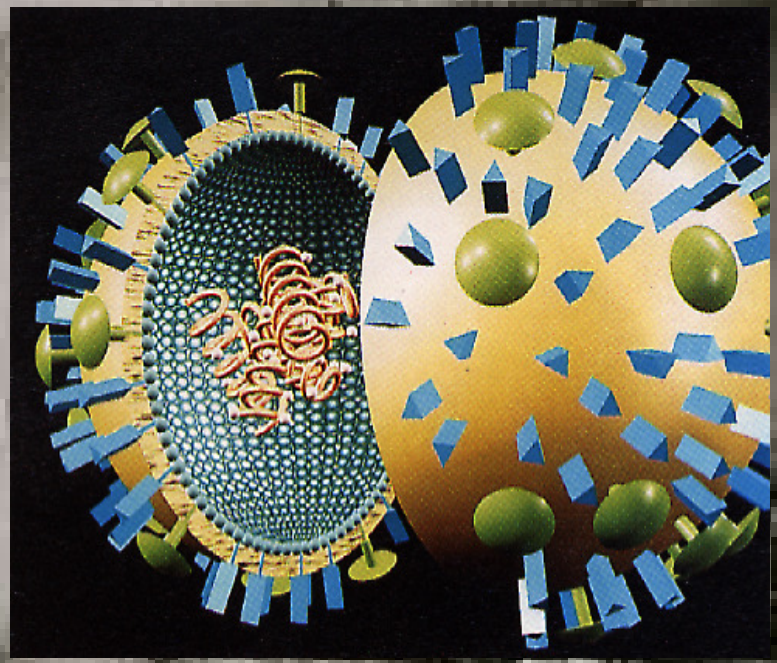
22èmes Rencontres du GEIG

26-27 novembre 2009



Evolution du virus pandémique H1N1 2009

Sylvie van der WERF, Pr Université Paris-Diderot Paris 7

Unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN

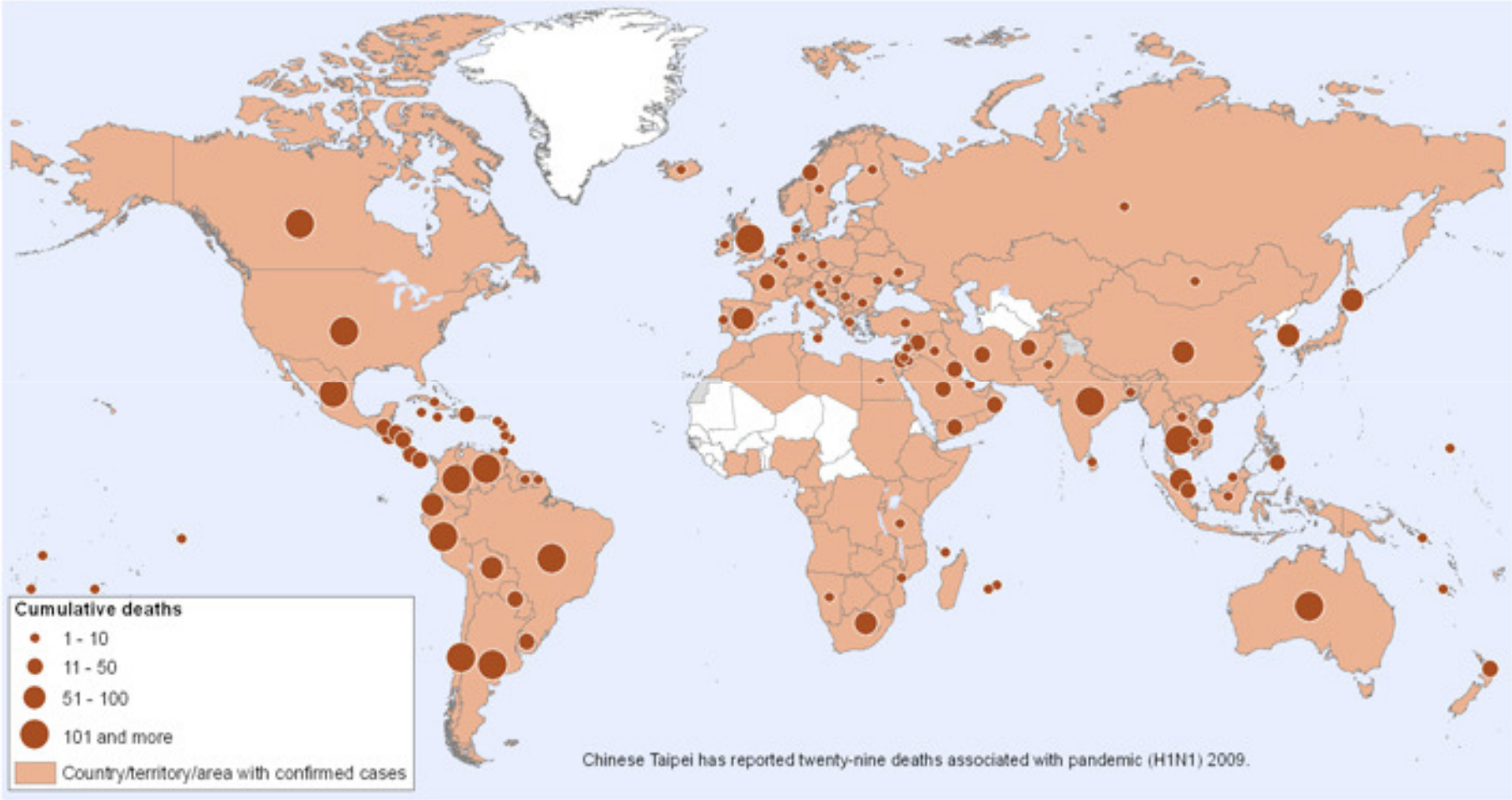
Centre National de Référence du virus influenzae (Région Nord)

INSTITUT PASTEUR

SITUATION dans le MONDE

Status as of: 15 November 2009

Previous



© WHO 2009. All Rights Reserved. Disclaimer.

