

GEIG

Groupe d'Expertise
et d'Information sur la Grippe



Mercredi 24 octobre 2012

Salons de l'Aéro-Club de France
6, rue Galilée, 75116 Paris

25^e
RENCONTRES
SUR LA GRIPPE ET
SA PRÉVENTION

25^e
RENCONTRES
SUR LA GRIPPE ET
SA PRÉVENTION

Mercredi 24 octobre 2012
Salons de l'Aéro-Club de France



Épidémiologie des pathogènes respiratoires et incidences sur la dynamique épidémique

Dr Casalegno Jean-sébastien

Laboratoire de virologie, Institut de Microbiologie,
Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon

Plan

- Introduction
- Rappel sur les mécanismes théoriques
- Un point sur les données récentes apportées par la pandémie de 2009
- Perspectives et impact pratique
- Conclusion

Introduction

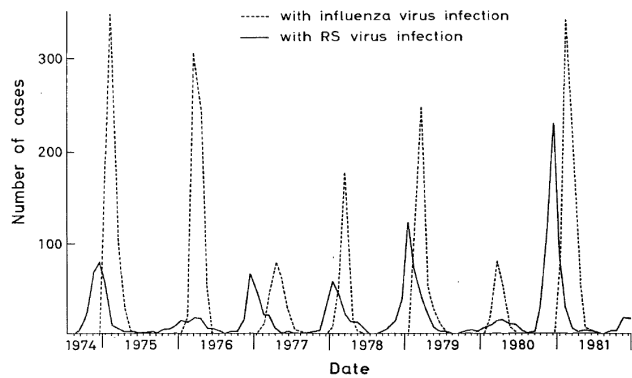
1950	Apparition du concept d'interférence virale avec la mise en place des techniques de culture cellulaire en virologie.
1957	Isaacs et Lindenmann A. J découvrent l'Interféron (1).
1973	W Paul Glezen étend le concept d'interférence virale à l'interaction entre dynamique des infections respiratoires saisonnières en pédiatrie
1982	Anestad G rapporte dans le Lancet une possible interférence virale entre la circulation de VRS et celle de grippe dans la population générale (2)
1990-2000	Apparition de la biologie moléculaire en diagnostic
2003	Apparition des techniques de méta génomique Apport des concepts d'écologie microbienne en pathologie humaine
2009	Première pandémie du XXIe siècle

1) Isaacs A, Lindenmann J, Virus Interference : I, the Interferon, CA

2) Anestad G, Interference between outbreaks of respiratory syncytial virus and influenza infection, Lancet 1982

Introduction

- Concept « ancien » mais toujours mal défini et controversé
- Définition Mesh (Pubmed) :
 - « Un phénomène dans lequel l'infection par un premier virus entraîne une résistance des cellules ou d'un tissu à l'infection par un second virus non relié antigéniquement »
 - Peu précise « phénomène »
 - N'aborde pas le niveau épidémiologique
- Distinction entre :
 - Interférence virale > interaction au niveau cellulaire (et tissulaire)
 - Interférence épidémiologique > interaction au niveau de la dynamique des infections dans la population



Laboratory confirmed infections with RSV and influenza A and B virus in Norway: July, 1974, to December, 1981.

Interférence Epidémiologique :

Interaction Niveau

Dynamique des infections

l'infection par un premier virus entraîne une résistance de la population à l'infection par un second virus non relié antigéniquement

A Démontrer par la modélisation et l'observation

Interaction Niveau Individu :

l'infection par un premier virus entraîne une résistance de l'individu à l'infection par un second virus non relié antigéniquement

Démontré par l'expérimentation et l'observation

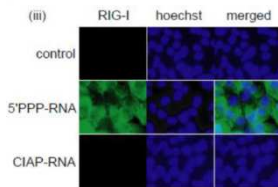
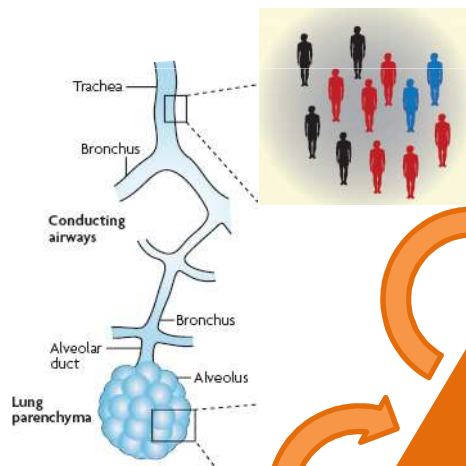
Interaction Niveau Tissulaire :

l'infection par un premier virus entraîne une résistance du tissu à l'infection par un second virus non relié antigéniquement

