

Prédiction de protection croisée entre virus circulants et virus émergents / Redéfinition d' un virus pandémique

MAUDE BOUSCAMBERT
CNR VIRUS INFLUENZA
LYON

LE VIRUS : RÔLE CLÉ DE L' HEMAGGLUTININE

EMERGENCE D' UN VIRUS INFLUENZA CHEZ L' HOMME

IMPACTS COMPARÉS CHEZ L' HOMME ET IMMUNITÉ

MOYENS DE SURVEILLANCE

ANALYSES *IN SILICO* DE 3 EXEMPLES

A(H1N1)PDM09

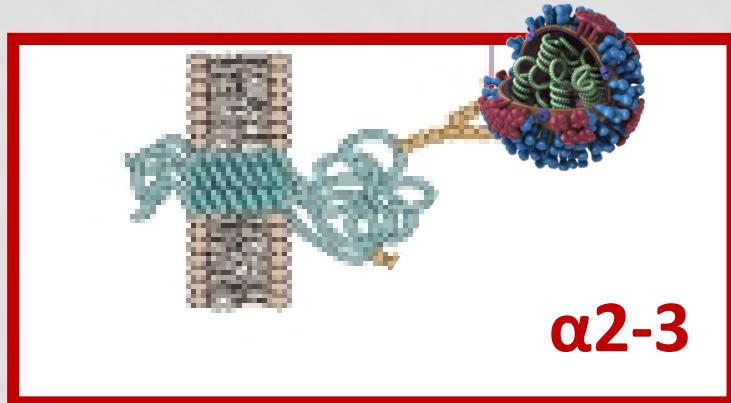
A(H7N9) AVIAIRE

A(H3N2)V PORCIN

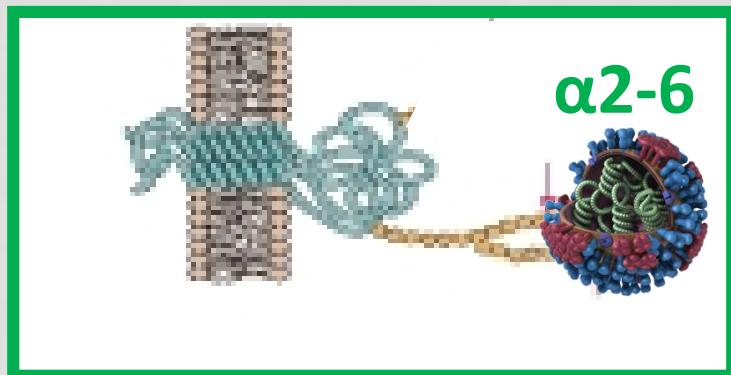
LE VIRUS : RÔLE CLÉ DE L' HÉMAGGLUTININE

HA ET SPÉCIFICITÉ D'ESPÈCE

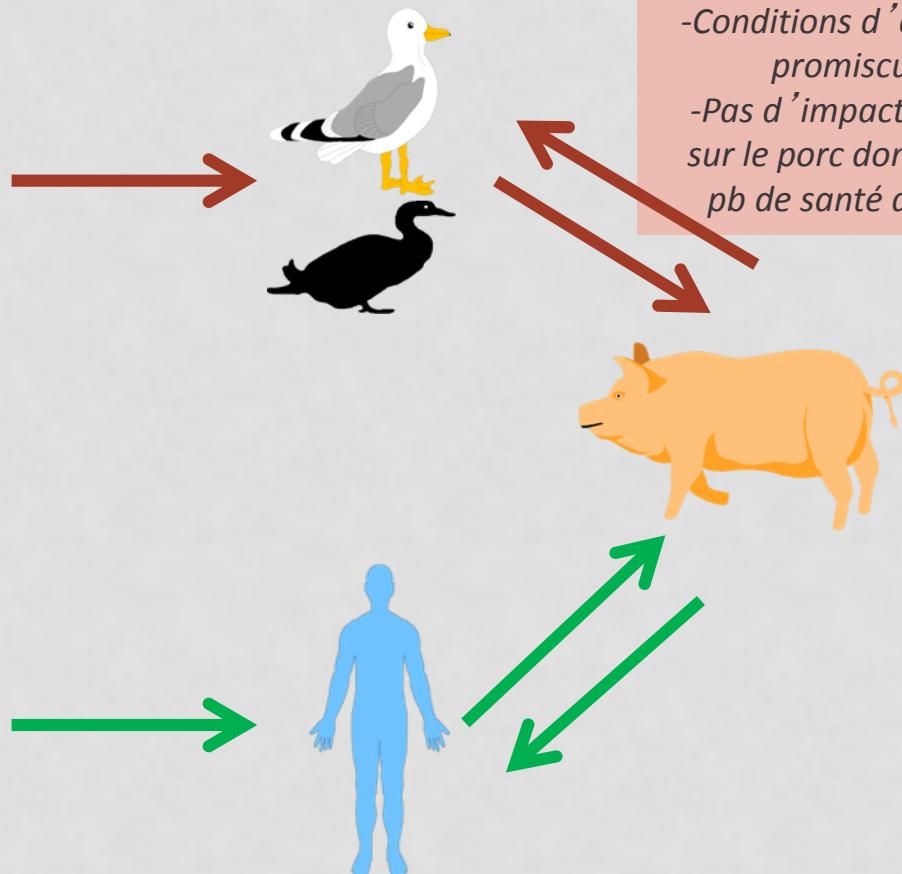
Cellule épithéliale



$\alpha 2\text{-}3$

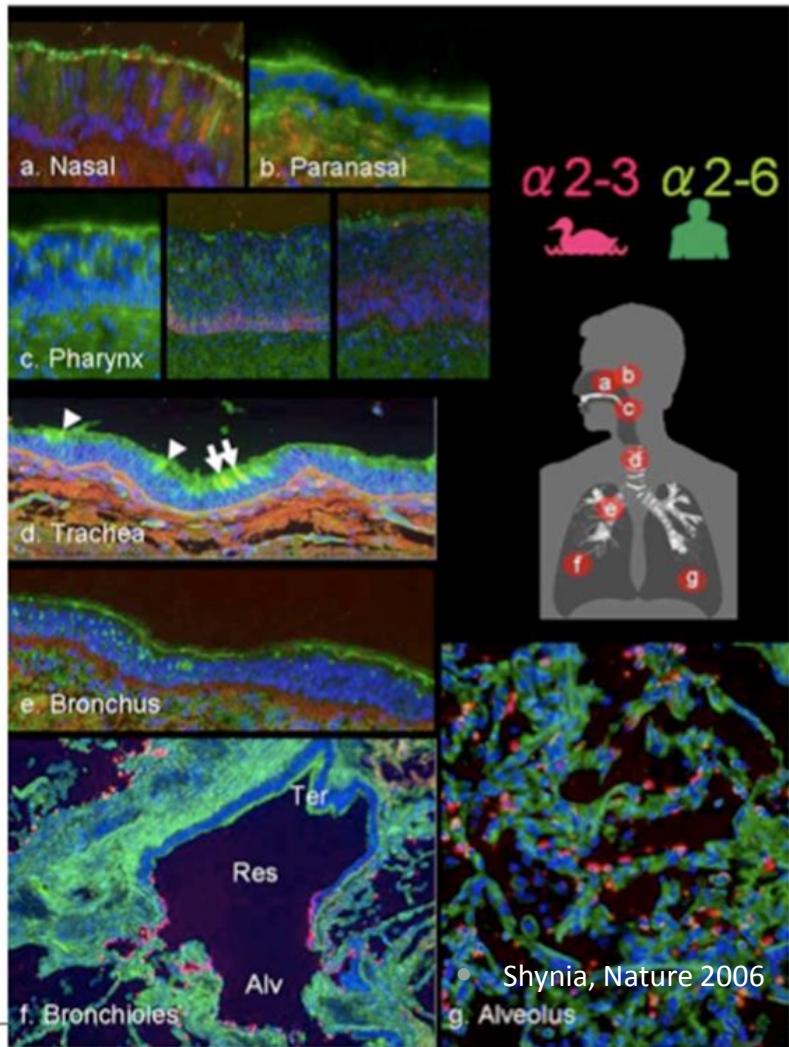


$\alpha 2\text{-}6$



Cas particulier du porc :
-durée de vie de 6 mois : hôtes naïfs
-Conditions d 'élevages: promiscuité
-Pas d 'impact clinique sur le porc donc pas un pb de santé animale

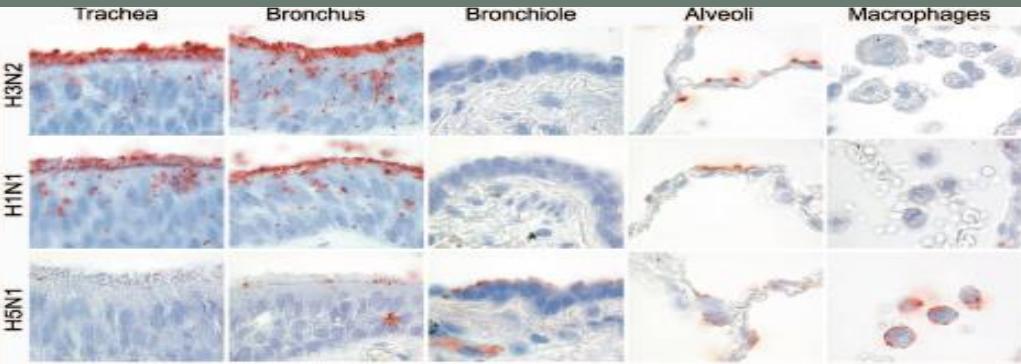
HA ET PATHOGENÈSE CHEZ L'HOMME



La **pathogenèse** dépend de la répartition des R le long de l'arbre respiratoire
(IR hautes ou basses)

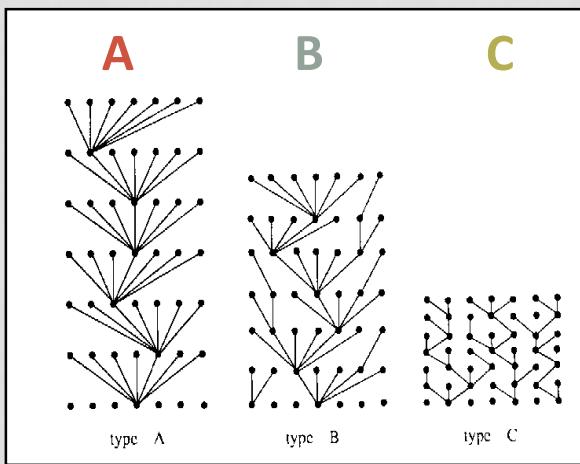
Donc un **pouvoir pathogène** différent des virus en fonction de leur **affinité** pour un type de R ou un autre