H1N1pdm: > 526 060 cas confirmés ≥ 6770 décès (OMS 15/11/2009)

PRÉDOMINANCE du VIRUS H1N1pandémique

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

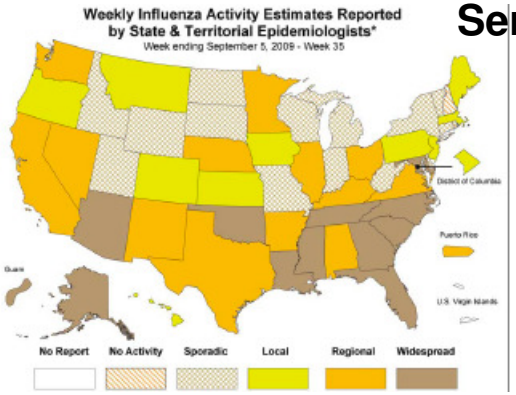
QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

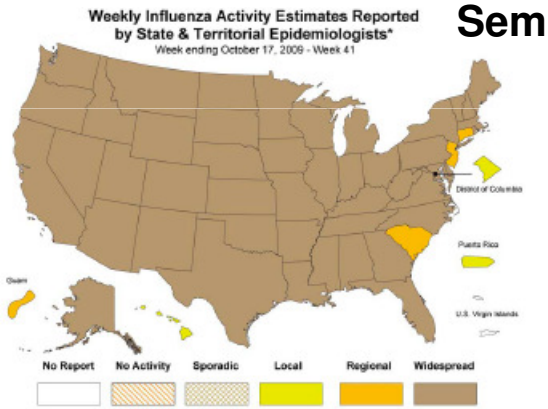
QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

SITUATION aux USA

Extension géographique



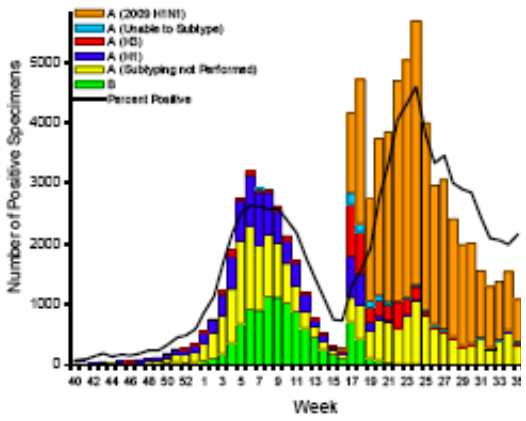
Sem 35



Sem 41

Sem 45

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

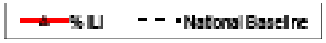


Détection virologique

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Syndr grippaux/100 000 Médecine de ville

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.



Décès Pédiatriques

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Source CDC
Fluview sem 45

EVOLUTION en EUROPE

Sem 40/2009

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Sem 43/2009

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

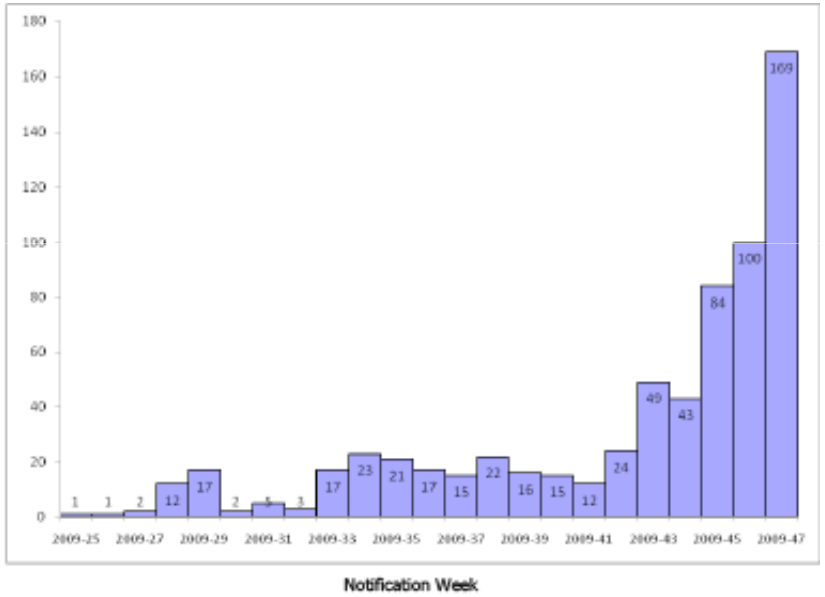
Sem 46/2009

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Source EuroFlu

SITUATION en EUROPE

Semaine 45/2009



QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

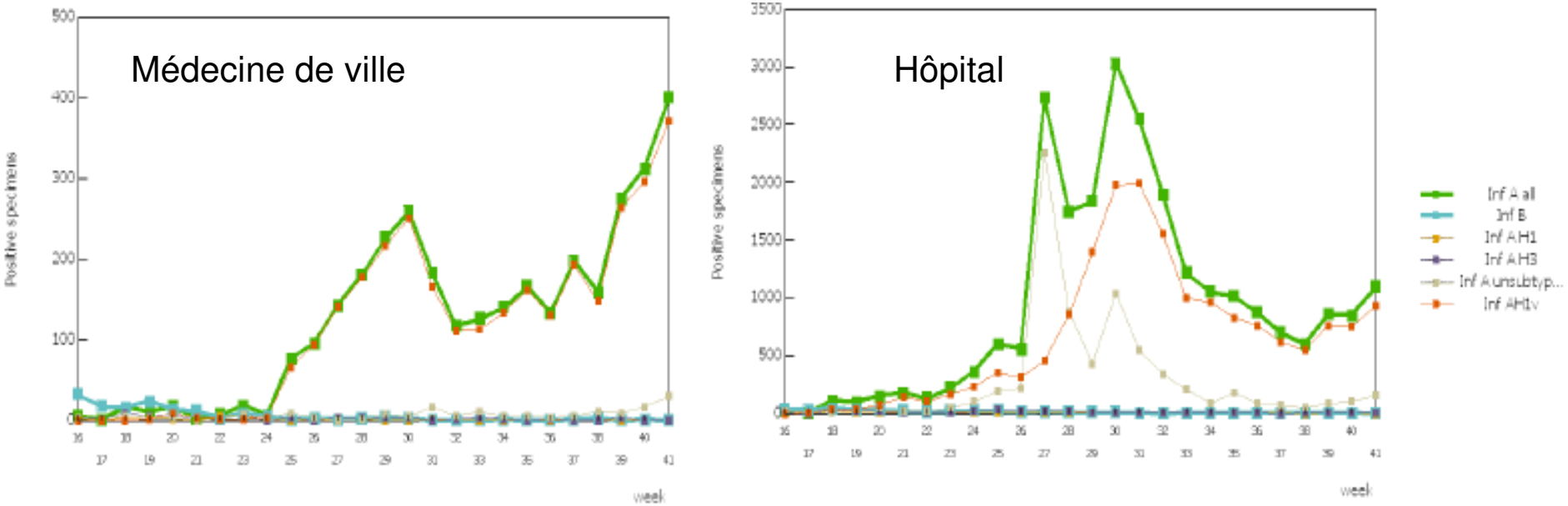
Depuis Avril 2009:
714 décés (25/11/09)