Interférence Virale

Interaction Niveau Cellulaire :

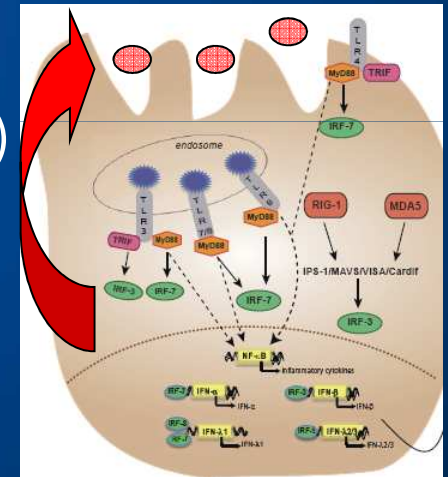
l'infection par un premier virus entraîne une résistance des cellules à l'infection par un second virus non relié antigéniquement



Interférence virale

Interaction au Niveau Cellulaire

- Observée *in vitro* en culture cellulaire entre virus homologues et hétérologues
- Mécanismes
 - Activation de la voie et du système Interféron (1) et production de cytokines pro inflammatoire (IFN, IL6, IL1)
 - Blocage/destruction des récepteurs viraux
 - acides sialiques
 - Para Influenza et autres Paramyxovirus
 - Virus influenza A et New Castle Disease
 - Inhibition directe entre protéines virales
 - Nucléoprotéine (NP) de la grippe B inhibe directement la NP de la grippe A et sa réplication (2)

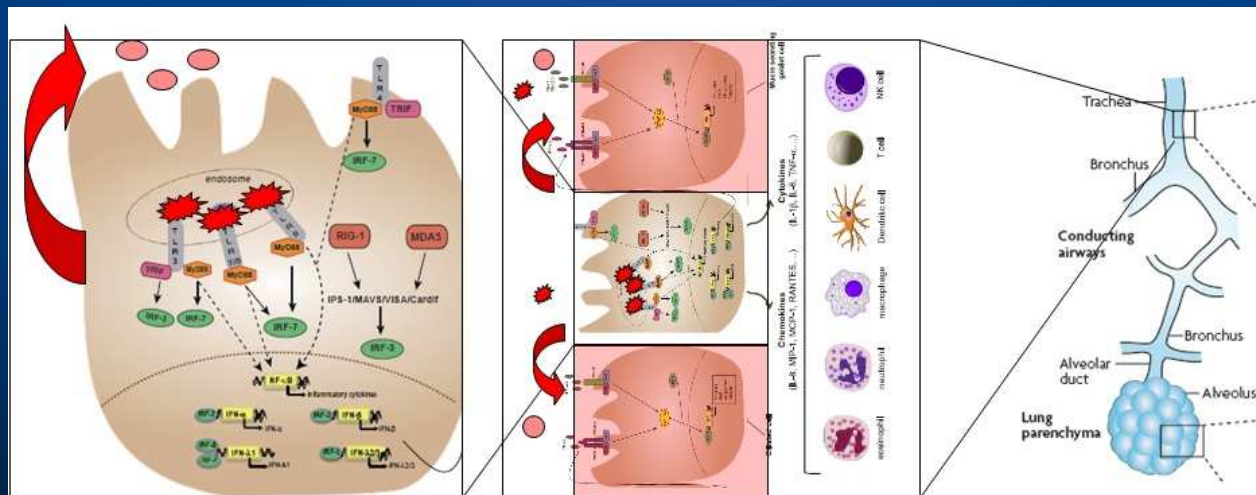


1) Chakravarty KV, Gold nanorod delivery of an ssRNA immune activator inhibits pandemic H1N1 influenza viral replication PNAS 2010

2) Wanitchang A, Inhibition of influenza A virus replication by influenza B virus nucleoprotein : An insight into interference between influenza A and B viruses, Virology 2012