H1N1 & H3N2 : $\alpha 2-6$ et H5N1 H7N9 : $\alpha 2-3$



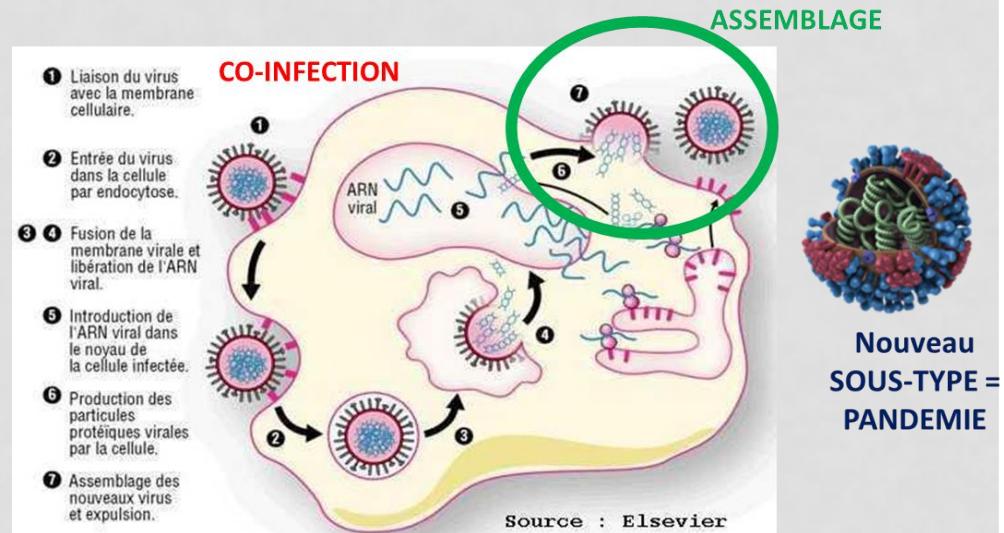
HA ET MODE D'ÉVOLUTION DU VIRUS

La dérive antigénique: épidémie



- Accumulation de mutations (HA et NA)
- Evolution constante des virus influenza sous la pression de sélection immunitaire
- ÉPIDÉMIES ANNUELLES

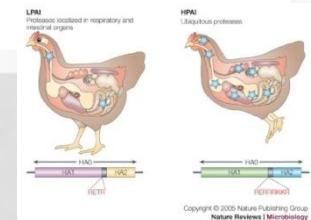
Le réassortiment génétique : pandémie



- Échange d'un ou de plusieurs segments de gène
- MUTATION MAJEURE : site antigénique / HA ou NA non reconnue par population

HA / FACTEURS DE VIRULENCE ET D'ADAPTATION À L'HOMME

- **HA / site de clivage multibasique**
 - RRRKKR \downarrow G: furines ubiquitaires (RETR \downarrow G)
 - Virus aviaires HP (hautement pathogènes) : Infection systémique
- **Mutations d'adaptation à l'homme sur HA**
 - 53 décrites pour H5N1 (*CDC / Influenza H5N1 Genetic Changes Inventory, 2012*)
 - Augmente l'affinité du virus aux R α 2-6 (ex: Q226L)
- **PB2 / virulence et spécificité d'espèces (adaptation)**
- **NS1 / blocage de la réponse interféron**
- **PB1-F2 / pro-apoptotique / pro-inflammatoire**



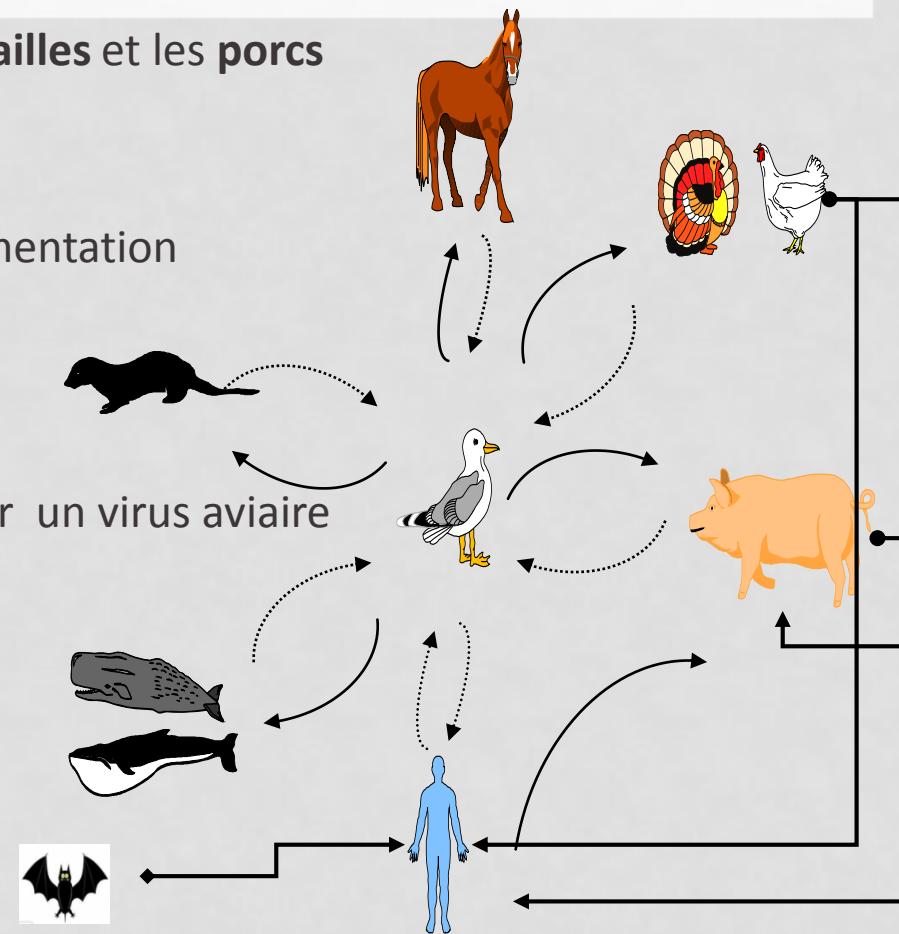
EMERGENCE D' UN VIRUS INFLUENZA CHEZ L' HOMME

EMERGENCE D' UN NOUVEAU VIRUS CHEZ L' HOMME

Du réservoir animal principalement avec les **volailles** et les **porcs** domestiques

- Franchissement de la barrière d' espèce = augmentation des réassortiments

- La contamination accidentelle d' un homme par un virus aviaire = une chance d' adaptation à l' homme



H1				
H2				
H3				
H4				
H5				
H6				
H7				
H8				
H9				
H10				
H11				
H12				
H13				
H14				
H15				
H16				
H17				
H18				

N1				
N2				
N3				
N4				
N5				
N6				
N7				
N8				
N9				
N10				
N11				

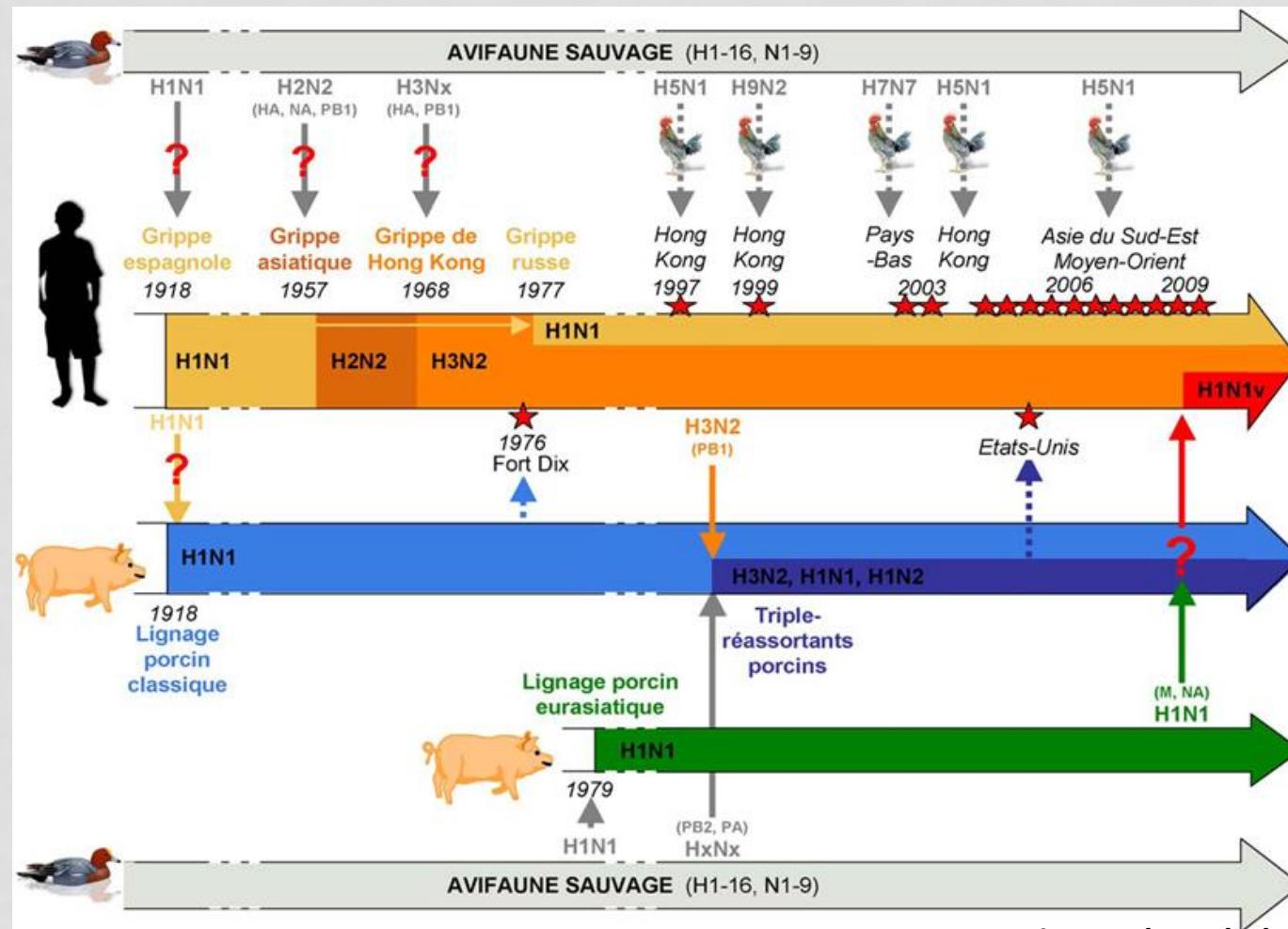
Menace permanente : de nombreuses combinaisons possibles !