Source ECDC

SITUATION en EUROPE

Sources EuroFlu et ECDC

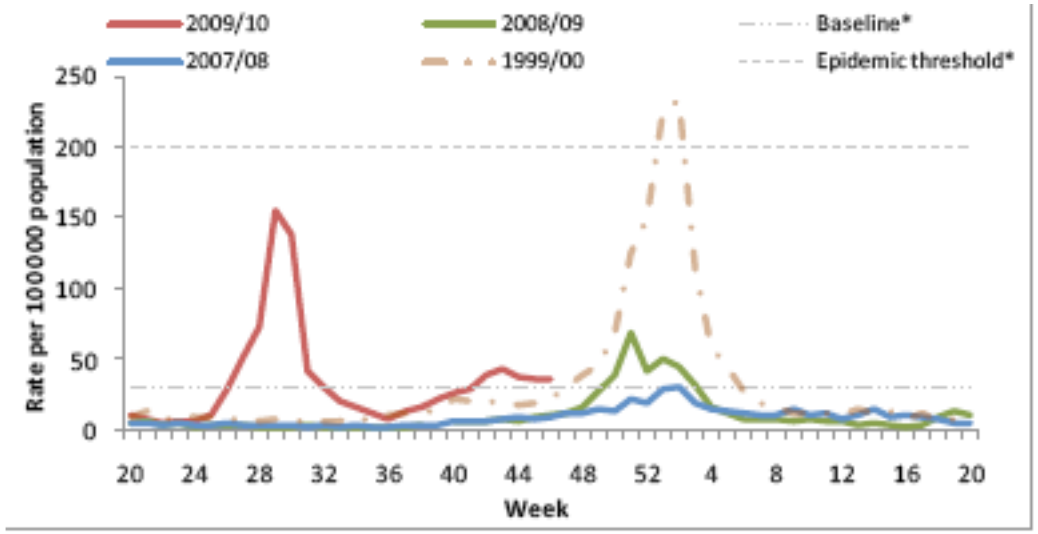
QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.



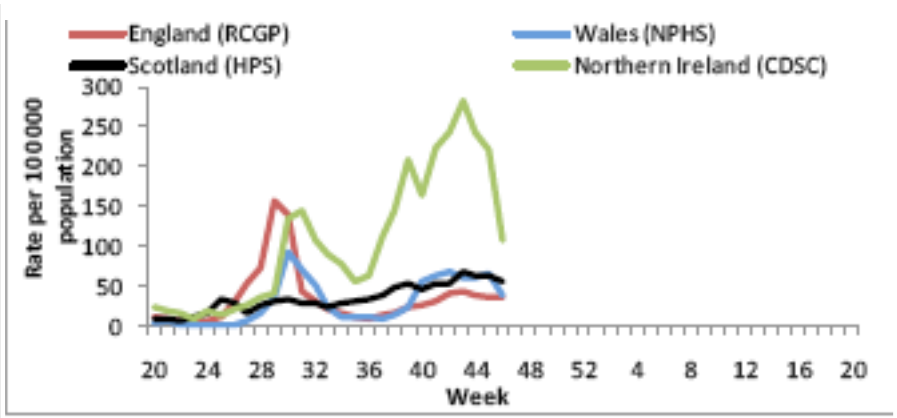
99% H1N1pdm, 0,4% H3N2, 0,6% H1N1, 0,2% B

SITUATION en GRANDE-BRETAGNE

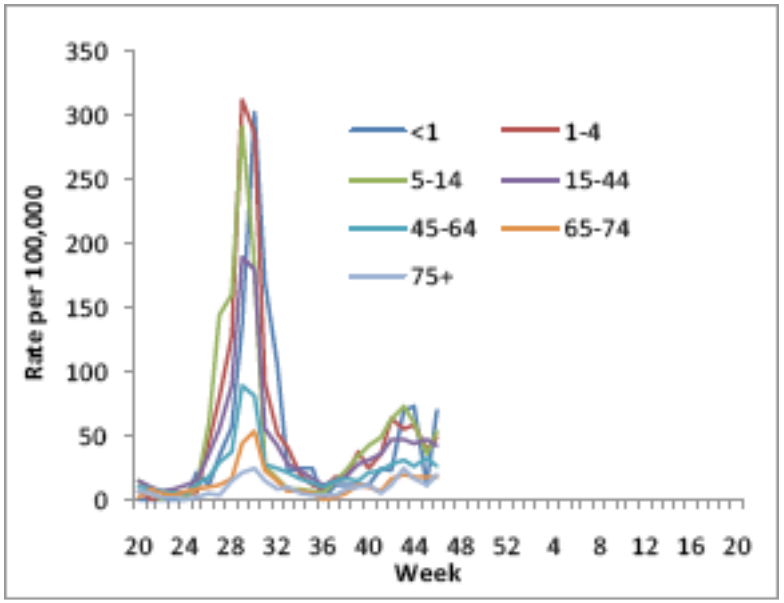
Syndr grippaux/100 000 hab- Médecine de ville



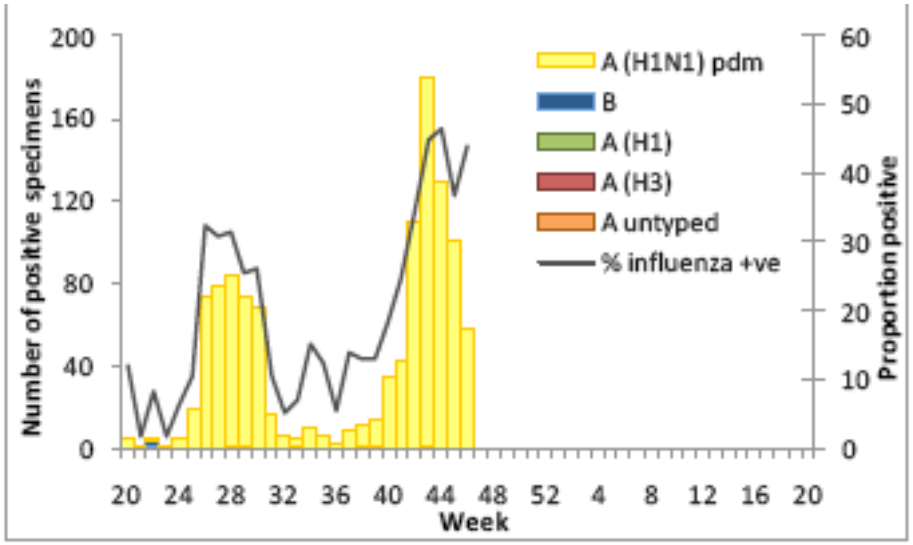
Syndr grippaux/100 000 hab- MG par région