Interaction au niveau Tissulaire

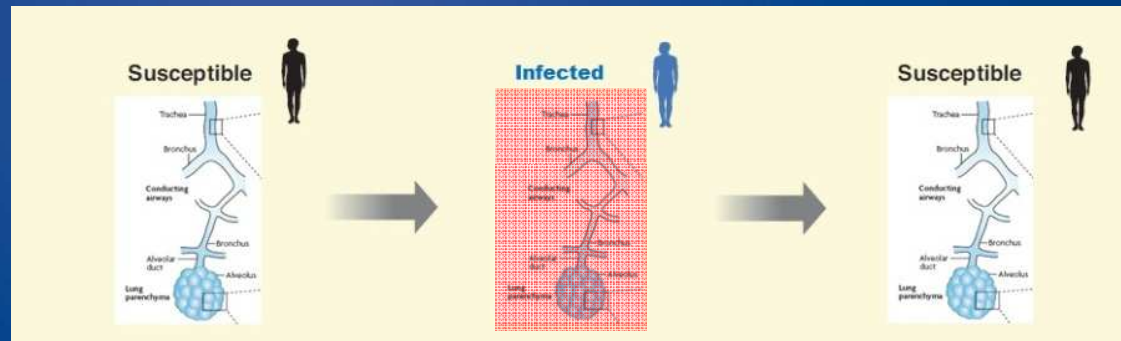
- Réponse inflammatoire au niveau de l'appareil respiratoire
 - Production de molécules antivirales par les cellules épithéliales respiratoires (Mucine, Surfactant, complément, peptides antimicrobiens)
 - Recrutement des cellules inflammatoires sur le site de l'infection
- Homéostasie immunologique > retour à un état basal



1) Holt G P, Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract, nat reviews immuno 2008

Interaction au niveau de l'individu

- « Non specific temporary Immunity »
- L'activation du système immunitaire entraîne une résistance :
 - Immédiate
 - Large spectre
 - Temporaire

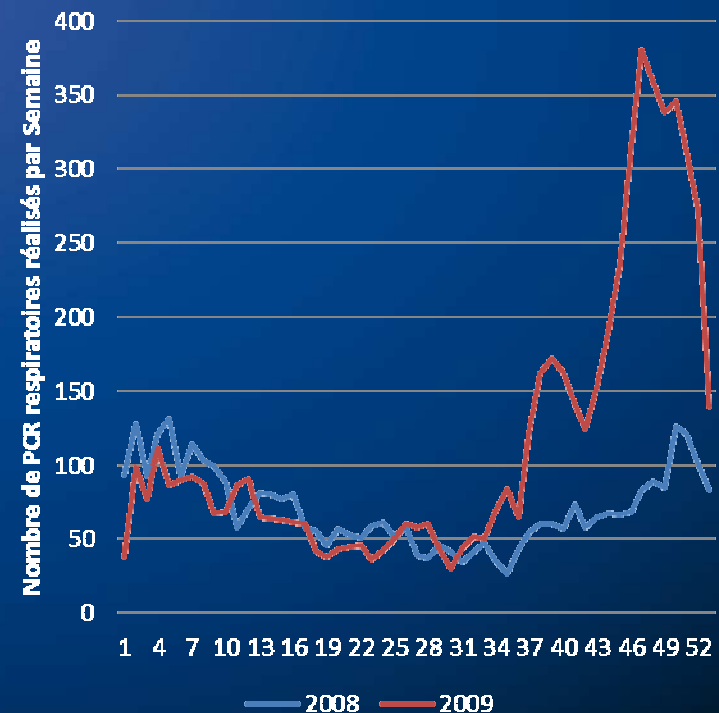


- Assez bien décrit au niveau expérimental *in vivo* :
 - G W Bessler (II 2010) : OM-85 BV protège les souris de A/PR8/34) et Salmonella
 - D Kugell (JV 2009) : Interferon nasal protège les furets contre Influenza A
 - Y Kawaoka (JV 2011) : pré-stimulation de TLR2/4 protège les souris contre A/H5N1
 - A J Easton (Vacc 2011): pré-exposition au A/PR8/34 défectif protège les souris contre différent sous type de virus grippaux, mais aussi contre des paramyxovirus
- **Mais** l'efficacité et la durée de cette protection n'est pas connue

Données récentes Pandémie de 2009

- Pandémie de 2009 est un évènement unique
 - Population « naive »
 - Apparition précoce du virus grippal
- Évènement respiratoire le mieux suivi et documenté :
 - Utilisation sans précédent au niveau du diagnostique des techniques de biologie moléculaire
 - Surveillance renforcée des infections respiratoires (ILI)
 - Mise en place de nombreux protocoles de recherche et études prospectives