Découverte chaque année d' une nouveau sous-type / nouveaux vecteurs

- 2012 H17N10
- 2013 H18N11

QUE S'EST IL DÉJÀ PASSÉ ?

- Grippes pandémiques :  (1918-1957-1968)  (2009)
- Menaces  : H9N2 H7N7 H5N1 et plus récemment H7N9 H10N8 ...
- Menaces  : H3N2v (SOtr)



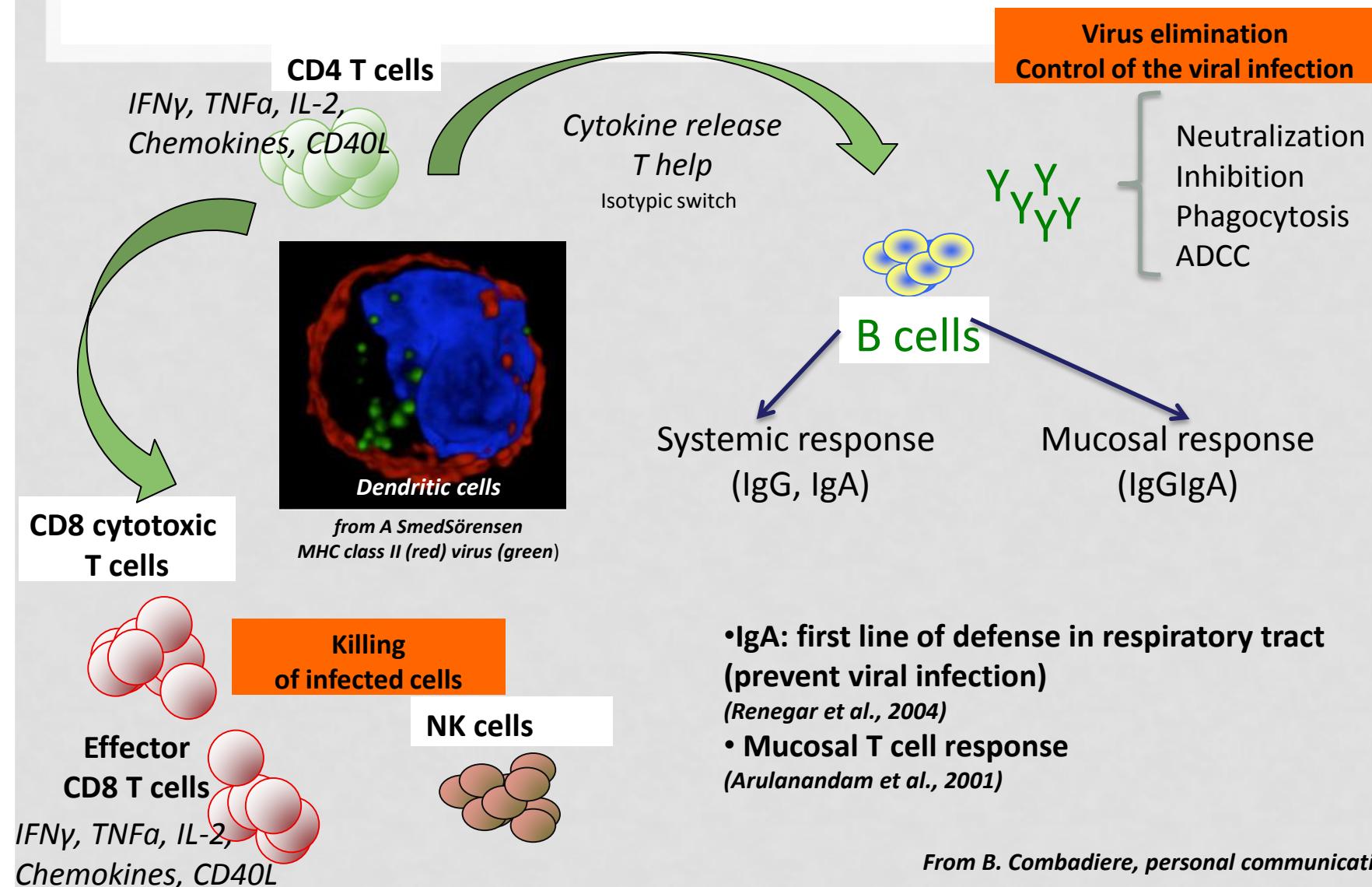
IMPACTS COMPARÉS CHEZ L' HOMME ET IMMUNITÉ

(O) : OMS
 (I) : InVS
 (C) : CDC

PATHOGÉNICITÉ ET PATHOGENÈSE

	Grippe saisonnière	Grippe pandémique	Grippe aviaire		Grippe porcine
		1918 - 2009	H5N1	H7N9	H3N2v (SOTr)
Nombre de cas (M : millions)	0,25 à 0,5 M	1918 : 50 M 2009: 7,7 à 14,7 M de cas France (13-24% de la population)	658 depuis 2003	375 depuis 2013	348 depuis 2005 <i>H1N1v (16) et H1N2v (4)</i>
Mortalité	0,42% <i>(I) données épidémiques 2000-2008)</i> 437 cas de DC / an (I)	1918: # 4-5% 2009 : 0,46% et 349 DC en France (I)	391/662 59% <i>(I 25/03/14)</i>	121/395 31% <i>(I 25/03/14)</i>	Pas de DC
Age médian mortalité	81,7 ans 6 à 21% de DC chez <65 ans (I)	59,4 ans 56% de DC chez < 65 ans (I)	Majorité < 40 ans Mortalité max chez 10-19 ans (C)	53 ans (O)	7 ans (O)
Tableaux cliniques	Tableau grippal classique avec complications si facteurs de risques	Tableau grippal classique avec complications si facteurs de risques (AH1N1pdm) ou formes graves (H1N1 1918)	Formes graves SDRA	Tableau grippal classique avec complications si facteurs de risques ou formes graves d' emblé	Formes bénignes sub cliniques
Pathogenèse et R	α 2-6	α 2-6	α 2-3	α 2-3	α 2-6
Transmissibilité interhumaine	Oui	Oui	Non	Possible mais limitée	Possible mais limitée

RÉPONSE IMMUNITAIRE



MOYENS DE SURVEILLANCE

SURVEILLANCE DE L' ÉVOLUTION ANTIGÉNIQUE DES VIRUS

- Phénotypique : mise en évidence d' une dérive antigénique par caractérisation
- IH (inhibition d' hémagglutination)
- Evolution génétique par séquençage
 - **Analyse de séquence:**
 - Recherche de **mutations de virulence**
 - Recherche de **mutations d' adaptation**
 - Analyse des sites antigéniques et **détermination des homologies de séquences entre les virus**
 - Recherche de **mutation de résistance aux ATV (NA)**
 - **Phylogénie**
 - Adaptation des outils de détection moléculaire
- 3 Exemples : A(H1N1)pdm09 / A(H3N2)v / A(H7N9)

ANALYSES *IN SILICO* DE 3 EXEMPLES

A(H1N1)PDM09

A(H7N9) AVIAIRE

A(H3N2)V PORCIN

(EX1) A(H1N1)pdm09

- **Évaluation de l' immunité d'un individu par IH et MN:**
 - Titres d' Ac par IH ou MN sont inversement corrélés aux taux de morbidité après vaccination : corrélat de protection le plus valable (*Cough RB et al., Vaccine, 2008*)
 - Protection si (*Miller E et al., Lancet, 2010*)
 - titre IH de 1:32 ou présence d' Ac en MN
- **Résultats :** Immunité préexistante chez personnes de > 60 ans:
 - CDC : 33% chez > 60 ans
 - Miller et al (*Miller E et al., Lancet, 2010*) en 2008 :
 - IH: Ac (titre 1:32) chez 2,8% des < 15 ans et 23,3% des > 65 ans
 - MN : 8,8% chez l' enfant et 64,4% chez l' adulte
 - Augmentation avec l' âge du titre d' Ac capables de neutraliser le virus A(H1N1)pdm09 dans 1169 sérum en 2008
 - Protection des individus nés avant 1957 car exposés au virus pandémique ayant circulé pendant la 1^{ère} partie du XX^e siècle (homologies)

