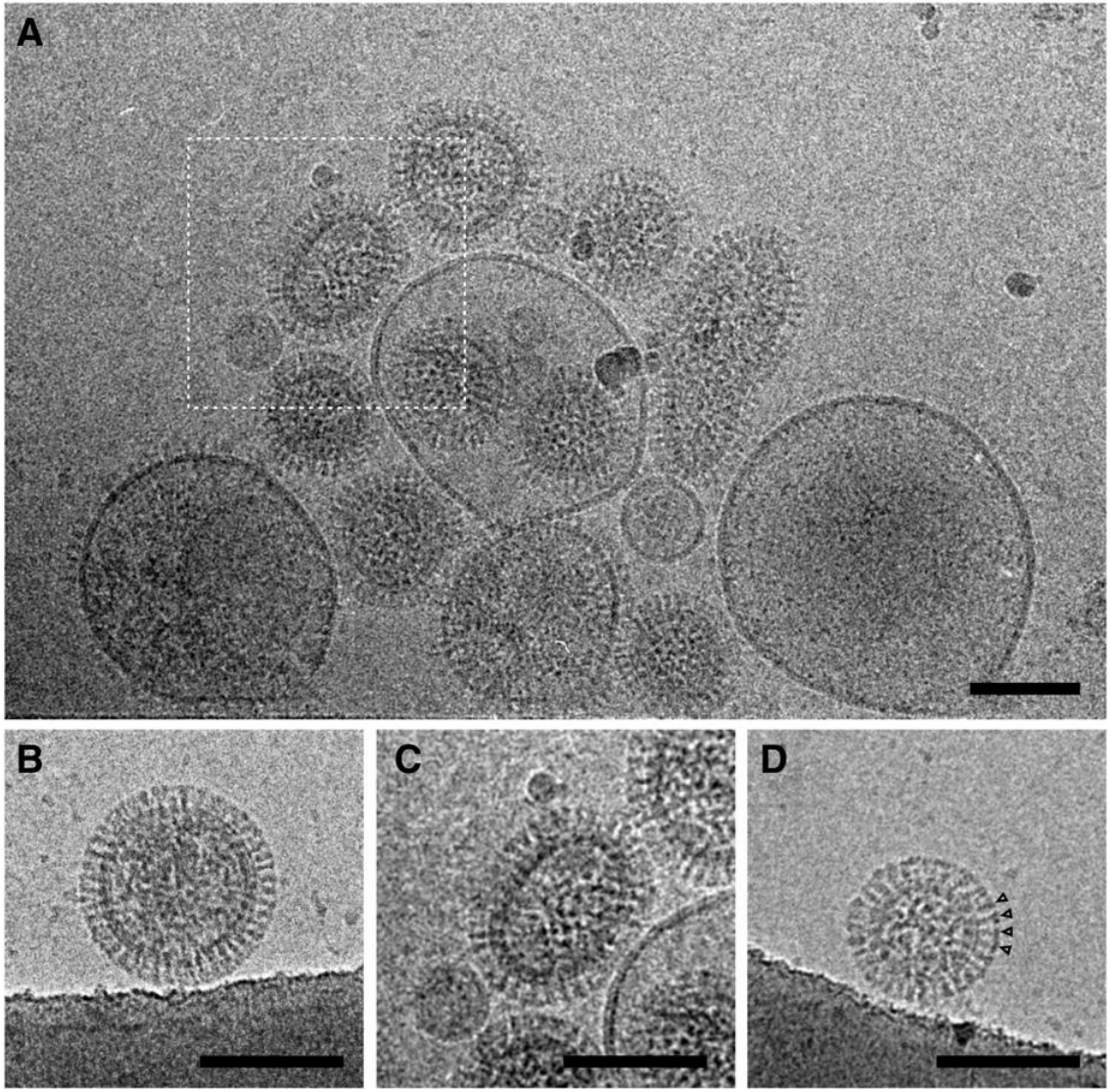
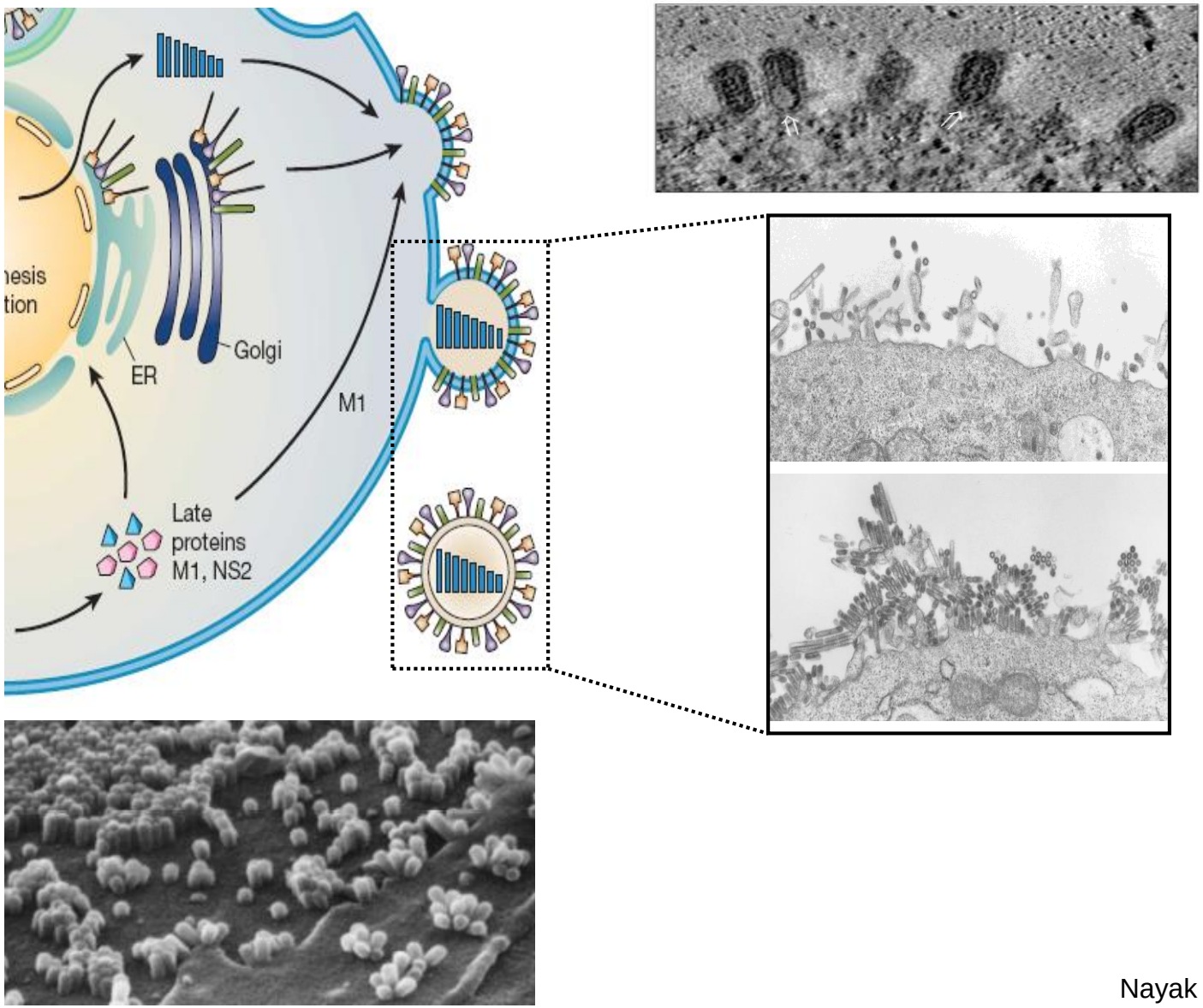
Resistance aux antiviraux

