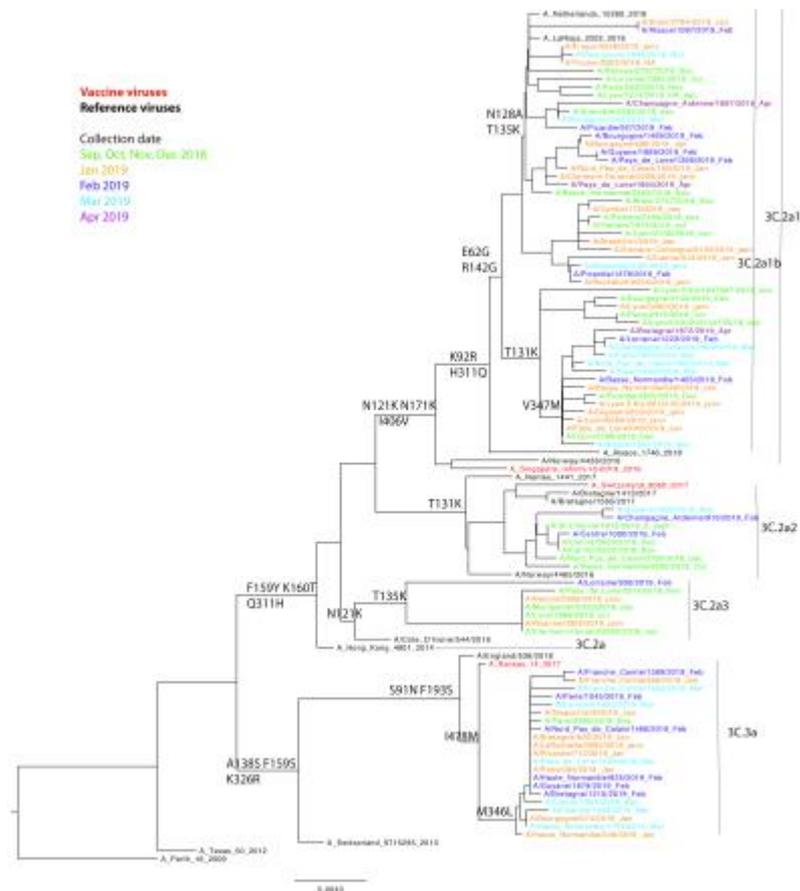


(The Francis Crick Institute 2019)

Saison 2018-19 : virus A(H3N2)

Analyse génétique - Phylogénie

- . Complexité des groupes génétiques
- . Groupe **3C.2a1b** majoritaire
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (3C.2a1)**
- . Nouveau groupe génétique **3C.3a** apparu en novembre 2018 (FN) / 35% des virus isolés appartiennent à ce groupe
- . Détection également aux USA et dans d'autres pays européens
- . Groupes minoritaires : **3C.2a2** et **3C.2a3**
- A/Switzerland/8060/2017 (3C.2a2) hem. sud**



Saison 2018-19 : virus A(H3N2)

Isolement et détection par test HA

- . Le groupe majoritaire 3C.2a1b est difficile à isoler
- . Le nouveau groupe 3C.3a ne pose pas de problème d'isolement

Caractérisation antigénique (IHA)

- . La majorité des virus testés sont variants par rapport à la souche vaccinale

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (3C.2a1)

- . Le groupe 3C.3a continue d'évoluer et présente des signes de dérive antigénique

(EV d'environ 33%)

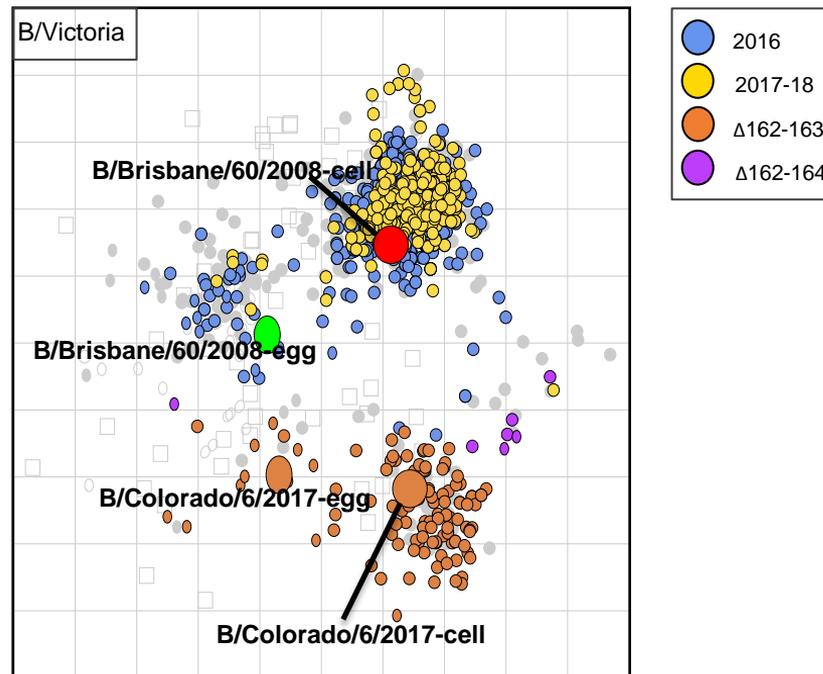
Antigenic analyses of influenza A(H3N2) viruses (Guinea Pig RBC with 20nM Oseltamivir)