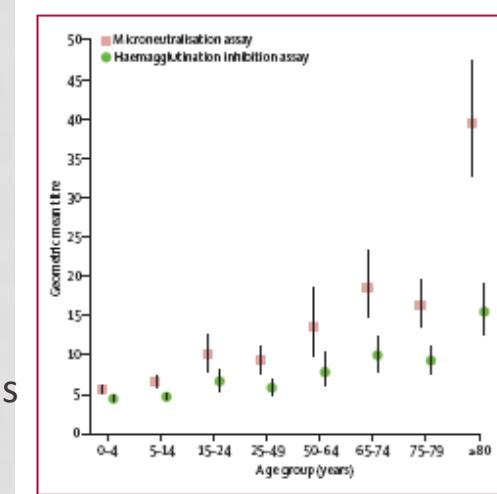
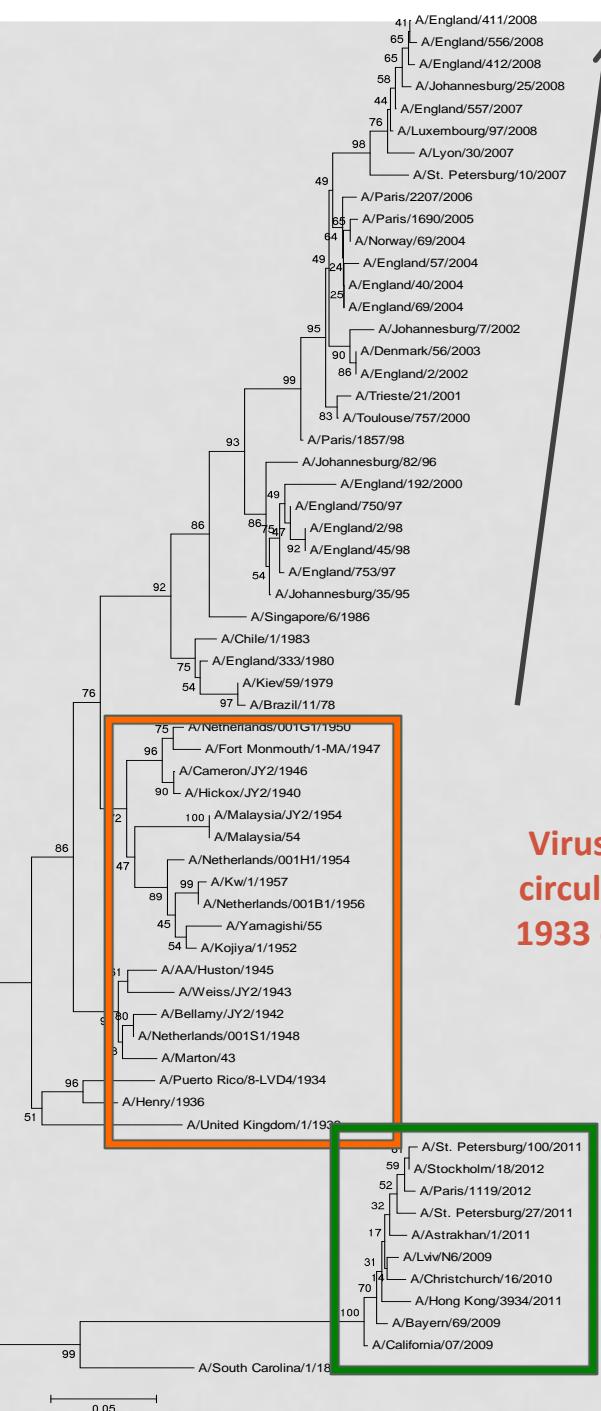


Figure 1: Geometric mean titre by age group as measured by the haemagglutination inhibition and microneutralisation assays in baseline serum samples obtained in 2008
Error bars represent 95% CIs.

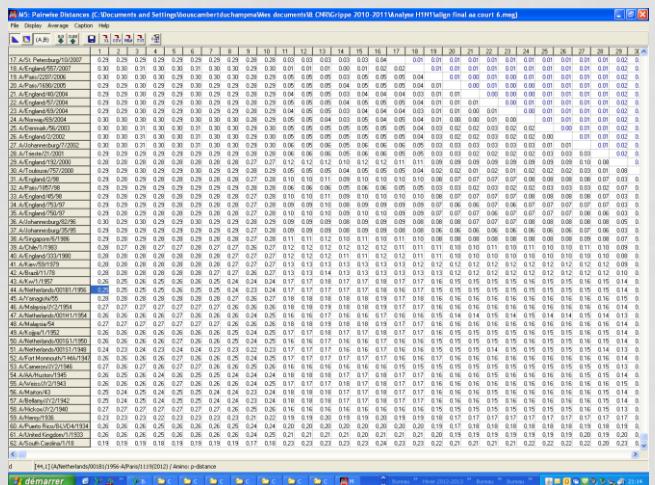
Miller E., Lancet, 2010; 375;1100-8

A(H1N1)pdm09

- **Résultats**
 - Hancock K, NEJM, 2009
 - 4% des individus nés après 1980 ont des Ac protecteurs (1:40)
 - 34% des individus nés avant 1950 (titre 1:80)
 - Vaccination avec une souche porcine A/New Jersey/1976 booste la production d' Ac croisés vis-à-vis de A(H1N1)pdm09 chez l' adulte (Fort Dix : vaccination de 45 M de personnes USA)
- **Données de surveillance** (BEH 29/07/2010)
 - Formes graves hospitalisées : 74% avaient entre 15-64 ans et 12% plus de 65 ans !
- QUESTION POSÉE : aurait on pu prédire cette immunité préexistante des plus de 65 ans par une simple étude de séquences? (phylogénie et calcul de divergence de séquences)



Virus ayant circulés de 1978 à 2008

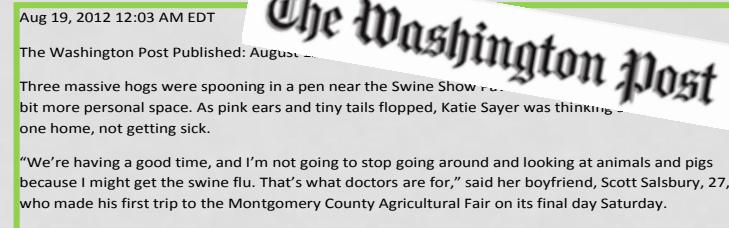


Virus ayant circulé entre 1933 et 1957

Virus A(H1N1)pdm09

Estimation de la distance / divergence entre 2 séquences en analysant chaque modification d'aa pour chaque position (MEGA 5.0)

(EX2) GRIPPE A(H3N2)v CHEZ L'HOMME AUX USA

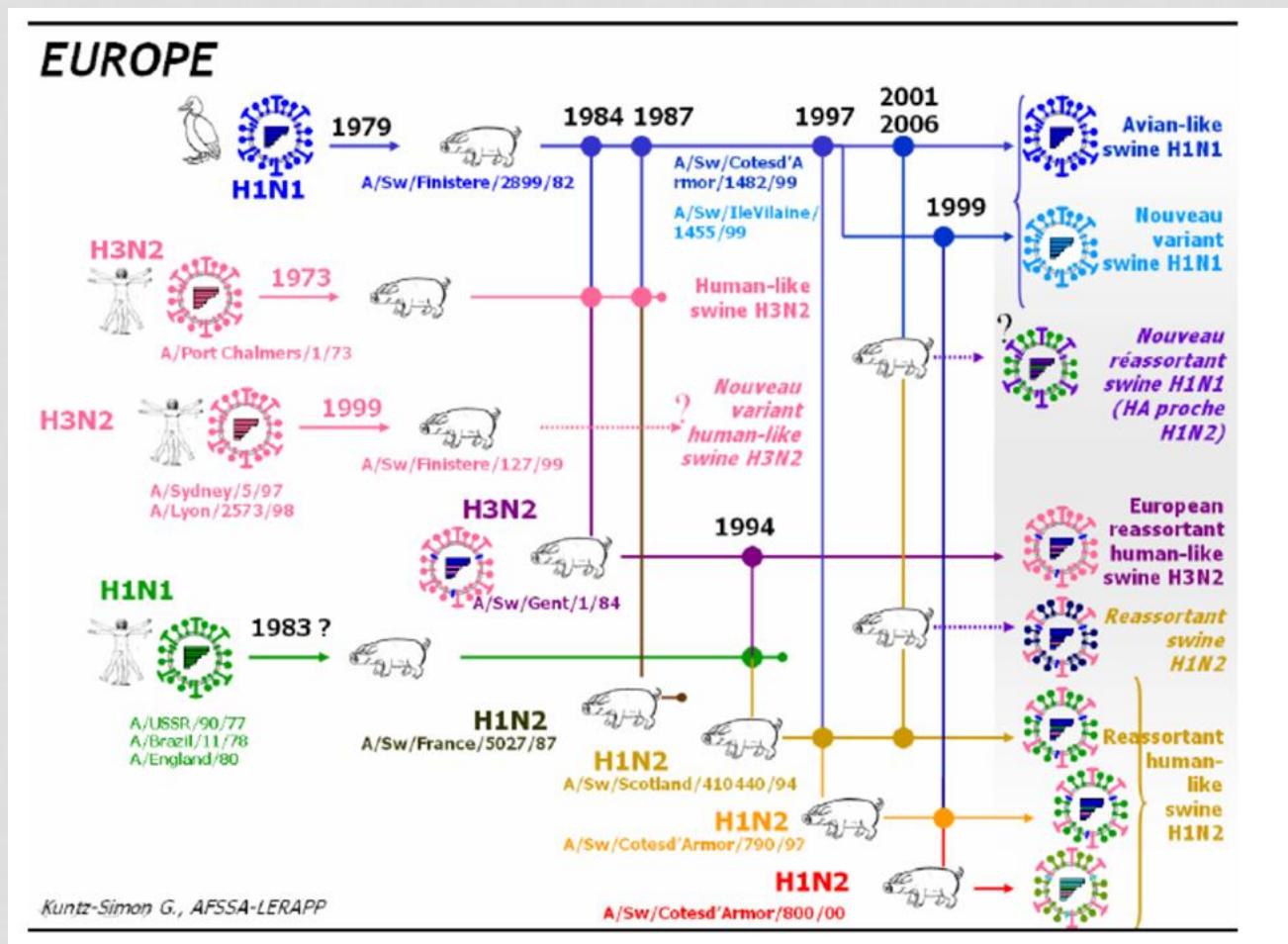


- 307 cas humains rapportés depuis juillet 2011, dans 10 Etats
- 16 hospitalisations / 1 décès
- Age moyen : 7 ans
- En augmentation : 2011 = 12 cas rapportés / 2012 = 296 cas
- Détection d'autres virus également : A(H1N1)v, A(H1N2)v
- Visite des fermes / Parcs d'attraction : une activité familiale répandue



ÉPIDÉMIOLOGIE CHEZ LE PORC

Très complexe!