Nvx cas/100 000 hab- MG par âge



Détections virologiques (nbre et proportion)

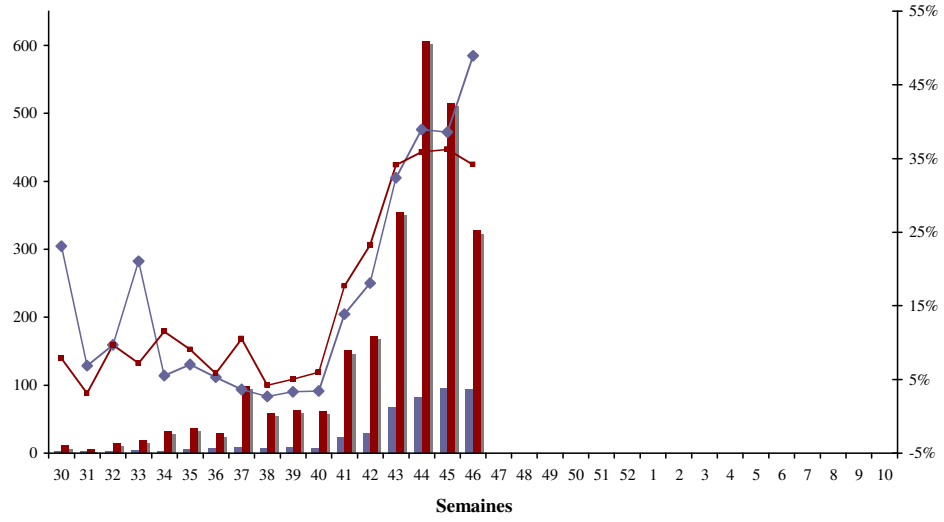


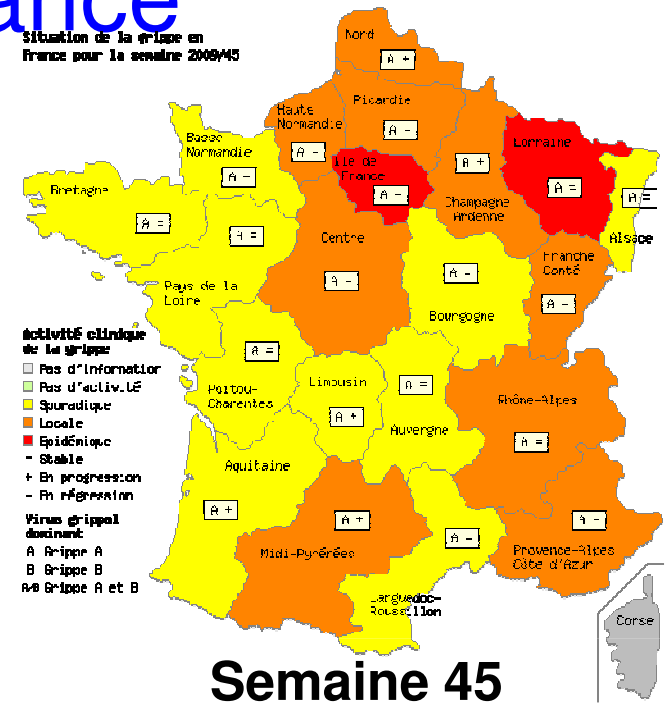
Source HPA

Situation en France

Sem 45

Isolements/dtections des virus A(H1N1)v des rseaux GROG et RENAL (saison 2009-2010)



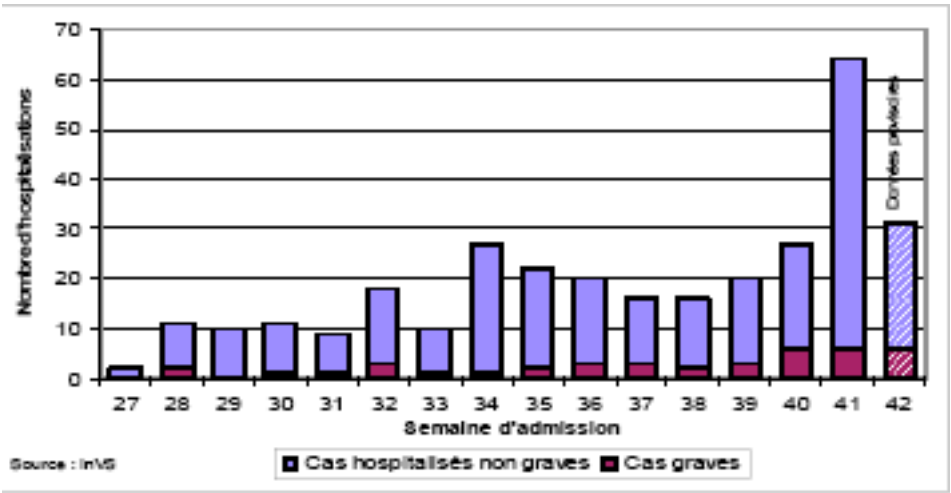


Semaine 45

>99% H1N1pdm

45% de positivité (GROG)

Cas confirmés hospitalisés (cas graves)