Nombre de PCR respiratoires réalisées au laboratoire dans le cadre du diagnostic



Données récentes Pandémie de 2009

- Alors que :
 - Alors que les premiers cas ont été détecté en Europe dès l'été
 - Les enfants scolarisés sont le principal moteur de transmission
 - Les modèles prévoient le début de la pandémie début septembre (S37)
- Pourtant la pandémie ne débute pas en France avant mi-octobre (S44)
 - Climat trop doux ?
 - 1ere vague en plein été en Angleterre et au USA
 - Efficacité des mesures de « containment » et des mesures barrières?
 - application variable, efficacité très différentes selon les pays
 - pas d'impact observés sur d'autres virus respiratoires (rhinovirus)

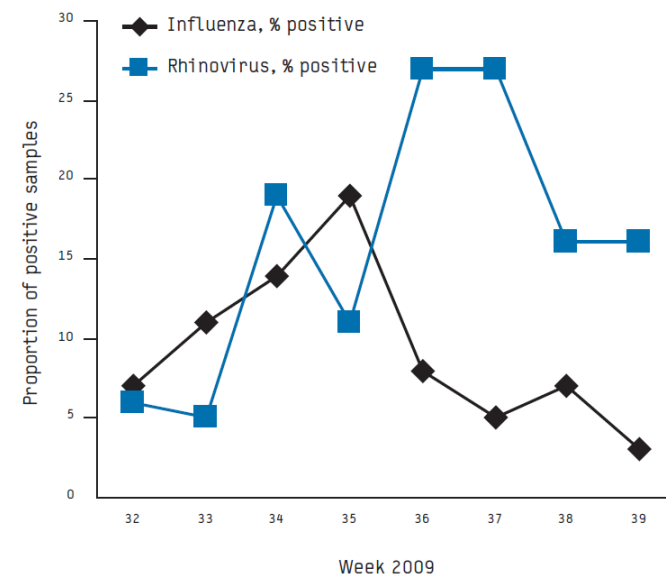
Données récentes Pandémie de 2009

- En Suède, en 2009
 - Interruption de la circulation du virus A(H1N1)2009 avec l'arrivée de l'épidémie de Rhinovirus
 - Reprise de la circulation de A(H1N1)2009 à la fin de l'épidémie de Rhinovirus
- Hypothèse proposée par Linde A
 - Le Rhinovirus qui circule largement début septembre aurait interféré et retardé l'épidémie grippale (1) (2)

- 1) Linde A, Does viral interference affect spread of influenza, Eurosurveillance 2009
- 2) Anestad G, Virus Interference. Did rhinoviruses activity hamper the progress of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in Norway, Medical hypotheses, 2011

FIGURE 2

Proportion of samples examined at Karolinska University Hospital, Stockholm, containing pandemic influenza A(H1N1) and rhinoviruses, August-September 2009