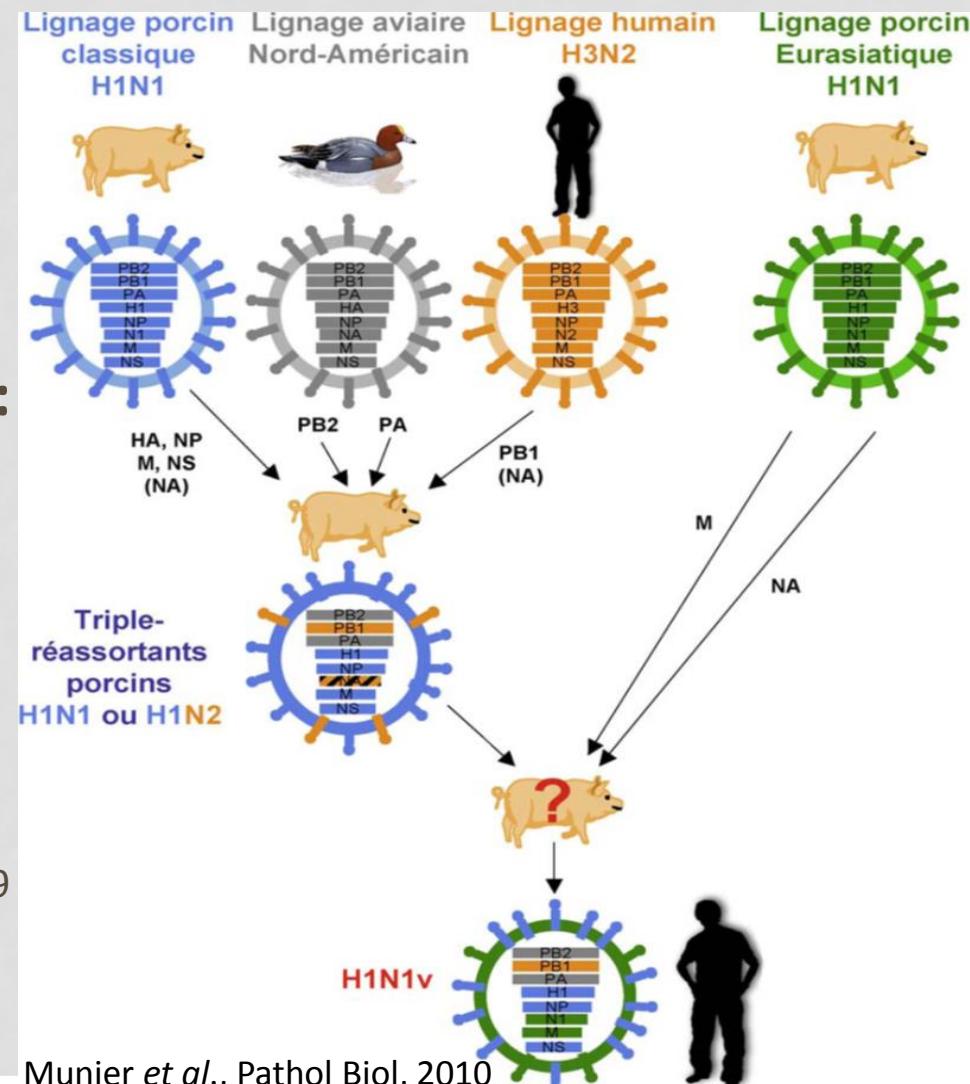


ÉPIDÉMIOLOGIE CHEZ LE PORC



- A(H1N1) :
 - 2 lignages
 - A(H1N1)pdm09
- Triples-réassortants porcins :
 - trA(H1N1)
 - trA(H1N2)
 - trA(H3N2)
- A(H3N2)v : (2010)
 - Rt A(H3N2) (1998) + (M) A(H1N1)pdm09

UNE MENACE ?



QUESTIONS POSÉES?

- Ce virus est-il capable de transmission interhumaine ?
- La population a-t-elle une immunité résiduelle vis-à-vis de ce virus?
- Est-on face à une menace pandémique majeur ?

RAPID COMMUNICATIONS

S-OtrH3N2 viruses: use of sequence data for description of the molecular characteristics of the viruses and their relatedness to previously circulating H3N2 human viruses

B Lina (bruno.lina@univ-lyon1.fr)^{1,2}, M Bouscambert¹, V Enouf³, D Rousset³, M Valette¹, S van der Werf^{3,4,5,6}

1. National Influenza Centre (Southern France), Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Bron, France

2. Virpath, EA 4610, Faculty of Medicine R.T.H. Laennec, UCBL, Université de Lyon, Lyon, France

3. Institut Pasteur, National Influenza Centre (Northern France), Paris, France

4. Institut Pasteur, Unit of Molecular Genetics of RNA Viruses, Department of Virology, Paris France

5. French National Centre for Scientific Research CNRS URA3015, Paris, France

6. Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Unit of Molecular Genetics of RNA Viruses, Paris, France

Citation style for this article:

Lina B, Bouscambert M, Enouf V, Rousset D, Valette M, van der Werf S. S-OtrH3N2 viruses: use of sequence data for description of the molecular characteristics of the viruses and their relatedness to previously circulating H3N2 human viruses. Euro Surveill. 2011;16(50):pii=20039. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20039>

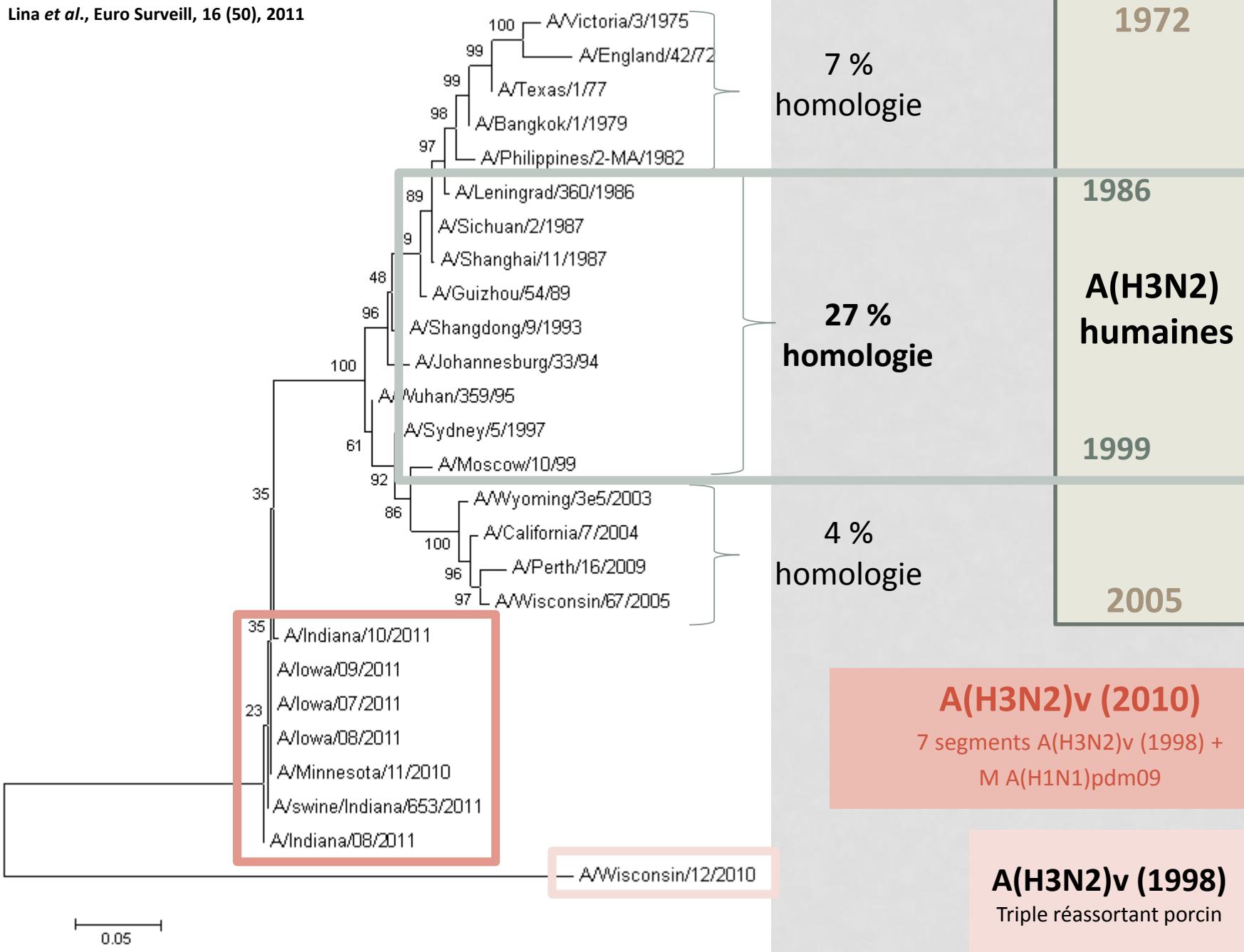
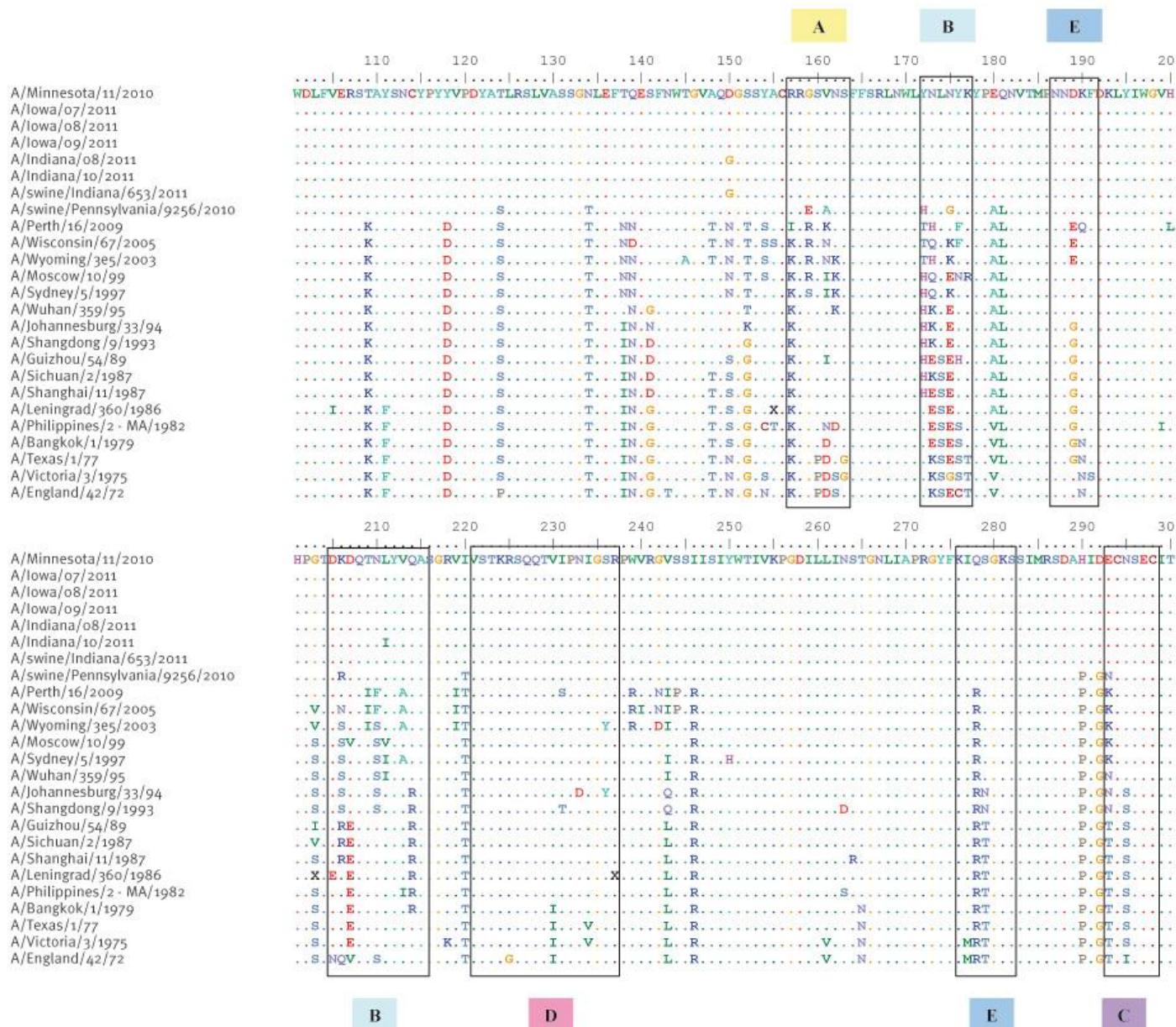