Bruno LINA
Laboratoire de Virologie & CNR des virus influenza (Lyon), HCL,
Virpath, Université de Lyon,
Lyon, France

Liens d'interets : BioCryst, BioMérieux, GSK, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi Pasteur, fondation Merieux

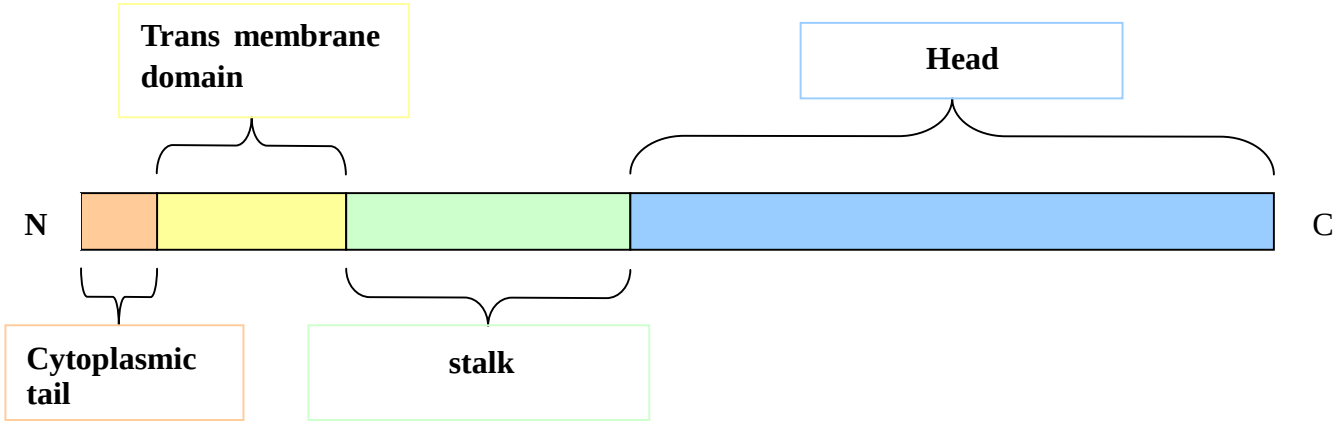


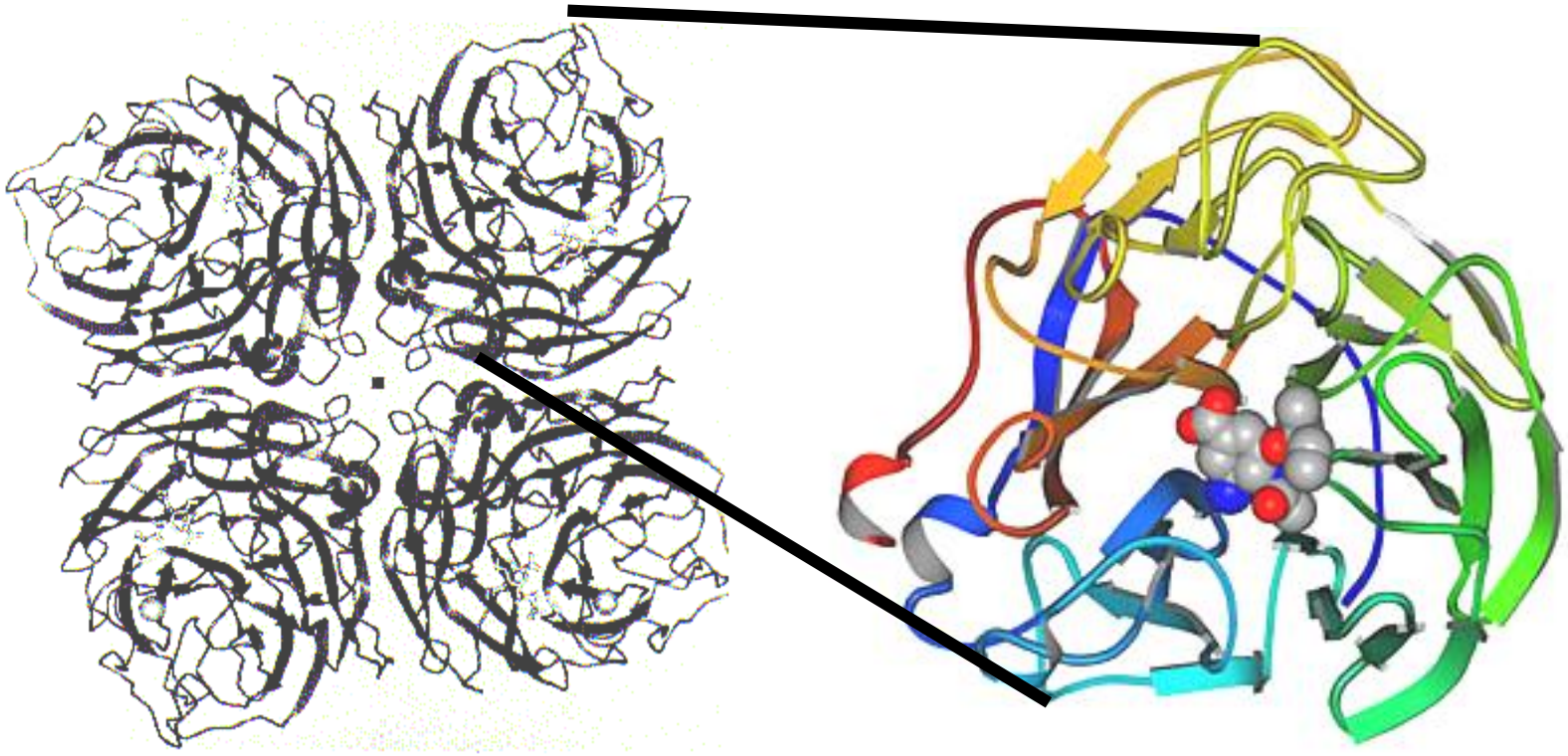
Moules et al, 2011



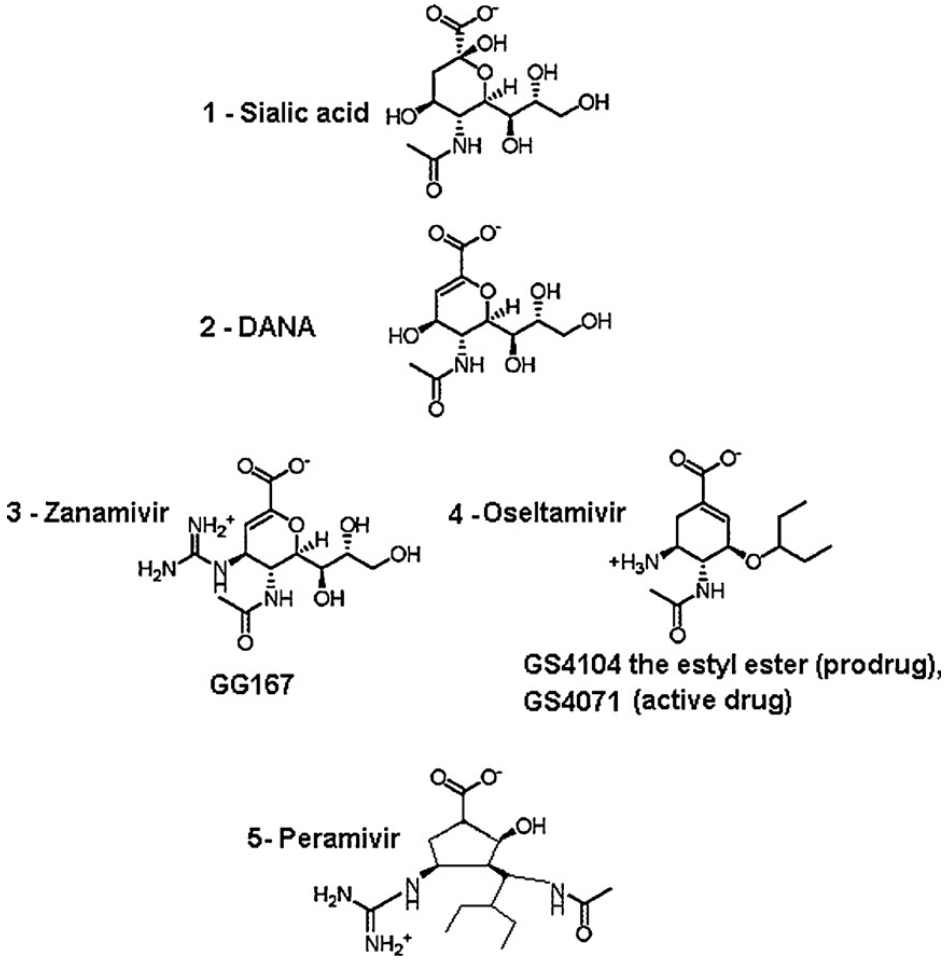