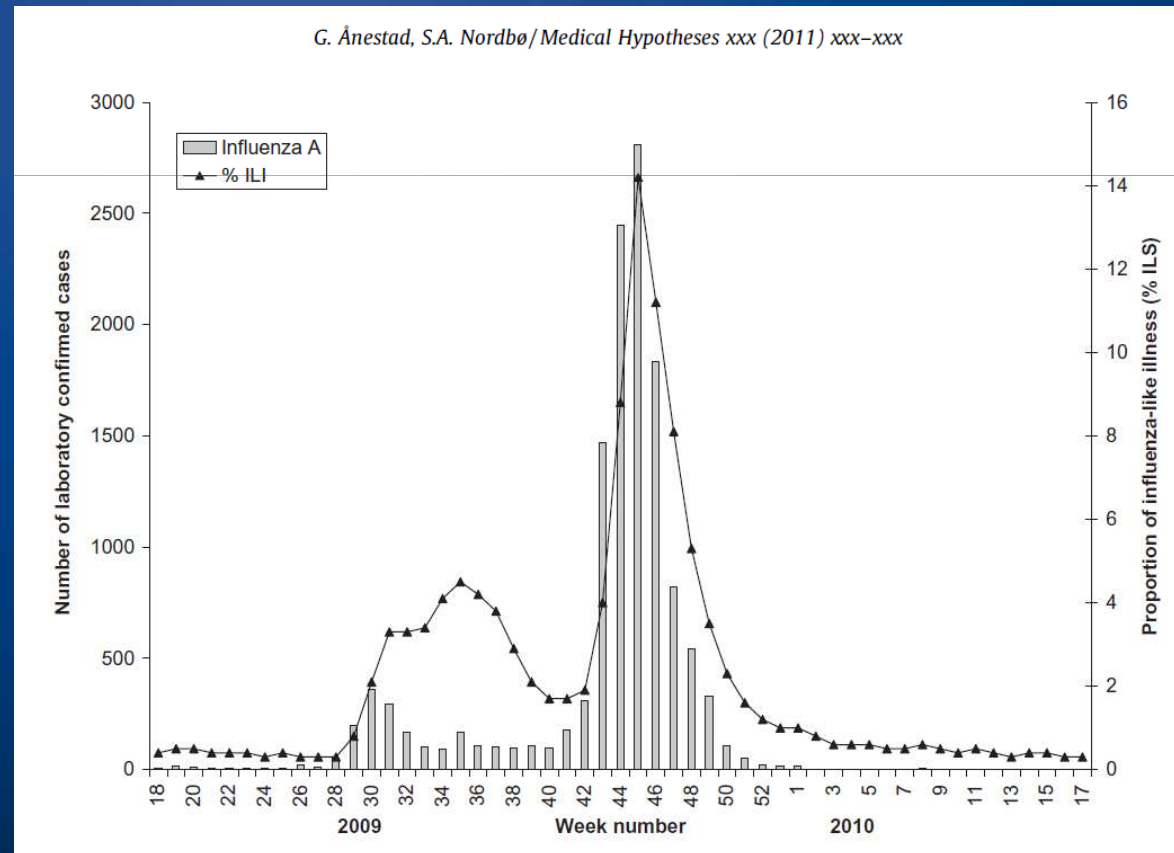


Données récentes

Pandémie de 2009

- Même observation en Norvège l'épidémie de H1N1(2009) ne démarre qu'à la fin de l'épidémie saisonnière de Rhinovirus

1) Anestad G, Virus Interference. Did rhinoviruses activity hamper the progress of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in Norway, Medical hypotheses, 2011