FIGURE 2

Amino acid sequence alignment of the haemagglutinin protein of 25 influenza A(H3N2) viruses (vaccine strains and S-Otr viruses) with antigenic sites A-E



- **Résultats**

- Plus forte homologie de séquences avec les souches A(H3N2) ayant circulé chez l'homme entre **1986 et 1999** et en particulier avec une souche de 1995 (date d'introduction de ces virus chez le porc) : protection des individus âgés de > 13 ans ?
- Immunité croisée possible à confirmer avec des études séro-épidémiologiques
- Nécessité d'actualiser les PCR disponibles au CNR

- Pas de résistance aux ATV

Vendredi 25 novembre 2011

Note de synthèse n° 2011-1

A l'attention des Drs Isabelle BONMARIN, Daniel LEVY-BRUHL, Christine SAURA
Institut de Veille Sanitaire

A l'attention du Dr Sabine HENRY, Dr Bernadette WORMS
Direction Générale de la Santé

Objet : Informations relatives au virus triple réassortant originaire du porc décrit aux USA (S-Otr H3N2) et mise en place de procédures au CNR

Contacts :

CNR du Virus influenzae (région Sud), CHU de Lyon
Tél : 04 72 12 96 17 Fax : 04 72 12 95 00

CNR du Virus influenzae (région Nord), Institut Pasteur
Tel : 01 45 68 87 25 Fax 01 40 61 32 41

Bruno.lina@chu-lyon.fr; martine.valette@chu-lyon.fr; maude.bouscambert-duchamp@chu-lyon.fr;
svdwerf@pasteur.fr; venouf@pasteur.fr; dominique.rousset@pasteur.fr

GRIPPE A(H3N2)V CHEZ L' HOMME : UNE MENACE?

- Menace de 2 ordres:
 - Risque pour l'individu qui fait une infection
 - Risque d'adaptation ou de réassortiment chez l'homme qui peut induire l'émergence d'un virus pandémique
- Oui :
 - Nombre de cas en augmentation (12 en 2011 / 296 en 2012) mais une plus grande surveillance ...
 - Virus porcin donc transmissibilité à l'homme R_A2-6, contagiosité +++
 - Augmentation de la circulation virale chez le porc
 - Acquisition du segment M du virus A(H1N1)pdm09, augmentation transmissibilité ?
 - Le virus A(H1N1)pdm09 circule chez le porc : autres réassortiments possibles
 - La pandémie de 2009 a commencé comme cela ...

GRIPPE A(H3N2)V CHEZ L' HOMME : UNE MENACE ?

- **Mais ... sous contrôle**

- Pas de modification marquante du virus (depuis 2010)
- Absence de facteurs de virulence (différent des virus aviaires H5, H7)
- Peu ou pas de transmission interhumaine
- Formes cliniques modérées (comme grippe saisonnière)
- Facteurs de risque : enfants de moins de 5 ans et grippe saisonnière
- Mesures de protection sont simples et efficaces (éviter les contacts)
- Dissémination plus facile à contrôler que chez l'oiseau (migration)



(EX3) A(H7N9) AVIAIRE 2013

- En Chine
- mêmes situations à risque que A(H5N1)
- Depuis 2012 : 395 cas d' infection humaine
- Mortalité 31% (InVS, 25/03/14)
- QUESTIONS POSEES ?
 - D'où vient ce virus?
 - A-t-il une chance de circuler chez l'homme?
 - Est il déjà adapté?

Influenza strain name	Viral sub-type	Viral genes							
		PB2	PB1	PA	HA	NP	NA	M	NS
A/Shanghai/1/2013	H7N9	100	100	100	100	100	100	100	100
A/Shanghai/2/2013	H7N9	99	99	99	99	97	99	99	99
A/Anhui/1/2013	H7N9	99	99	99	99	97	99	99	99
A/brambling/Beijing/16/2012	H9N2	99	98	99	NA	97	NA	97	98
A/chicken/Zhejiang/329/2011	H9N2	98	98	96	NA	98	NA	98	96
A/chicken/Jiangsu/Q3/2010	H9N2	98	98	98	NA	98	NA	98	96
A/duck/Zhejiang/12/2011	H7N3	NA	NA	NA	96	NA	NA	NA	NA
A/wild bird feces/Korea/HDR22/2006	H7N7	NA	NA	NA	95	NA	NA	NA	NA
A/duck/Shiga/B149/2007	H7N7	NA	NA	NA	95	NA	NA	NA	NA
A/duck/Shimane/137/2006	H7N3	NA	NA	NA	94	NA	NA	NA	NA
A/duck/Mongolia/867/2002	H7N1	NA	NA	NA	94	NA	NA	NA	NA
A/mallard/Czech Republic/13438-29K/2010	H11N9	NA	NA	NA	NA	NA	96	NA	NA
A/Baikal Teal/Hongze/14/2005	H11N9	NA	NA	NA	NA	NA	96	NA	NA
A/wild bird/Korea/A14/11	H7N9	NA	NA	NA	NA	NA	96	NA	NA
A/sharp-tailed sandpiper/Australia/10/2004	H11N9	NA	NA	NA	NA	NA	96	NA	NA
A/duck/Hokkaido/W245/2004	H11N9	NA	NA	NA	NA	NA	96	NA	NA
A/duck/Tsukuba/239/2005	H11N9	NA	NA	NA	NA	NA	95	NA	NA
A/sharp-tailed sandpiper/Australia/6/2004	H11N9	NA	NA	NA	NA	NA	95	NA	NA

Table: Percentage of identity between A/Shanghai/1/2013 (H7N9) strain and other avian influenza strains (NA: non applicable)

Analyse des homologies (MEGA)

A(H7N9) : SES ORIGINES

- Au final:
 - H7 : proche de H7N3 (A/Duck/Zhejiang/12/2011)
 - N9 : proche de H11N9 (oiseaux sauvages) et H7N9 (A/WildBird/Korea/A14/2011)
 - **6 segments internes des virus A(H7N9) appartiennent au sous-type A(H9N2) ayant déjà circulé chez l' homme (A/Brambling/Beijing/16/2012)**
 - **A(H9N2) :**
 - est capable d' acquérir des mutations d' adaptation aux mammifères = potentiel pandémique
 - Peu pathogène (pas de facteurs de virulence) et formes bénignes / pas de mortalité

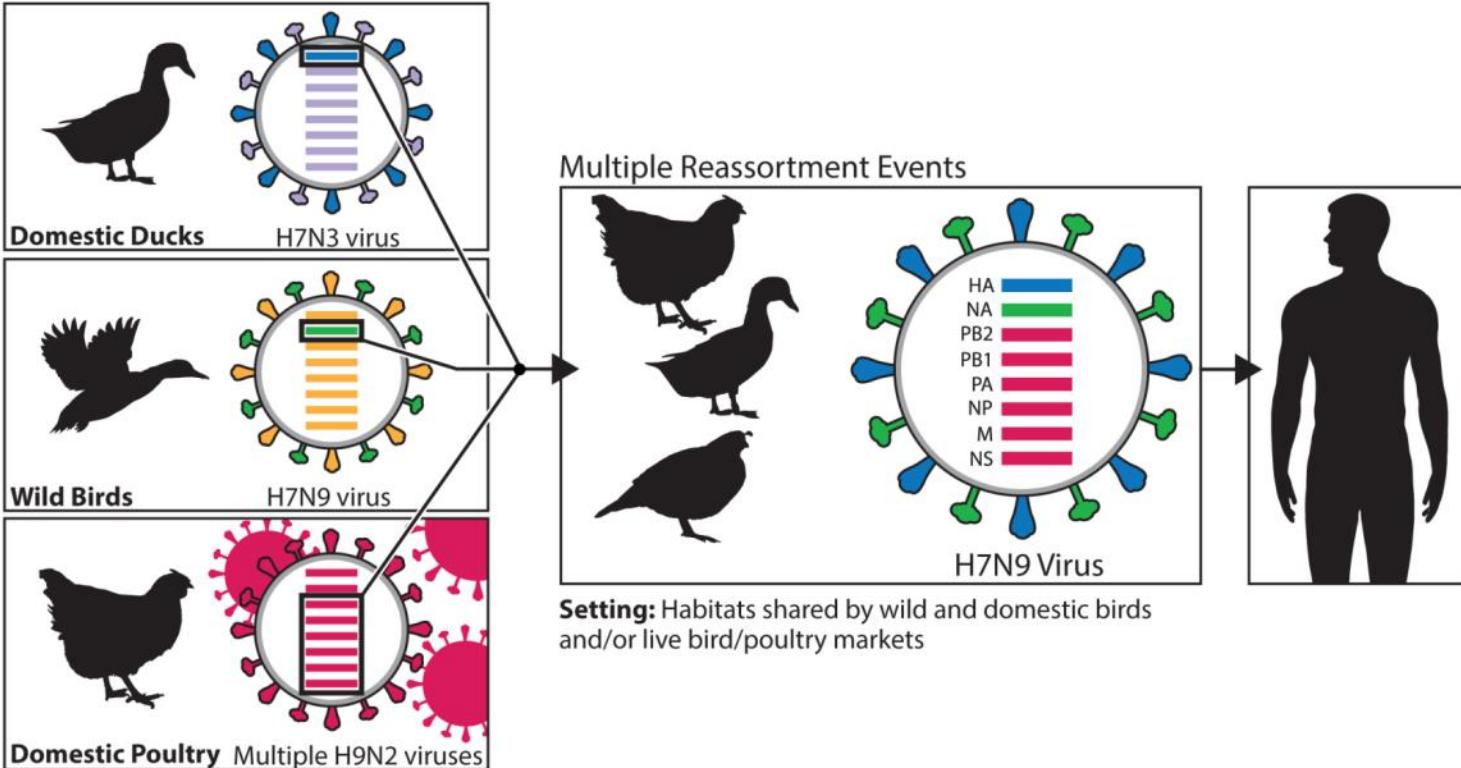


Eléments d'information sur le virus A(H7N9) au 5 avril 2013

(Préparé par Maude BOUSCAMBERT, Bruno LINA, Vincent ENOUF et Sylvie van der Werf)

A partir des informations fournies par le CDC Chinois et le WHOCC de Londres, il est déjà possible de préciser quelques éléments concernant le virus émergent A(H7N9) dont les prototypes disponibles sont A/Shanghai/1/2013, A/Shanghai/2/2013 et A/Anhui/1/2013.