Nayak et al 2009

Influenza Neuraminidase



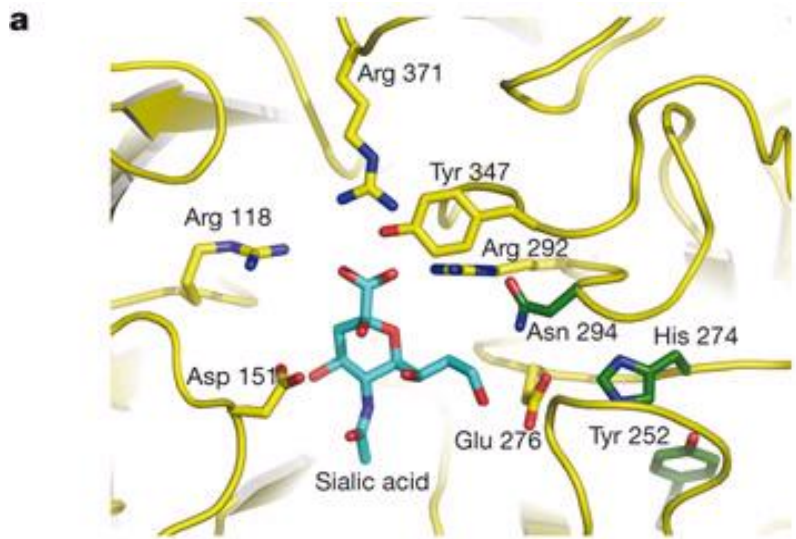


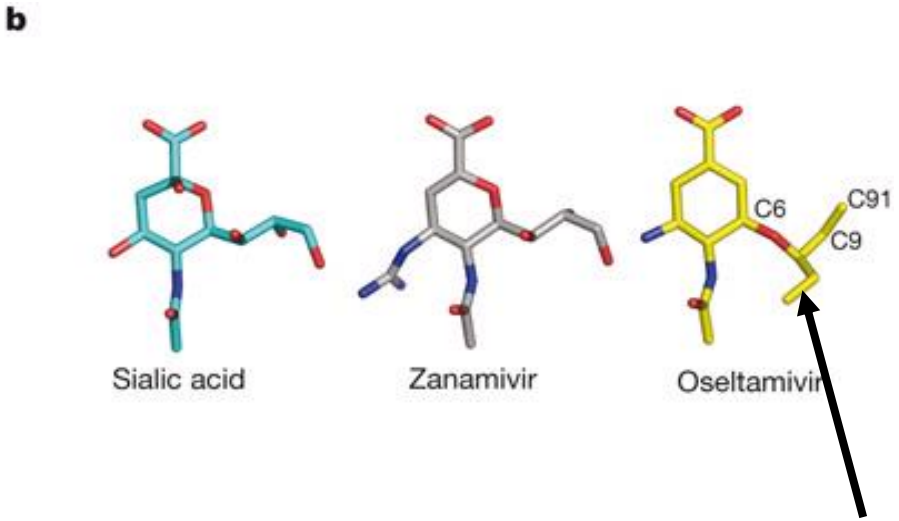
Les inhibiteurs de la Neuraminidase (INA) dérivent des acides sialiques



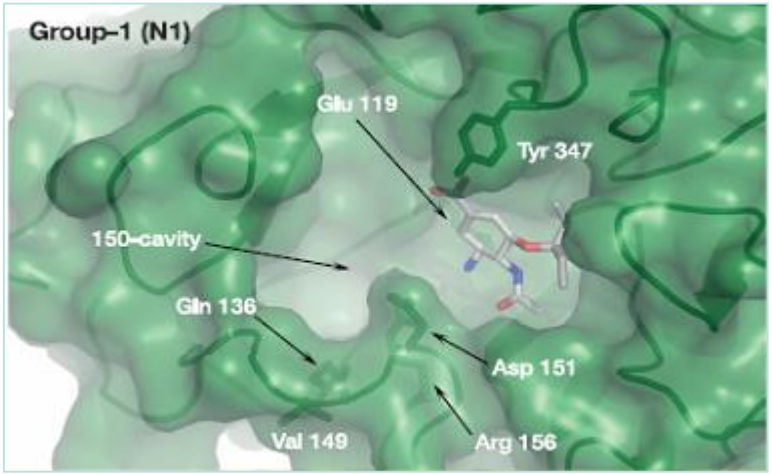
Ferraris & Lina, JCV, 2008

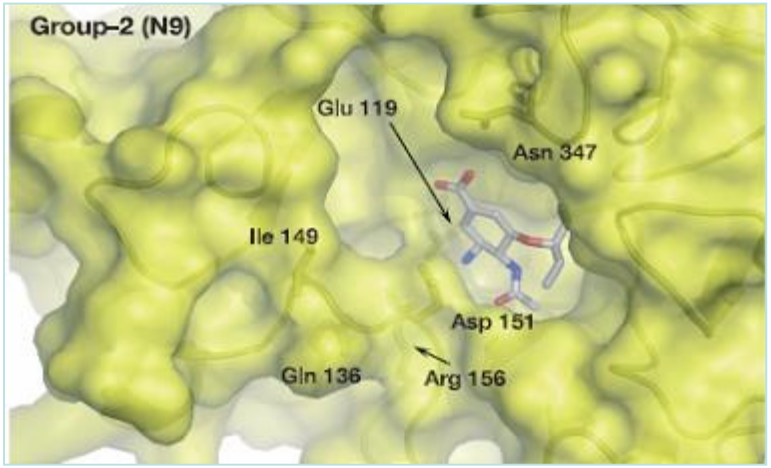
Attachement au site actif des acides sialique et des INA