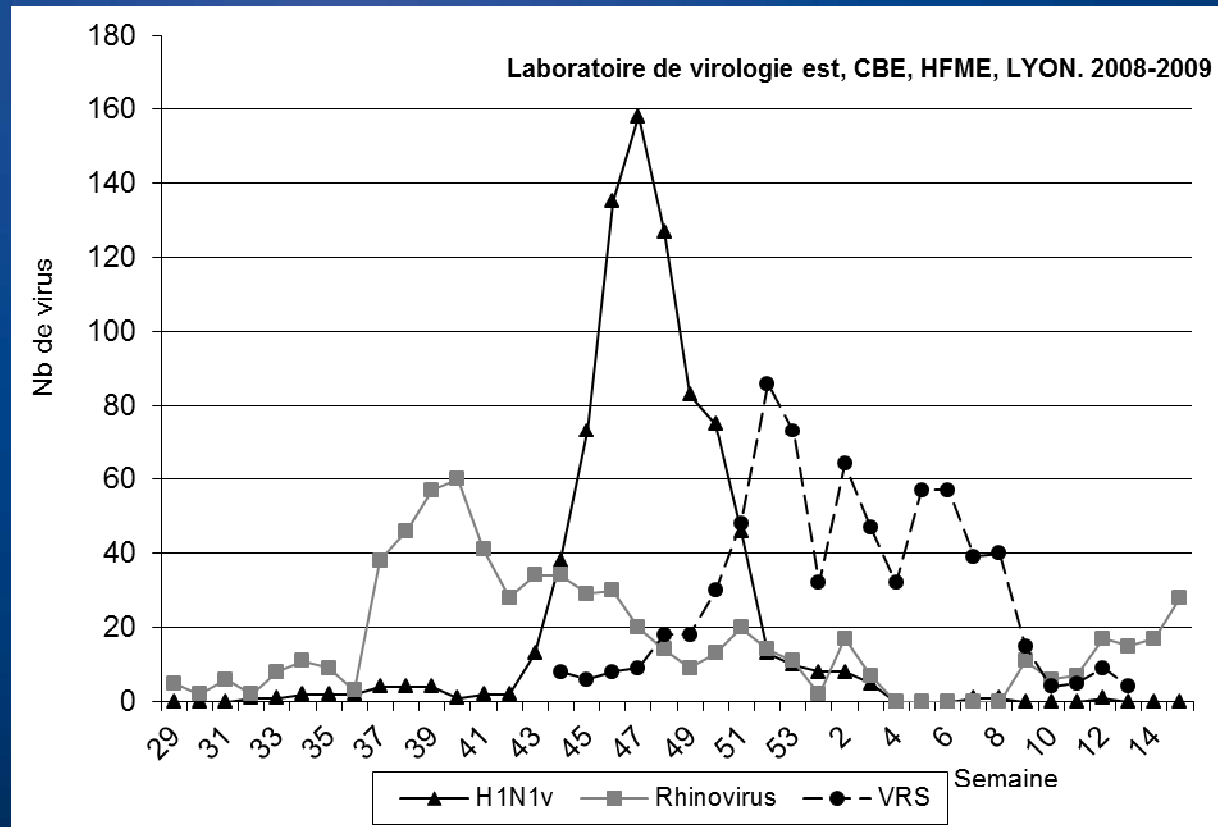


Données récentes

Pandémie de 2009

- En France l'épidémie de H1N1(2009) ne démarre qu'à la fin de l'épidémie saisonnière de Rhinovirus

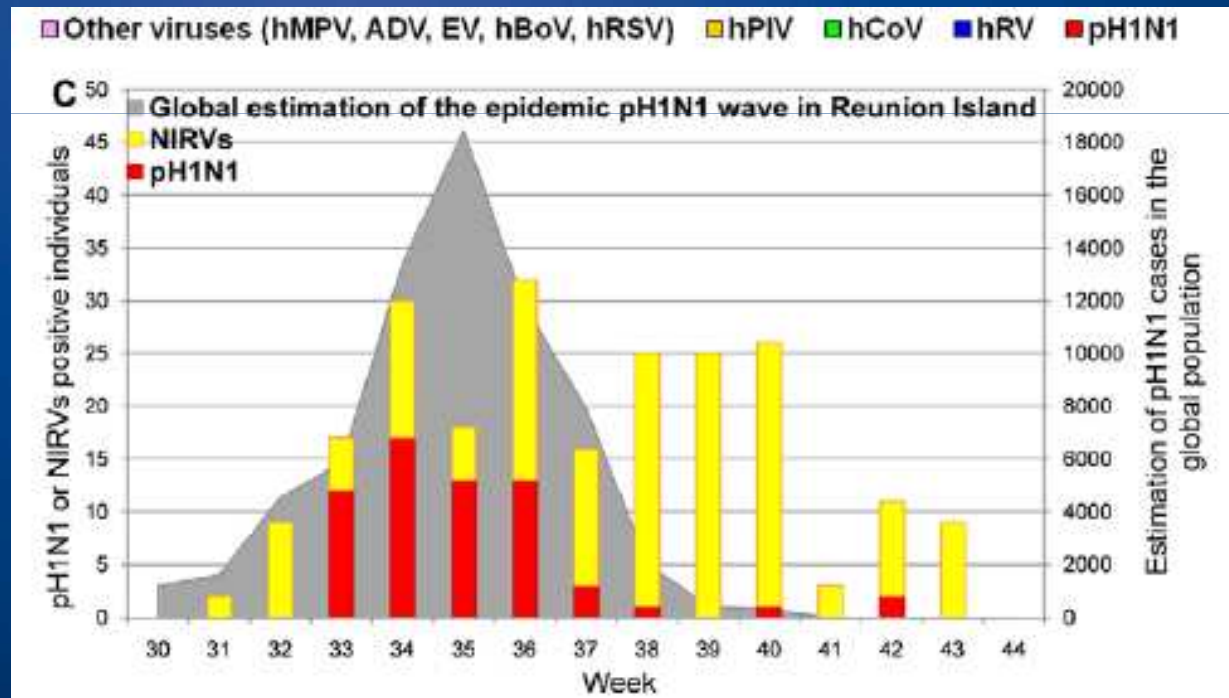
1) Casalegno JS,
Rhinovirus delayed the
circulation of the
pandemic influenza
A(H1N1)2009 virus in
France, CMI, 2009



Données récentes Pandémie de 2009

- Alors qu'à la réunion l'épidémie de H1N1(2009) est de courte durée et se termine au début de l'épidémie de rhinovirus

1) Pascalis H, Intense Co-Circulation of Non-Influenza Respiratory Viruses during the First Wave of Pandemic Influenza pH1N1/2009: A Cohort Study in Reunion Island, plos one, 2012