Genetic Evolution of H7N9 Virus in China, 2013



The eight genes of the H7N9 virus are closely related to avian influenza viruses found in domestic ducks, wild birds and domestic poultry in Asia. The virus likely emerged from "reassortment," a process in which two or more influenza viruses co-infect a single host and exchange genes. This can result in the creation of a new influenza virus. Experts think multiple reassortment events led to the creation of the H7N9 virus. These events may have occurred in habitats shared by wild and domestic birds and/or in live bird/poultry markets, where different species of birds are bought and sold for food. As the above diagram shows, the H7N9 virus likely obtained its HA (hemagglutinin) gene from domestic ducks, its NA (neuraminidase) gene from wild birds, and its six remaining genes from multiple related H9N2 influenza viruses in domestic poultry.



**Centers for Disease
Control and Prevention**
National Center for Immunization
and Respiratory Diseases

A/Canada/rv504/2004_|_EPI_ISL_ 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
 A/New_York/107/2003_|_EPI_ISL_ DKICLGHHAVANGTKVNTLTERGIEVVNATETVN
 A/Rhea/North_Carolina/39482/93 DKICLGHHAVANGTKVNTLTERGIEVVNATETVN
 A/Shanghai/1/2013_|_EPI_ISL_13 DKICLGHHAVNSNGTKVNTLTERGVEVVNATETVN
 A/Shanghai/2/2013_|_EPI_ISL_13 DKICLGHHAVNSNGTKVNTLTERGVEVVNATETVN
 A/Anhui/1/2013_|_EPI_ISL_13873 DKICLGHHAVNSNGTKVNTLTERGVEVVNATETVN

 A/Canada/rv504/2004_|_EPI_ISL_ 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200
 A/New_York/107/2003_|_EPI_ISL_ ILRSGGGIDKESMGFTYSGIRTNAGATSA
 A/Rhea/North_Carolina/39482/93 ILRSGGGIDKESMGFTYSGIRTNAGATSA
 A/Shanghai/1/2013_|_EPI_ISL_13 ILRSGGGIDKEAMGFTYSGIRTNAGATSS
 A/Shanghai/2/2013_|_EPI_ISL_13 ILRSGGGIDKEAMGFTYSGIRTNAGATSS
 A/Anhui/1/2013_|_EPI_ISL_13873 ILRSGGGIDKEAMGFTYSGIRTNAGATSA

 A/Canada/rv504/2004_|_EPI_ISL_ 210 **Q217L** 230 240 250 260 270 280 290 300
 A/New_York/107/2003_|_EPI_ISL_ QQSFTPSPGARPQVNQGSGRIDFH
 A/Rhea/North_Carolina/39482/93 QQSFTPSPGARPQVNQGSGRIDFH
 A/Shanghai/1/2013_|_EPI_ISL_13 QQSFTPSPGARPQVNQGSGRIDFH
 A/Shanghai/2/2013_|_EPI_ISL_13 QQSFTPSPGARPQVNQGSGRIDFH
 A/Anhui/1/2013_|_EPI_ISL_13873 QQSFTPSPGARPQVNQGSGRIDFH

 A/Canada/rv504/2004_|_EPI_ISL_ 310 320 330 340 350 360 370 380 390 400
 A/New_York/107/2003_|_EPI_ISL_ KQTSLLLATGMNRVPENPKQAYQKR
 A/Rhea/North_Carolina/39482/93 KQTSLLLATGMNRVPENPKX-----
 A/Shanghai/1/2013_|_EPI_ISL_13 XTRCLFGAIAGFIENGWEGLIDGWY
 A/Shanghai/2/2013_|_EPI_ISL_13 XTRCLFGAIAGFIENGWEGLIDGWY
 A/Anhui/1/2013_|_EPI_ISL_13873 XTRCLFGAIAGFIENGWEGLIDGWY

 A/Canada/rv504/2004_|_EPI_ISL_ 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500
 A/New_York/107/2003_|_EPI_ISL_ IEQQIGNVINWTRDSMTEWWSYNAEL
 A/Rhea/North_Carolina/39482/93 IEQQIGNVINWTRDAMTEWWSYNAEL
 A/Shanghai/1/2013_|_EPI_ISL_13 IEQQIGNVINWTRDSITEWWSYNAEL
 A/Shanghai/2/2013_|_EPI_ISL_13 VEKQIGNVINWTRDSITEWWSYNAEL
 A/Anhui/1/2013_|_EPI_ISL_13873 VEKQIGNVINWTRDSITEWWSYNAEL

 A/Canada/rv504/2004_|_EPI_ISL_ 510 520 530 540 550
 A/New_York/107/2003_|_EPI_ISL_ IDPVKLSSGYKDII
 A/Rhea/North_Carolina/39482/93 IDPVKLSSGYKDII
 A/Shanghai/1/2013_|_EPI_ISL_13 IDPVKLSSGYKDVI
 A/Shanghai/2/2013_|_EPI_ISL_13 IDPVKLSSGYKDVI
 A/Anhui/1/2013_|_EPI_ISL_13873 IDPVKLSSGYKDVI

Analyse de séquences (BioEdit)

A(H7N9) : SES CARACTÉRISTIQUES

- **Analyse des séquences A(H7N9) montre que :**
 - PB2 porte la mutation majeure d' adaptation E627K
 - H7:
 - n'est pas une HA hautement pathogène (absence de site de clivage polybasique / aa 320)
 - porte la mutation **Q217L** (= Q226L des H3) qui augmente la liaison aux acides sialiques α 2-6 (adaptation)
 - N9:
 - comporte une tige tronquée de 5 aa (adaptation aux mammifères)
 - porte la mutation R292K : résistance aux INA chez N2 mais tests phénotypiques montrent leur sensibilité)
- **Depuis mars 2013 :**
 - très faible évolution antigénique
 - Sensible aux INA
 - Circulation sporadique à surveiller : le nombre de cas augmente (+8 cas en mars 2014)

CONCLUSIONS

- Ces analyses sont possibles que si tous les labos participent à un effort commun de mise à disposition des séquences des virus émergents (en progrès!) dans les bases de données (GISAID, NCBI...)
- **Analyse *in silico* des caractéristiques antigéniques des virus émergents** chez l' homme apporte certains éléments de réponse sur l' immunité préexistante de la population, à confirmer par des études séro-épidémiologiques
- **Prédiction de l' impact d' un virus pandémique** dépend:
 - de la reconnaissance antigénique par une l' immunité préexistante d' une population a priori naïve
 - mais aussi de l' adaptation à l' homme du virus
- Cette approche permet donc un **état des lieux** et doit être complétée par une **analyse dynamique de l' évolution** des marqueurs d' adaptation à l' homme sur l' ensemble des gènes du virus

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Sites internet:

WHO: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/

CDC : <http://www.cdc.gov/flu>

CIDRAP : <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/>

Remerciements :