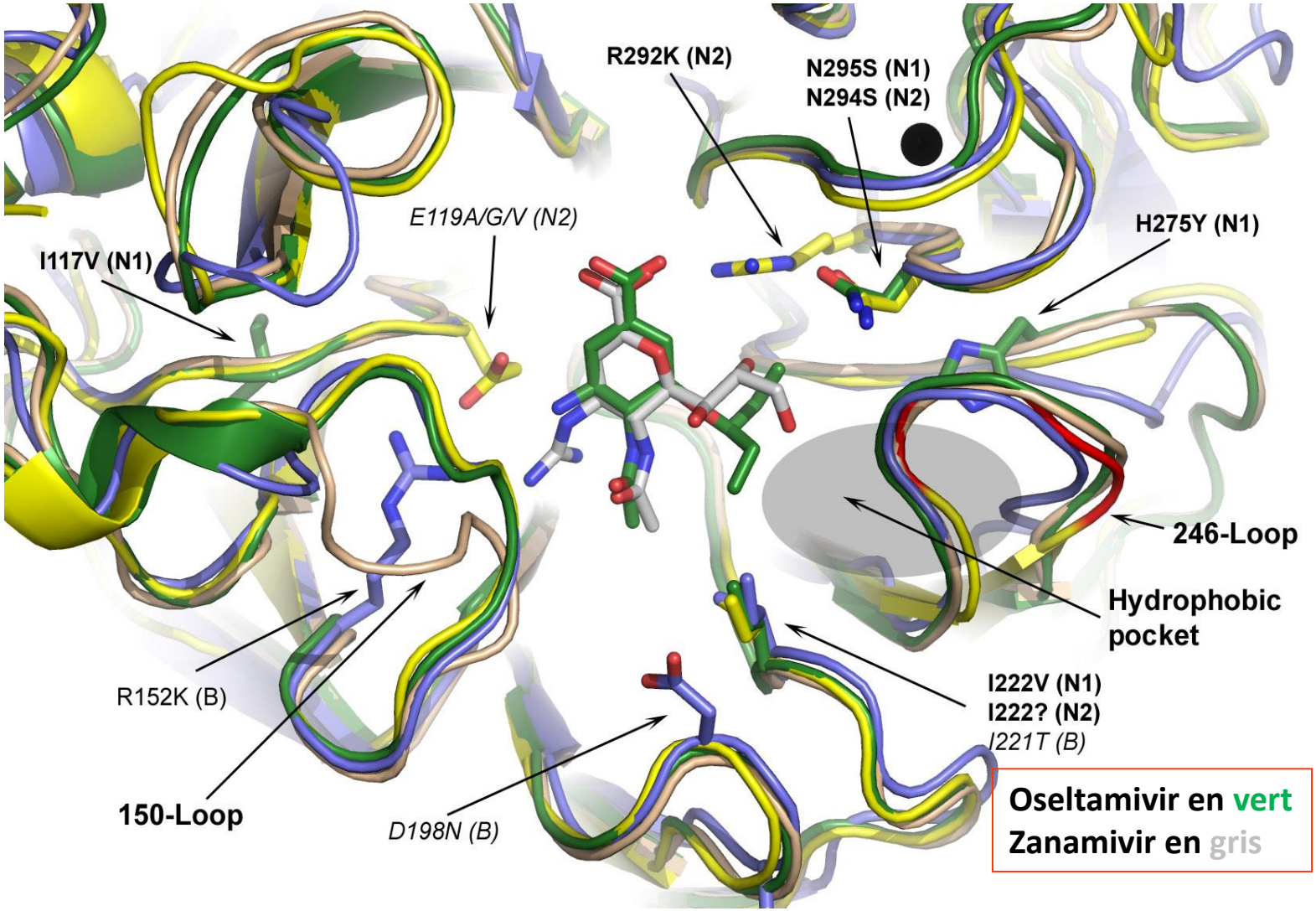


Chaine aliphatique



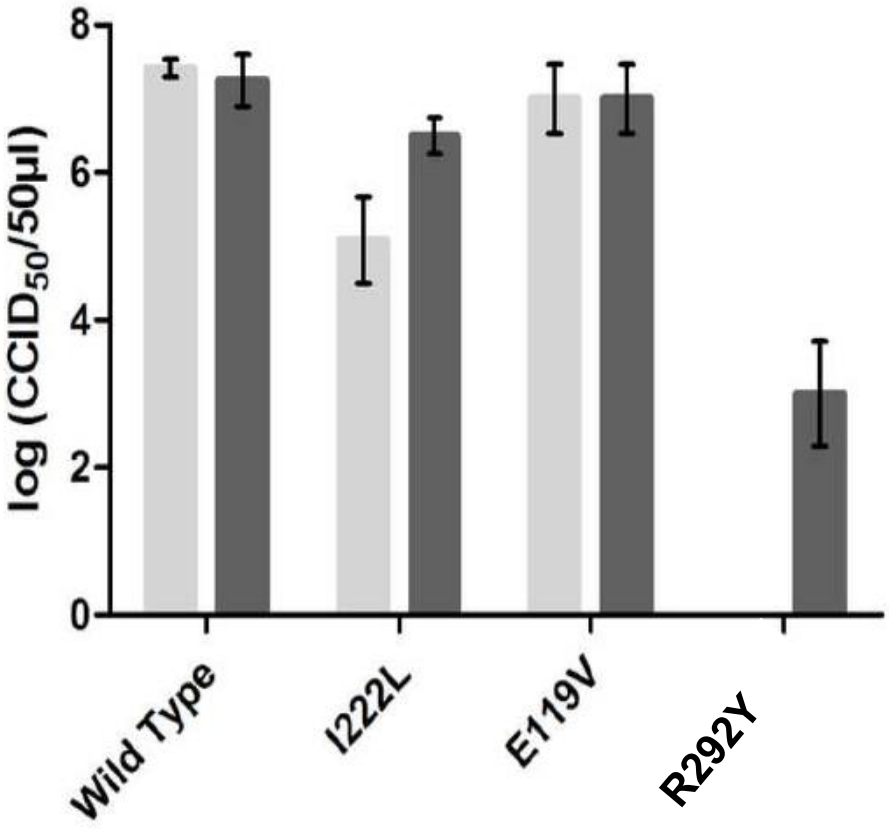


Interaction entre les acides aminés du site actif de la NA avec l'Oseltamivir et le Zanamivir