Données récentes Pandémie de 2009

- Analyses des données obtenues en diagnostic par PCR
 - Profil de détection des virus respiratoires ne sont pas liés au hasard
 - La détection par PCR dans un prélèvement respiratoire d'un rhinovirus réduit la probabilité de détecter un virus grippal sur le même prélèvement

Outcome of interest	Factors p <0.05	Odds Ratio	Confidence interval 95%	p-value
H1N1 positive weeks 36–48	Rhinovirus positive	0.15	0.09–0.24	p <0.0001
H1N1 positive weeks 43–47	Rhinovirus positive	0.17	0.10–0.30	p <0.0001
H1N1 positive age <1 year	Rhinovirus positive	0.16	0.05–0.5	p 0.0002
H1N1 positive age 1–5 years	Rhinovirus positive	0.15	0.06–0.33	p <0.0001
H1N1 positive age 6–10 years	Rhinovirus positive	0.14	0.05–0.39	p <0.0001
H1N1 positive age >10 years	Rhinovirus positive	0.12	0.02–0.97	p 0.014

TABLE 2. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for the likelihood of H1N1 detection in HRV positive samples

- Observation largement documenté :
 - 1) Casalegno JS, Rhinovirus delayed the circulation of the pandemic influenza A(H1N1)2009 virus in France, CMI, 2009
 - 2) Mackay IM, Do rhinoviruses reduce the probability of viral co-infection during acute respiratory tract infections ? JCV, 2009
 - 3) Van den Bergh Menno R, Associations between pathogens in the upper respiratory tract of young children: interplay between Viruses and Bacteria, Plos one, 2012

Données récentes

Pandémie de 2009

- La pandémie au virus A(H1N1)2009 a-t-elle impacté la circulation des autres virus respiratoires saisonniers ?
- Les virus respiratoires saisonniers ont présenté un profil atypique cette saison là :
 - Épidémie de VRS a atteint son pic plus tardivement en France (S2-S3) (1)
 - En chine, le réseau de surveillance de la grippe, rapporte en 2009 (2) :
 - Absence d'épidémie estivale à VRS en 2009
 - Augmentation de l'incidence des cas de parainfluenza, adenovirus
- Part de l'interférence épidémiologique et des mesures barrières ?

1) Casalegno js, Impact of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic wave on the pattern of hibernal respiratory virus epidemics, France, Eurosurveillance, 2009

2) Gannon C M, the impact of Pandemic influenza A(H1N1) 2009 on the circulation of respiratory viruses 2009-2011, IORSV 2012

Données récentes Pandémie de 2009

- Les investigations réalisées autour d'épidémies communautaires ou plusieurs virus respiratoires co-circulent montrent qu'il peut exister une compétition :
- (1) Une cohorte française, suivant 125 Foyers à la Réunion durant la première vague de la pandémie :
 - co-circulation du rhinovirus et du virus Influenza dans le même foyer
 - Exclusion mutuelle des deux virus
 - Le virus Influenza avait plus de chance de se transmettre aux patients non-infectés par le rhinovirus.
- (2) Une étude chinoise réalisé sur un campus universitaire à Beijing en 2009, à observer la co-circulation du H1N1(2009) et du H3N2 saisonnier
 - Compétition au niveau de la transmission des deux virus
 - Le virus pandémique a pris le pas sur le virus saisonnier,

- 1) Pascalis H, Intense Co-Circulation of Non-Influenza Respiratory Viruses during the First Wave of Pandemic Influenza pH1N1/2009: A Cohort Study in Reunion Island, plos one, 2012
- 2) Liu W, Mixed Infections of Pandemic H1N1 and Seasonal H3N2 Viruses in 1 Outbreak, CID 2010

Mais en pratique ?

- Quel Impact sur les modèles statistiques actuels (1)
 - La dynamique des autres infections respiratoires est elle un facteur limitant la précision des modèles prédictifs?
 - Faut il prendre en compte l'interférence virale dans les modèles?
- Quel impact sur la surveillance de l'épidémie grippale (2)
 - Si la dynamique des infections respiratoires saisonnière sont liée
 - Et si toute intervention, modification de la dynamique épidémique d'un des ces virus modifient celle des autres
 - Une surveillance optimale de la grippe ne doit elle intégrer celle des autres virus respiratoires saisonniers rhinovirus ou VRS ?