317 patients hospitalisés

âge moyen 24y (1j-86a) - 36% <15a

43 (14%) cas graves - 12 SDRA

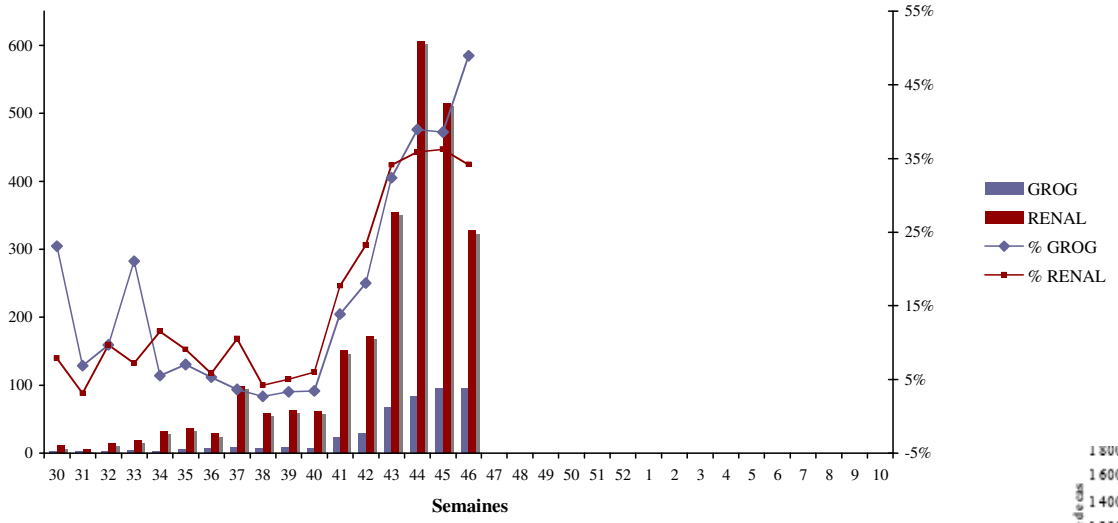
âge moyen 39a (7m-86a)

9 décès

Sources CNR, GROG, RENAL, InVS

SITUATION en France (sem 47)

Isolements/dtections des virus A(H1N1)v des rseaux GROG et RENAL (saison 2009-2010)

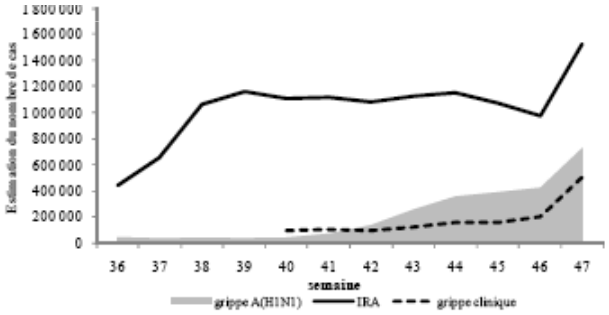


QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

>99% H1N1pdm

48% pvts positifs GROG 400-500 000 cas H1N1pdm

IRA, grippe clinique, grippe H1N1pdm

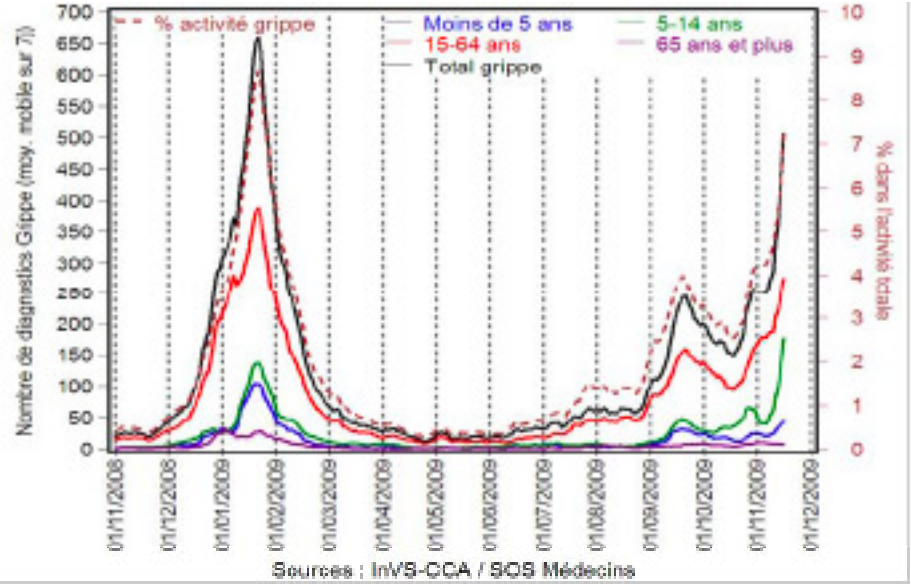


QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

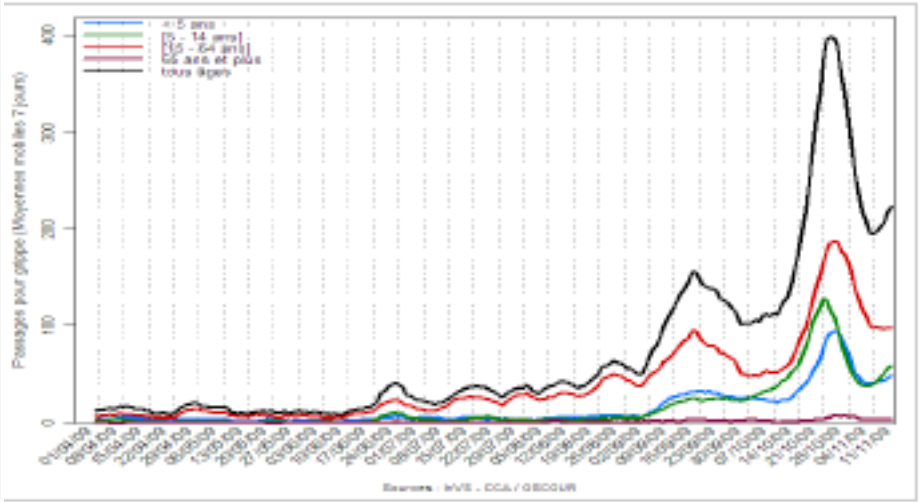
SITUATION en France (18/11/2009)