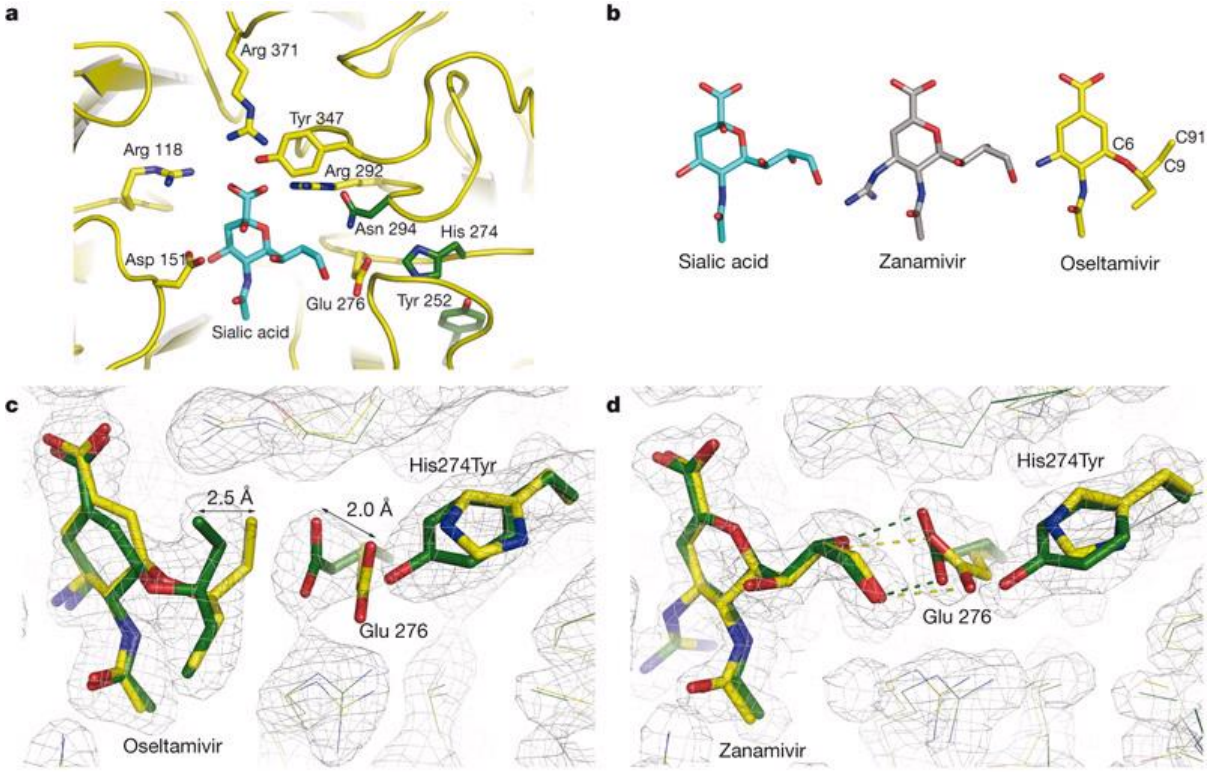
Sites de substitution de la NA associés a une reduction de l'inhibition par oseltamivir et/ou zanamivir pour N1 (V), N2 (J) et Influenza B (B)

Impact des substitutions catalytiques ou de structure sur le fitness viral in vitro (N1 & N2)



Richard et al, 2011

Compréhension du mécanisme de résistance associée à la substitution H275Y



Aliphatic chain

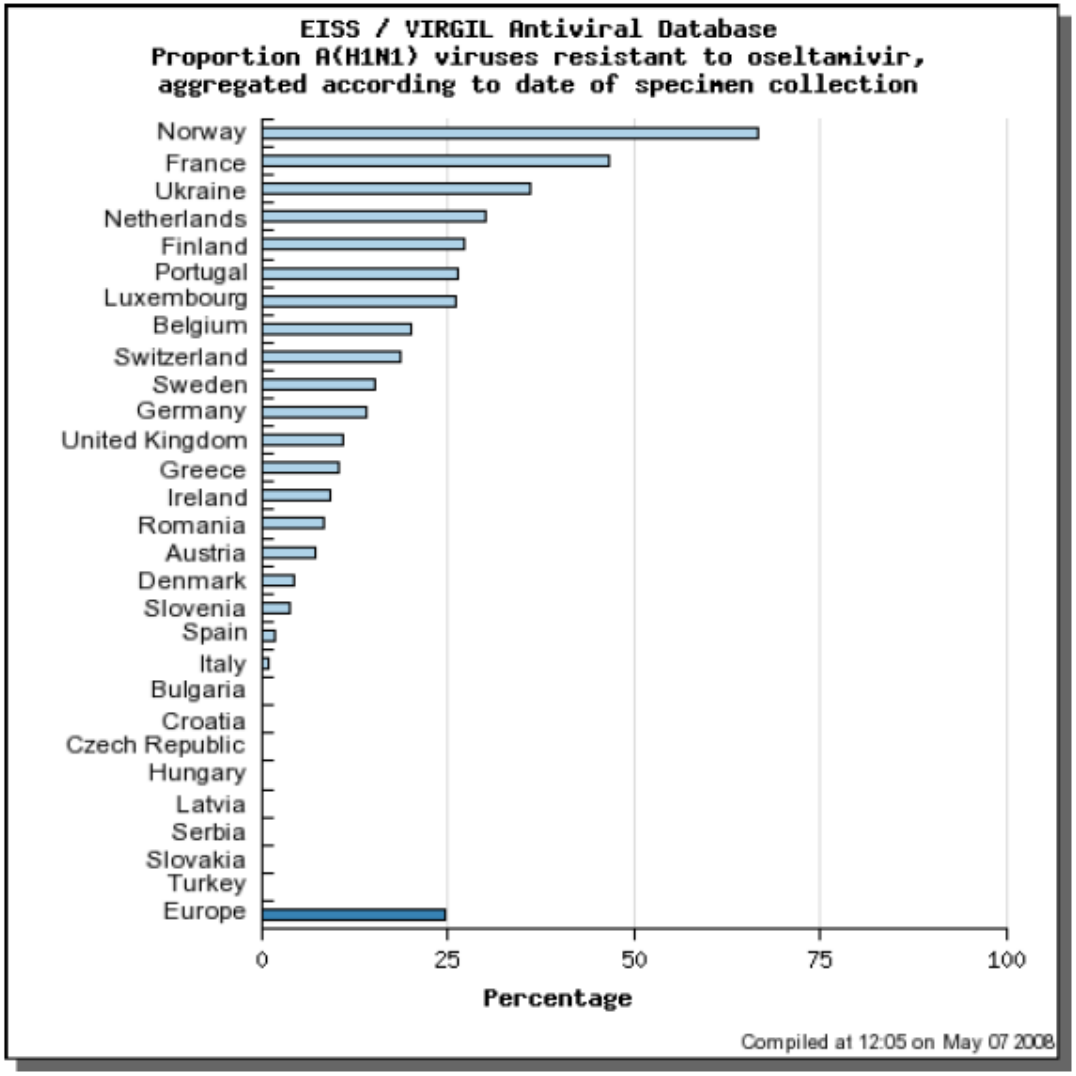
H275Y

Question :

L’émergence et la diffusion d’une souche ayant une réduction de sensibilité aux INA est elle possible?