1) Raoult D, Microbe Interactions Undermine Predictions, Science, 2011

2) Casalegno js, Beyond the influenza-like-illness surveillance: the need for real-time virological data

Quel impact sur la mesure de l'efficacité vaccinale dans les études cliniques?

- Risque de Biais (1) :

1. Dans les études cas-témoin Il existe un lien entre l'apparition d'une infection respiratoire non grippale et la vaccination

TABLE. Schematic Table of a Test-Negative Case-Control Study Illustrated with Data from a Published Study

Influenza Vaccination Status	Case Patients With Influenza	Control Patients	
		A Noninfluenza Respiratory Virus Detected	No Respiratory Virus Detected
Vaccinated	A = 14	B ₁ = 90	B ₂ = 24
Unvaccinated	C = 34	D ₁ = 81	D ₂ = 46

This illustration extracts data from Kelly et al² including patients recruited from emergency departments as well as from general practices. Fully vaccinated persons are considered "vaccinated," whereas the rest are considered "unvaccinated." The crude odds ratio including all controls (OR₁) would be 0.46 [ie, $(A \times [D_1 + D_2]) / ([B_1 + B_2] \times C)$]. Restricting controls to those who tested positive for a respiratory virus, OR₂ = 0.37 [ie, $(A \times D_1) / (B_1 \times C)$]. Restricting controls to those who tested negative for all viruses, OR₃ = 0.79 [ie, $(A \times D_2) / (B_2 \times C)$].

2. Un Groupe contrôle, infecté par d'autre virus respiratoires peut présenter une protection partielle contre l'infection grippale

1) Nishiura H, Virus interference and estimate of Influenza Vaccine Effectiveness from test negative studies, Epidemiology 2012

Quel impact sur mesure de l'efficacité vaccinale dans les études cliniques?

3. Groupe vacciné contre la grippe est exposé à un risque plus élevé d'infections respiratoires non grippale
 - Plusieurs cas rapportés dans la littérature
 - 1) Les 4 études canadiennes de 2009 (1)
 - la vaccination contre la grippe saisonnière augmente le risque d'infection au virus A(H1N1)2009
 - 2) Une étude de 2012 parue dans CID (2)
 - LA vaccination des enfants contre la grippe saisonnière est un facteur de risque d'infection respiratoires non grippales (relative risk: 4.40; 95% confidence interval: 1.31-14.8)

1) Kelly H, Seasonal influenza vaccination and the risk of infection with pandemic influenza: a possible illustration of nonspecific temporary immunity following infection, *eurosurveillance* 2010
2) Cowling BJ, Increased Risk of Non influenza Respiratory Virus Infections Associated With Receipt of Inactivated Influenza Vaccine, *CID*, 2012

Conclusion

- L'interférence virale entre agent infectieux est un phénomène documenté
- Les propriétés de cette interférence sont encore mal caractérisées au niveau individuel (protection/durée)
- L'existence de l'interférence épidémiologique au niveau des virus respiratoires s'appuie sur un faisceau de preuve mais il n'y a encore aucune preuve définitive
- Une meilleure connaissance s'appuie sur une approche multidisciplinaire:
 - Expérimentale (individuel)
 - Modélisation (condition d'apparition et l'impact d'un tel phénomène)
 - Données épidémiologiques sur la circulation des virus respiratoires

Conclusion

- L'interférence épidémiologique est donc potentiellement un facteur-clé pour la compréhension de la dynamique des épidémies respiratoires de grippe comme le climat, l'immunité, les comportements sociologiques
- L'impact en pratique est important pour les domaines suivants :
 - Interférence virale
 - Les études thérapeutiques d'efficacité vaccinale
 - Interférence épidémiologique
 - La modélisation de la dynamique de l'épidémie de grippe saisonnière comme pandémie
 - La surveillance de l'épidémie grippale saisonnière et pandémie
- Les progrès futurs dans la lutte contre la grippe doivent s'appuyer aussi sur une meilleure connaissance de la dynamique des infections respiratoires virales saisonnières

Remerciements

- Laboratoire de virologie est, HCL

- B,Lina
- Y.Mekki
- F.Morfin
- G.Billaud
- V.Escuret
- M.Bouscambert

- UCBL EA 4610

- O.Ferraris
- M.Ottmann



- CNR influenza Sud

- M.Valette

- Les organisateurs du GEIG

- Les pédiatres et médecins de l'HFME

- Merci pour votre attention