Source InVS

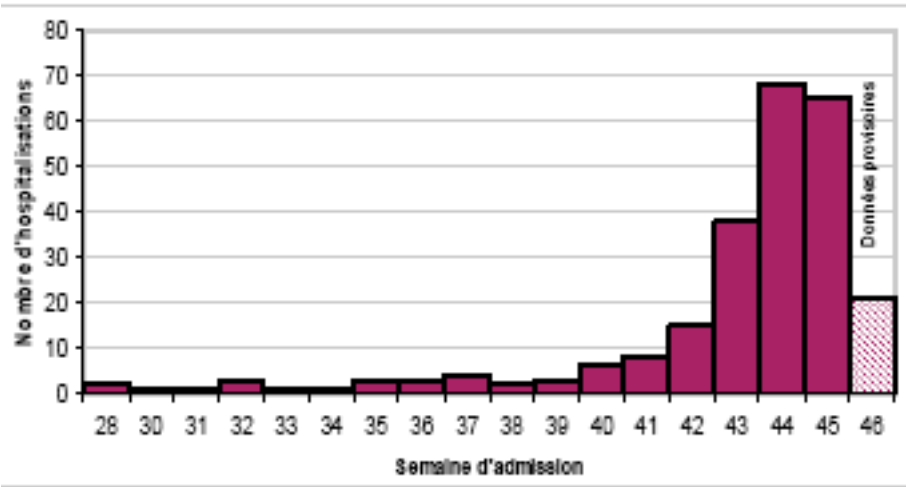
SOS médecins



Passages aux urgences et hospitalisations



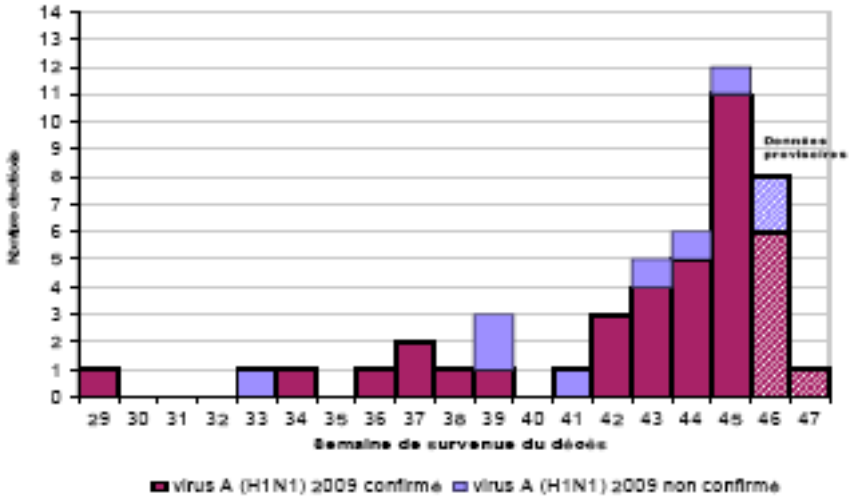
Cas confirmés hospitalisés (cas graves)



245 cas graves

20% <15 ans 14% sans facteur de risque

Décès



48 décès

6 <15 ans 3 sans facteur de risque

Evolution virologique

Période jusqu'au 10/09/2009

Evolution génétique rapide
(3.66 10^{-3} substitutions/site/an)

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Individualisation de deux clusters/sous-clusters
-cluster 1 antérieur à cluster 2

Evidence d'évènements de réassortiments

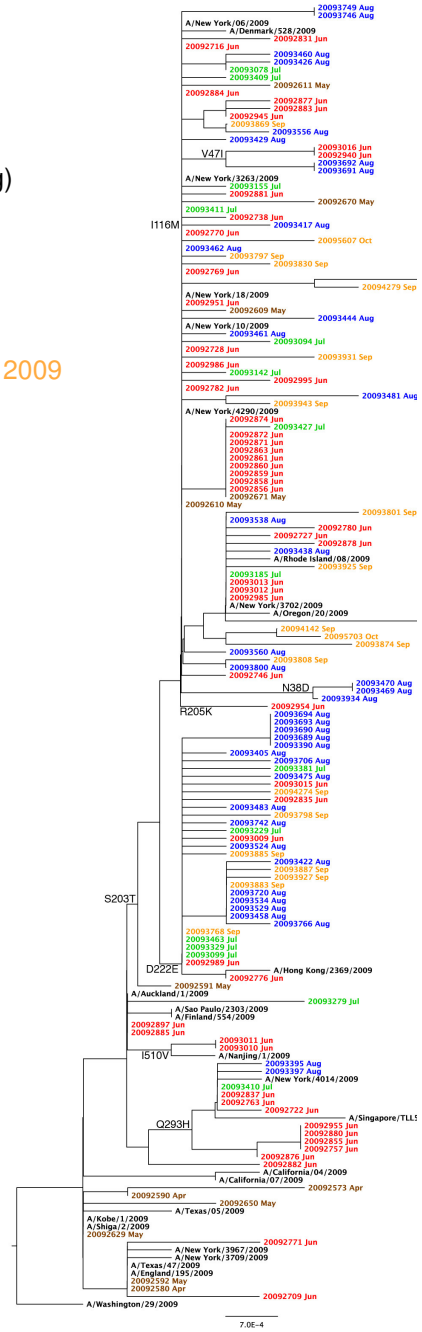
QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Fereidouni et al. 2009 Eurosurveillance 19 nov

H1

23/11/09
HA1 (H1 Numbering)

April/May 2009
June 2009
July 2009
August 2009
September/October 2009

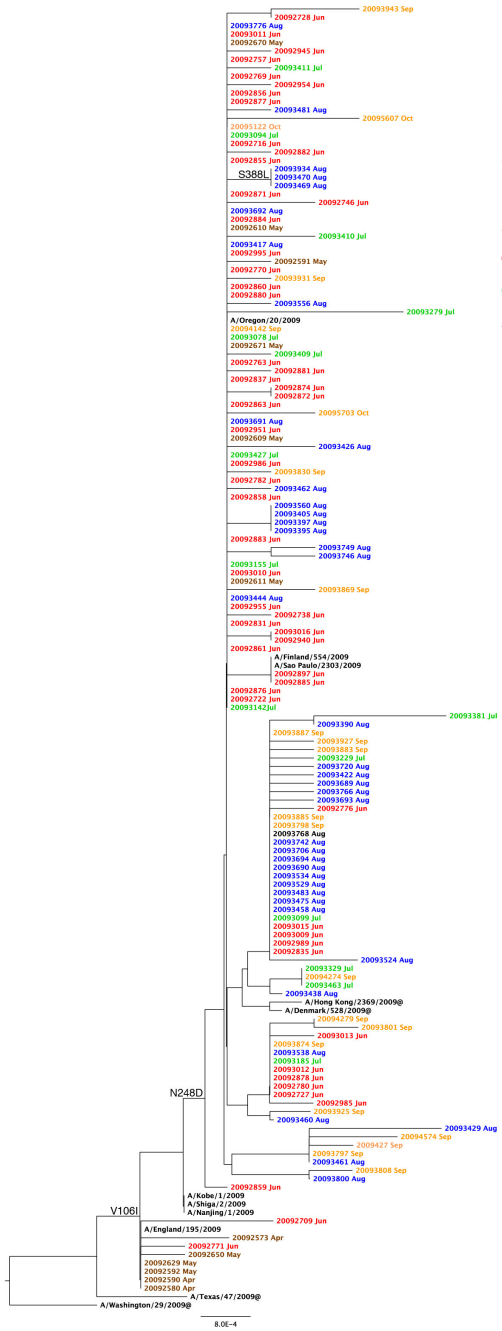


N1

23/11/09

@: Oseltamivir Resistant H275Y

April/May 2009
June 2009
July 2009
August 2009
September/October 2009



EVOLUTION ANTIGÉNIQUE

Table 2 **Results of haemagglutination inhibition tests of pandemic A(H1N1) influenza viruses with postinfection ferret antisera**
Tableau 2 **Résultats des épreuves d'inhibition de l'hémagglutination pratiquées à l'aide d'immunsérums de furet post-infection pour les virus de la grippe pandémique A (H1N1)**