EXEMPLE DE L’EMERGENCE DU VIRUS H1N1OSELTAMIVIR –R EN 2007-2008

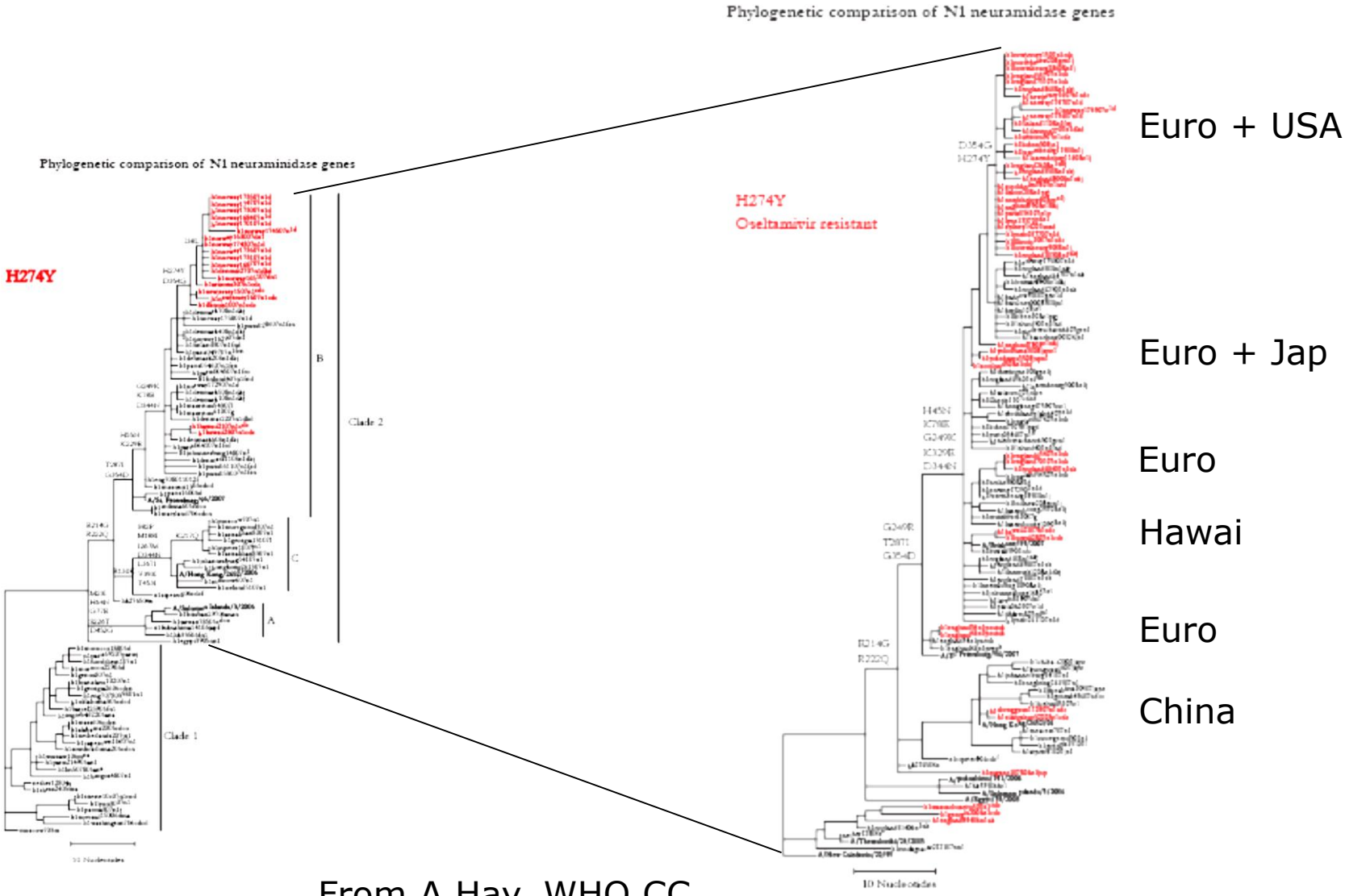
Distribution des virus résistants en Europe: données cumulées (7 Mai 2008)



2800 virus testés

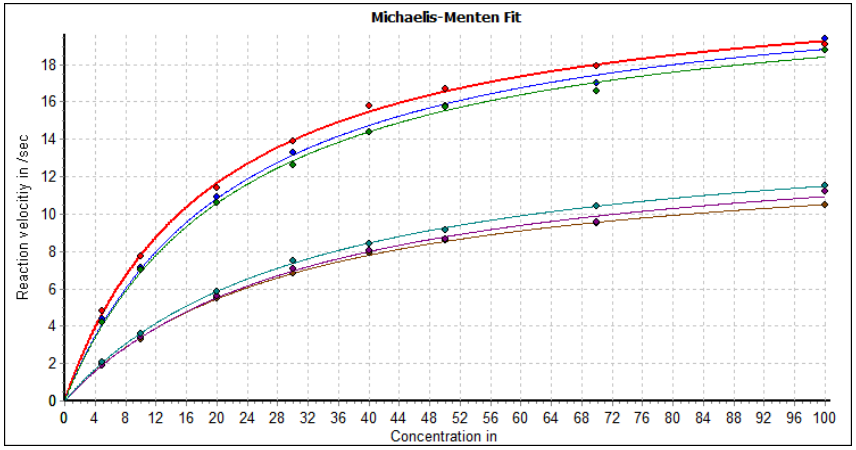
670 résistants

Phylogenie des NA des virus H1N1 (Fev 2008)