Tous les acteurs qui alimentent les bases de données de séquences

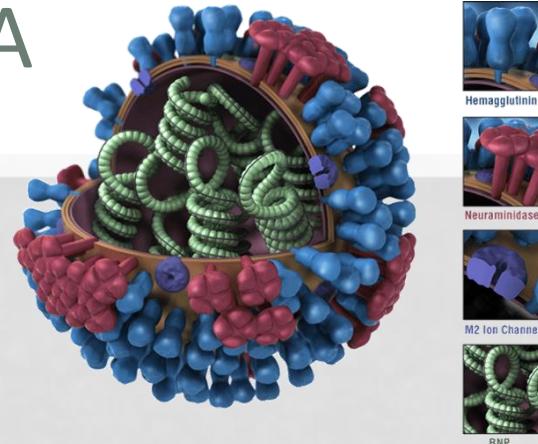
&

CNR France Sud (HCL) : B Lina, M Valette, V Escuret

CNR France Nord (Institut Pasteur) : S Van der Werf, V Enouf, S Behilil

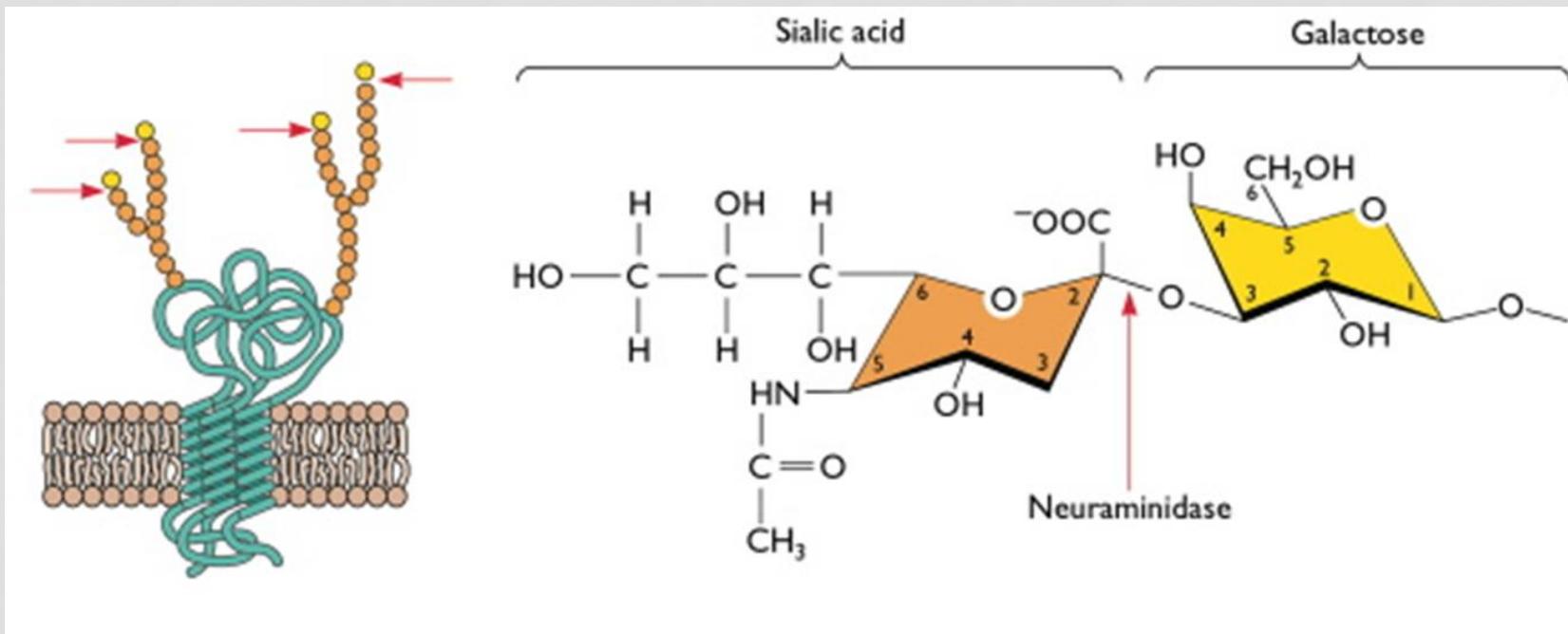
STOCK

LE VIRUS / HA



- **VIRUS INFLUENZA**

- 2 gp **HA** et **NA**
- Un génome ARN /8 segments
- Interaction HA / R cellulaire



A(H3N2)v ou SOTr 2012-2013

Déclarations de cas humains d'infection due à un virus porcin
2011 = 12 cas rapportés / 2012 = 296 cas



The New York Times

C.D.C. Reports Sudden Rise in Mild Cases of Swine Flu

By SABRINA TAVERNISE

The number of people reported to have swine flu has risen sharply in the last week, federal health officials said Thursday, but they are not calling the increase a pandemic because there is no evidence of transmission between humans. So far, all the reported cases have been relatively mild, and have passed to humans through direct contact with pigs.

Une nouvelle menace pandémique ?

Aug 19, 2012 12:03 AM EDT

The Washington Post Published: August 19

Three massive hogs were spooning in a pen near the Swine Show Pavilion. Two others lounged with a bit more personal space. As pink ears and tiny tails flopped, Katie Sayer was thinking about taking one home, not getting sick.

"We're having a good time, and I'm not going to stop going around and looking at animals and pigs because I might get the swine flu. That's what doctors are for," said her boyfriend, Scott Salsbury, 27, who made his first trip to the Montgomery County Agricultural Fair on its final day Saturday.

The Washington Post

GETTY IMAGES

M5: Pairwise Distances (C:\Use Distances (C:\Documents and Settings\beuscambertduchampma\Bureau\Solv analysis\Align 25-11-11\H3 vac solv nt rac 2.meg)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1. A/Minnesota/11/2010																						
2. A/Iowa/08/2011	0.000																					
3. A/Indiana/08/2011	0.004	0.004																				
4. A/Indiana/10/2011	0.004	0.004	0.008																			
5. A/swine/Indiana/653/2011	0.002	0.002	0.002	0.006																		
6. A/swine/Pennsylvania/9256/2010	0.033	0.033	0.037	0.037	0.035																	
7. A/Path/16/2009	0.095	0.093	0.098	0.095	0.089																	
8. A/California/7/2005	0.092	0.092	0.090	0.097	0.092	0.085	0.016															
9. A/Wisconsin/57/2005	0.093	0.093	0.091	0.098	0.093	0.086	0.020	0.006														
10. A/Wyoming/3e5/2003	0.092	0.092	0.090	0.097	0.092	0.083	0.032	0.016	0.022													
11. A/Moscow/10/99	0.070	0.070	0.073	0.074	0.070	0.059	0.060	0.048	0.050	0.043												
12. A/Sydney/5/1997	0.067	0.067	0.059	0.057	0.067	0.059	0.060	0.048	0.050	0.043	0.024											
13. A/Henan/359/95	0.057	0.057	0.061	0.057	0.059	0.045	0.068	0.056	0.059	0.050	0.030	0.017										
14. A/Johannesburg/33/94	0.073	0.073	0.077	0.077	0.075	0.060	0.084	0.074	0.077	0.064	0.048	0.041	0.027									
15. A/Shandong/9/1993	0.069	0.069	0.074	0.074	0.072	0.067	0.081	0.074	0.077	0.071	0.048	0.042	0.026	0.020								
16. A/Guizhou/54/99	0.080	0.080	0.080	0.084	0.077	0.064	0.084	0.075	0.078	0.073	0.047	0.043	0.036	0.034	0.026							
17. A/Shanghai/11/1987	0.077	0.077	0.077	0.082	0.075	0.068	0.085	0.076	0.080	0.074	0.057	0.051	0.040	0.038	0.031	0.012						
18. A/Leningrad/360/1996	0.073	0.073	0.073	0.077	0.070	0.073	0.082	0.074	0.077	0.074	0.058	0.053	0.041	0.042	0.036	0.021	0.012					
19. A/Philippines/2/M/1992	0.068	0.068	0.068	0.093	0.068	0.068	0.086	0.077	0.081	0.077	0.060	0.064	0.056	0.057	0.051	0.032	0.027	0.021				
20. A/Bangkok/1/1979	0.084	0.084	0.084	0.089	0.082	0.084	0.089	0.082	0.085	0.083	0.064	0.063	0.054	0.054	0.048	0.029	0.024	0.018	0.019			
21. A/Texas/1/77	0.089	0.089	0.091	0.093	0.089	0.089	0.094	0.088	0.091	0.089	0.067	0.068	0.058	0.063	0.067	0.043	0.037	0.031	0.032	0.013		
22. A/Victoria/3/1975	0.105	0.105	0.105	0.110	0.105	0.104	0.106	0.105	0.103	0.106	0.085	0.094	0.083	0.092	0.084	0.072	0.066	0.059	0.057	0.041	0.028	
23. A/England/42/72	0.112	0.112	0.113	0.117	0.113	0.113	0.117	0.112	0.116	0.112	0.090	0.097	0.086	0.097	0.089	0.078	0.072	0.067	0.071	0.052	0.046	0.037

Fig. 3. Evolutionary distances of the HA genes of influenza A(H3N2) viruses (vaccinal strains and Sotr viruses) computed using the Tamura-Nei method (MEGA, version 5.0). The red square shows the strains with the closest homology ; the red arrow indicates the closest strain.

QUE S'EST-IL DÉJÀ PASSÉ?



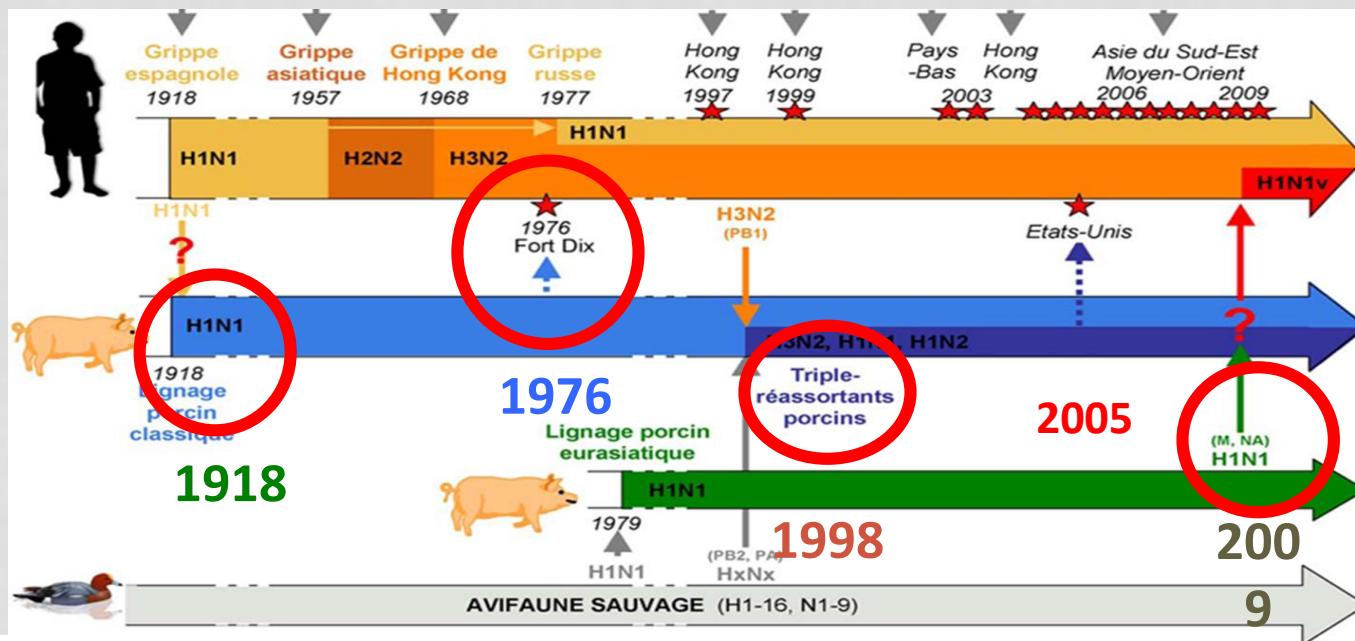
- (1918) A(H1N1) lignage classique : Grippe Espagnole ?

- (1976) A(H1N1) porcin à Fort Dix (New Jersey) : 230 cas

- (1998) Triple-Réassortant porcins trA(H1N1), trA(H1N2), trA(H3N2) : 17 cas entre 2005-2009.

- (2009) A(H1N1)pdm09 : Pandémie

- (2010) A(H3N2)v : Rt A(H3N2) (1998) + (M) A(H1N1)pdm09



A(H3N2)v

2010