Viruses	Genetic Group	Collection date	Passage History	Haemagglutination inhibition titre			
				Post infection ferret sera			
				A/Switz/ 9715293/13 F13/14	A/HK/ 4801/14 F41/15	A/Sing 19/16 F46/17	A/Swit 8060/17 F23/18
				3C.3a	3C.2a	3C.2a1	3C.2a2
REFERENCE VIRUSES							
A/Switzerland/9715293/2013	3C.3a	24/11/2016	C2 MDCK	80	80	160	40
A/Hong Kong/4801/2014	3C.2a	15/01/2016	C2 MDCK	40	640	1280	80
A/Singapore/INFIMH-16-019/2016	3C.2a1	15/12/2017	C2 MDCK	40	1280	1280	80
A/Switzerland/8060/2017	3C.2a2	10/01/2019	C2 MDCK	20	1280	1280	640
TEST VIRUSES							
A/Centre/2520/2018	3C.2a2	18/12/2018	C2 MDCK	160	320	160	320
A/Nord pas de Calais/564/2019	3C.3a	04/02/2019	C1 MDCK	40	80	80	40
A/Bourgogne/583/2019	3C.3a	08/02/2019	C1 MDCK	40	40	40	20
g/Paris/1189/2019	3C.2a1b	28/02/2019	C1 MDCK	160	160	320	160
A/Paris/1393/2019	3C.3a	15/04/2019	C1 MDCK	20	80	40	20
A/Paris/1706/2019	3C.2a1b	11/04/2019	C2 MDCK	20	40	80	20
A/Nord pas de Calais/1803/2019	3C.2a1b	08/04/2019	C2 MDCK	20	40	80	20
				Vaccine 2018-19			

Virus de type B : lignage Victoria

Délétion dans la HA

- . Variation antigénique
- . Prise en compte dans la composition vaccinale 2018-19
- . Vaccin tétravalent comportant les deux lignages, B-Victoria et B-Yamgata



Derek Smith & Sarah James, Cambridge, 2018

Compositions vaccinales

	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B-VIC	B-YAM
2013/2014 hem N	A/California/7/2009(pdm)	A/Texas/50/2012	B/Brisbane/60/2008	B/Massachusetts/2/2012
2014 hem S	A/California/7/2009(pdm)	A/Texas/50/2012	B/Brisbane/60/2008	B/Massachusetts/2/2012
2014/2015 hem N	A/California/7/2009(pdm)	A/Texas/50/2012	B/Brisbane/60/2008	B/Massachusetts/2/2012
2015 hem S	A/California/7/2009(pdm)	A/Switzerland/9715293/2013	B/Brisbane/60/2008	B/Phuket/3073/2013
2015/2016 hem N	A/California/7/2009(pdm)	A/Switzerland/9715293/2013	B/Brisbane/60/2008	B/Phuket/3073/2013
2016 hem S	A/California/7/2009(pdm)	A/Hong Kong/4801/2014	B/Brisbane/60/2008	B/Phuket/3073/2013
	A/California/7/2009 (pdm)	A/Hong Kong/4801/2014	B/Brisbane/60/2008	B/Phuket/3073/2013
2017 hem S	A/Michigan/45/2015 (6B.1)	A/Hong Kong/4801/2014	B/Brisbane/60/2008	B/Phuket/3073/2013
2017/2018 hem N	A/Michigan/45/2015 (6B.1)	A/Hong Kong/4801/2014	B/Brisbane/60/2008	B/Phuket/3073/2013
2018 hem S	A/Michigan/45/2015 (6B.1)	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (3C.2a1)	B/Brisbane/60/2008	B/Phuket/3073/2013
2018/2019 hem N	A/Michigan/45/2015 (6B.1)	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (3C.2a1)	B/Colorado/06/2017	B/Phuket/3073/2013
2019 hem S	A/Michigan/45/2015 (6B.1)	A/Switzerland/8060/2017 (3C.2a2)	B/Colorado/06/2017	B/Phuket/3073/2013
2019/2020 hem N	A/Brisbane/02/2018 (6B.1)	A/Kansas/14/2017 (3C.3a)	B/Colorado/06/2017	B/Phuket/3073/2013

Remerciements



Bruno LINA
Martine VALETTE
Maude BOUSCAMPERT
Remy FANGET
Clio SOCRATOUS
Gwendolyne BURFIN



Sylvie van der WERF
Sylvie BEHILLIL
Marion BARBET
Solenne BRUN
Mélanie ALBERT
Flora DONATI



RENAL
Lab Hospitaliers



Maud VANPEENE
Andreea ALEXANDRU
Méline BIZARD
Tiffany DOS SANTOS