From A Hay, WHO CC

Evolution de l'activité catalytique des NA des virus entre 2005 et 2009



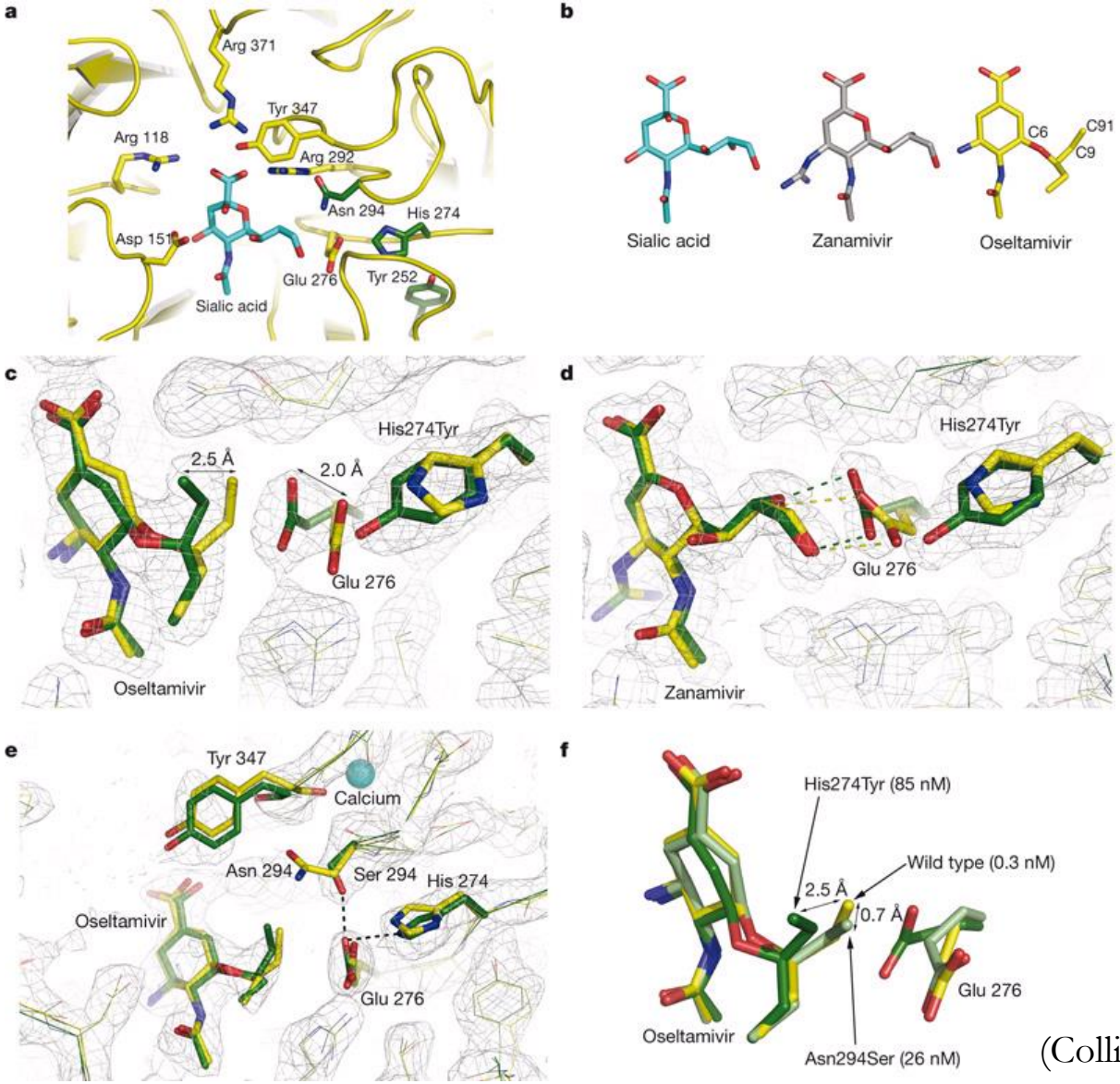
	Sensibilité oseltamivir	Souches apparentées	Km (µM)	Vm (RFU/s)
Saison 2005/2006	Sensibles	**NC99**	**47,00 ± 6,38**	**24,54 ± 7,68**
Saison 2005/2006	Résistants	**NC99**	**89,3**	**29,5**
Saison 2007/2008	Sensibles	**Bris07**	**22,6 ± 4,7**	**51,68 ± 22,3**
Saison 2007/2008	Résistants	**Bris07**	**32,97 ± 7**	**55 ± 22,8**
Saison 2008/2009	Résistants	**Bris07**	**38,92 ± 9,17**	**53,46 ± 18,44**
Cal0409	Sensible	CalO409	21,6 ± **1,9**	22,9 ± **0,26**
Isolat	Résistant	Cal0409	31,46 ± **1,22**	14,63 ± **0,73**

JS Casalegno

Ce phénomène peut-il se reproduire?

Exemples de substitutions observées *in vitro* et *in vivo*, sans perte de fitness

N1 : impact de N294S (in vivo)



Aliphatic chain

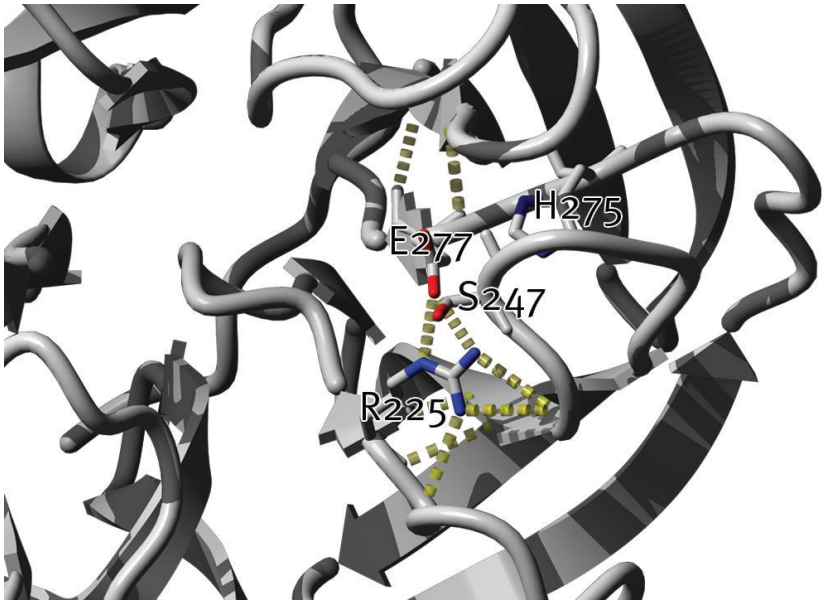
H275Y

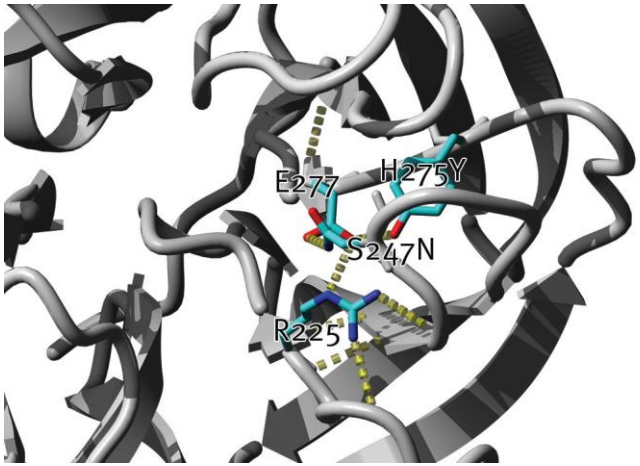
N294S

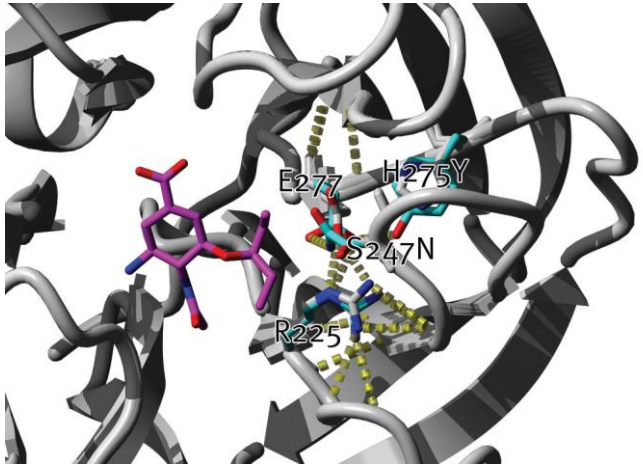
(Collins et al., Nature 2008)