	A/California/7/2009	A/Narita/1/2009	A/Brisbane/59/2007
Antigens – Antigènes			
A/California/7/2009	2560	2560	10
A/Narita/1/2009	2560	5120	40
A/Brisbane/59/2007[a]	5	5	1280
Recent isolates – Isolements récents			
A/Argentina/08/2009	2560	2560	10
A/Chile/7109/2009	2560	2560	10
A/Denmark/528/2009[b]	1280	5120	10
A/England/195/2009	1280	2560	20
A/Florida/12/2009	5120	5120	20
A/Haiti/89/2009	2560	2560	20
A/Kenya/31/2009	1280	1280	10
A/Kobe/91992/2009	2560	5120	10
A/Laos/1294/2009	2560	5120	10
A/Mexico/4108/2009	2560	ND	40
A/Myanmar/60/2009	2560	5120	10
A/New Zealand/876/2009	2560	2560	20
A/Panama/4264/2009	2560	2560	10
A/Paraguay/912/2009	5120	5120	40
A/Sichuan/sw11/2009	2560	ND	10
A/Uruguay/706/2009	5120	2560	20

ND = not determined – Non défini
[a] Seasonal A(H1N1) vaccine virus – Virus de la grippe saisonnière A(H1N1)
[b] Oseltamivir-resistant – Résistant à l'oseltamivir

➔ pas de dérive antigénique notable pour le moment

MUTATIONS DE VIRULENCE

- HA : spécificité vis-à-vis du récepteur SA-a2,6 comme virus humains
- PB2-627: Glu comme virus aviaires et non Lys comme virus humains
- PB1-F2: tronqué (codon stop en position 12)
- NS1: domaine PDZ ligand délété (codon stop en position 220)

Mutation E627K dans PB2
Pays Bas

Mutation D222Y dans la HA
Norvège 3 cas graves
Mutation détectée
Brésil, Chine, Japon, Mexique, Ukraine, US
France

Potentiel de modification du site de réplication préférentielle

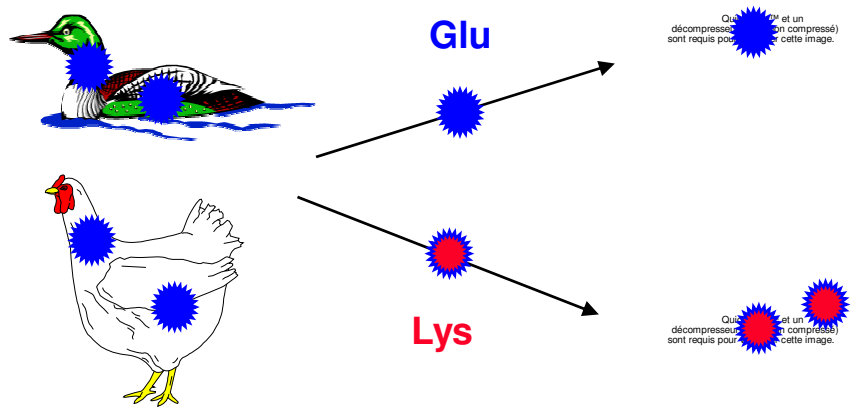
EFFET DU RÉSIDU PB2 627

Multiplication de virus aviaires tractus respiratoire supérieur des souris

Virus	PB2627	Virus titer (log PFU) lungs	NT	spleen	heart
VN1203/04	Lys	7.2	4.6	4.9	2.1
VN1204/04	Glu	5.7	2.3	<	3.4
VN1203PB2-627E	Glu	3.3	<	2.1	<
VN1204PB2-627K	Lys	8.2	6.6	7.3	6.8
Mal/NY	Glu	6.0	<	nt	nt
Mal/NYPB2-627K	Lys	6.8	5.5	nt	nt
VD5	Glu	3.1	<	nt	nt
VD5PB2-627K	Lys	5.8	5.3	nt	nt

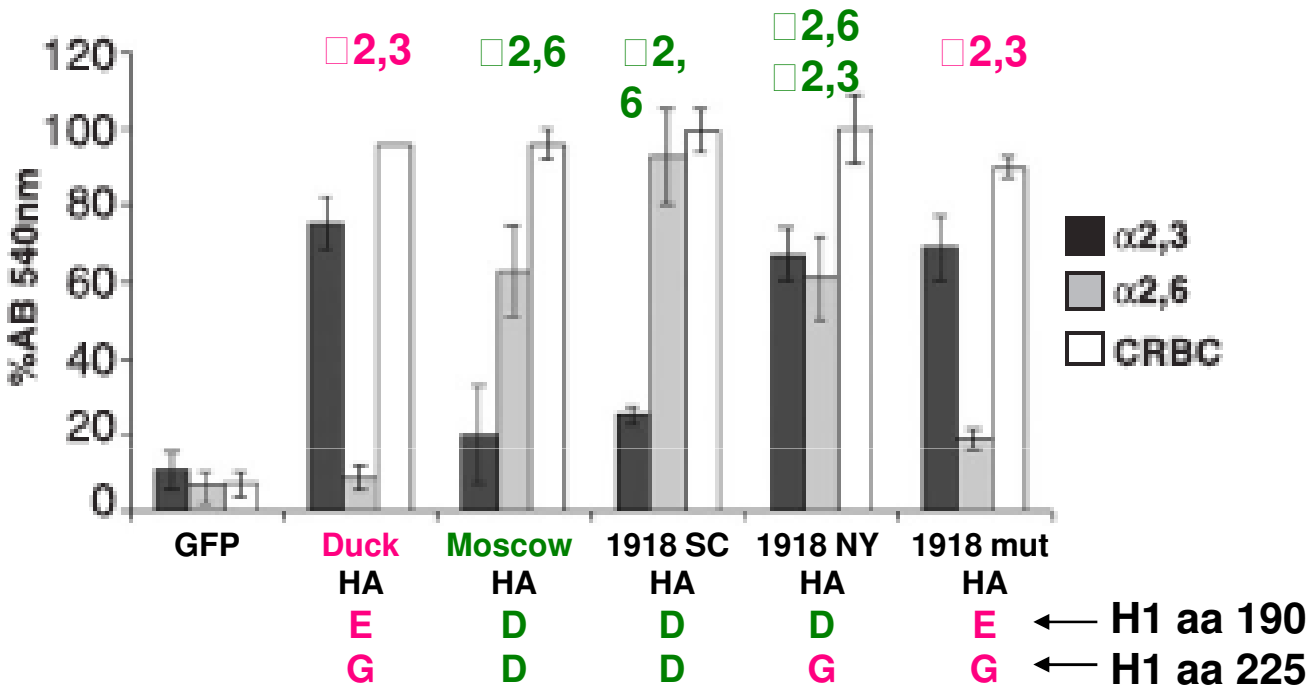
Balb/c mice infected i.n.; virus titration in organs at day 3

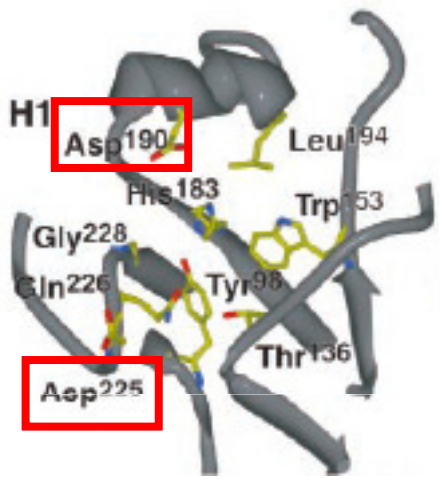
PB2$_{627}$ Glu



Hatta et al. PLOS Pathogen 2007

SPÉCIFICITÉ DE LA H1 DU VIRUS DE 1918 POUR LES SA-□2,6





Glaser et al. J Virol 2005

Stevens et al. Science 2004

The nature of amino acids 190 and 225 is determinant

SENSIBILITÉ AUX ANTIVIRAUX

Virus pandémique H1N1 2009

•Inhibiteurs de M2
amantadine, rimantadine
Résistants

•Inhibiteurs de Neuraminidase
zanamivir = Relenza,
oseltamivir = Tamiflu
Sensibles
IC50 comparables à virus saisonniers

Virus saisonniers

•amantadine/rimantadine
H3N2 R ; H1N1 S
•Oseltamivir
H3N2 S; H1N1 R
•Zanamivir
H3N2 S ; H1N1 S

Table 3. Susceptibility of 37 Isolates of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus to Neuraminidase Inhibitors.*

Variable	Oseltamivir		Zanamivir	
	IC_{50} *nM*	R/S	IC_{50} *nM*	R/S
Mean	0.57	S	0.59	S
Median	0.54		0.59	
Seasonal control				
Known susceptibility	0.63	S	0.60	S
Known resistance	265.27	R	1.27	S

* Susceptibility was analyzed with the use of chemiluminescent neuraminidase inhibition assay with the NAStar Kit (Applied Biosystems). IC_{50} denotes inhibitory concentration of 50%, R resistant, and S susceptible.

Dawood NEJM 2009:361
MMWR 2009:58-433

RÉSISTANCE à OSELTAMIVIR

WHO 24/11/2009
28 virus résistants / > 10 000 testés

12 prophylaxie post-contact
6 immunodéprimés
2 patients sans traitement

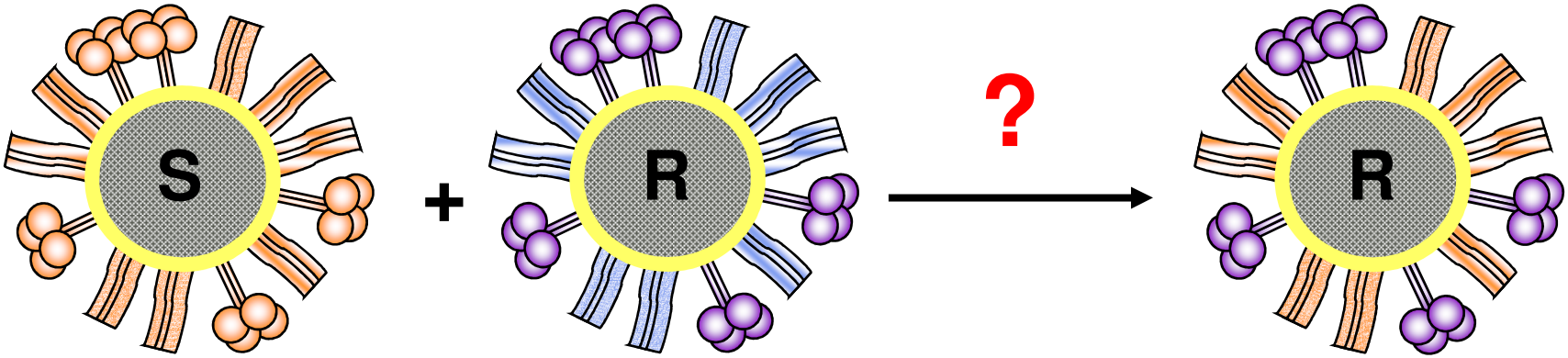
Capacité de diffusion?

Europe
Danemark
Pays-Bas
Grande Bretagne
France

H275Y-

Framework mutation

POTENTIEL de RÉASSORTIMENT?



Avec virus H1N1 saisonniers ?

acquisition de résistance naturelle à l'oseltamivir ?

Avec virus H5N1 ?

Acquisition d'un caractère hautement pathogène ?

CONCLUSIONS

- Virus antigéniquement stable pour le moment.

- Diversification génétique observée

- Potentiel de reassortiment avec autres virus influenza A inconnu

- Potentiel de modification de la virulence (mutation D222G)

- Potentiel d'acquisition de mutations de résistance à l'oseltamivir (mutation H275Y)

- Diversification génétique maximale chez les sujets avec excrétion virale prolongée et immunodéficients

- Transmissibilité des virus mutés à surveiller