N1 : association des substitutions H275Y + N247Y (in vivo)

WT

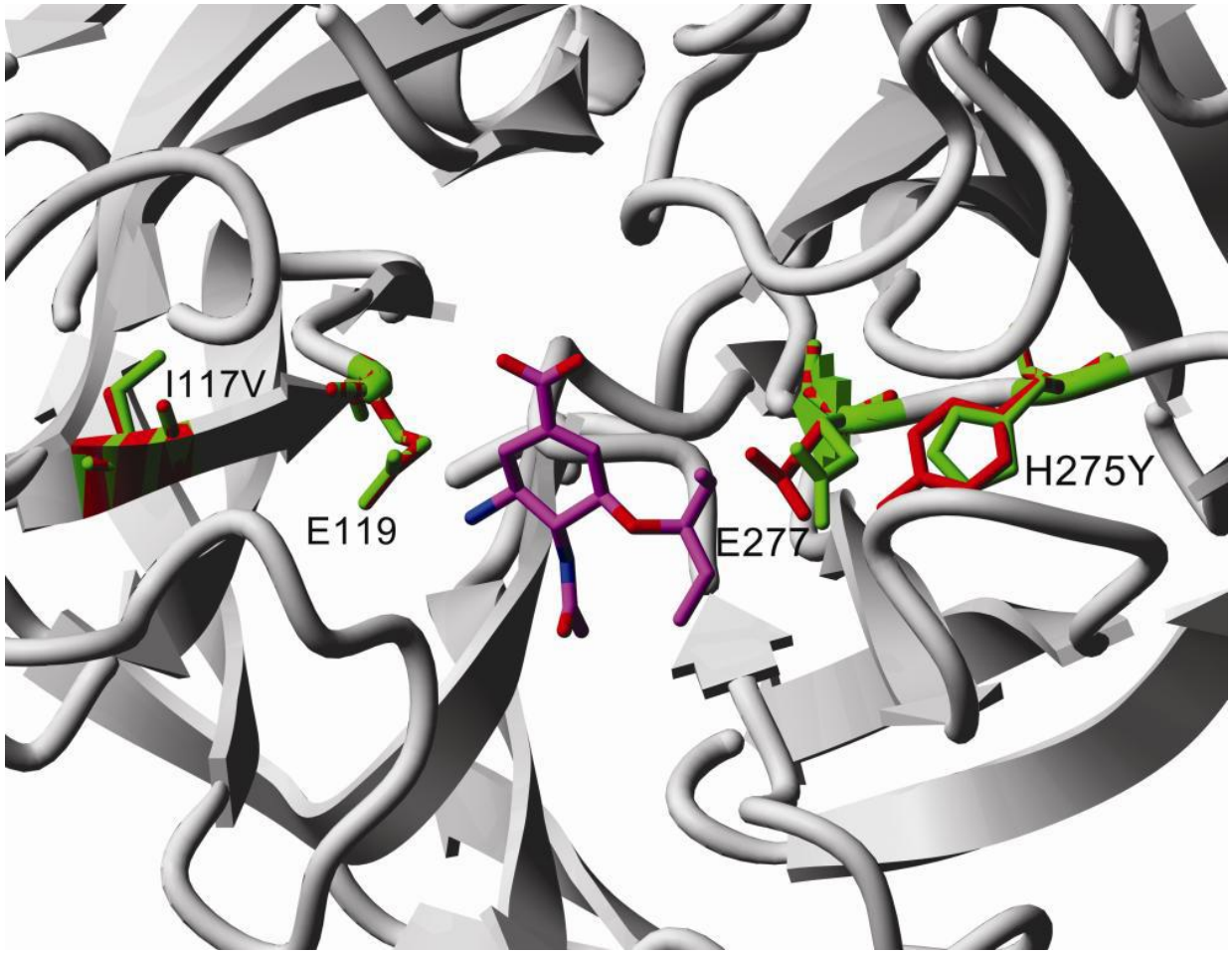






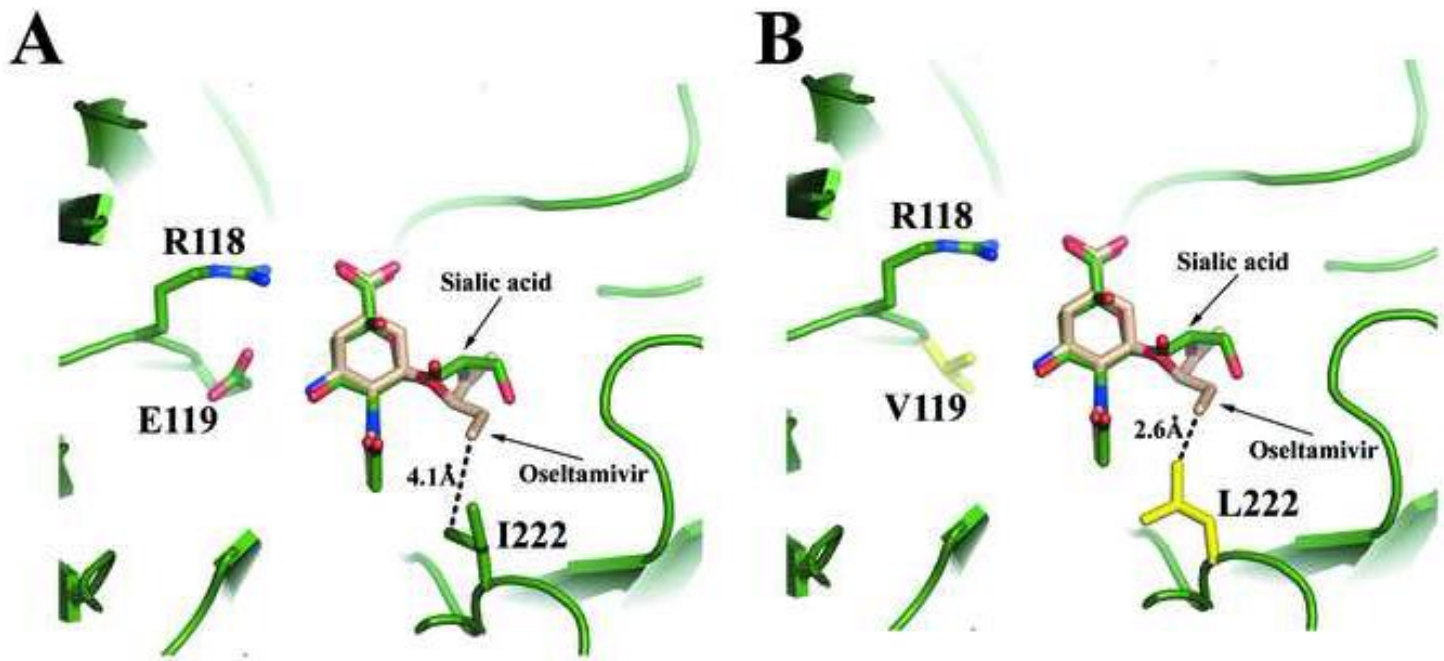
Hurt et al, 2011

N1 : Association des substitutions I117V et H275Y (in vivo)



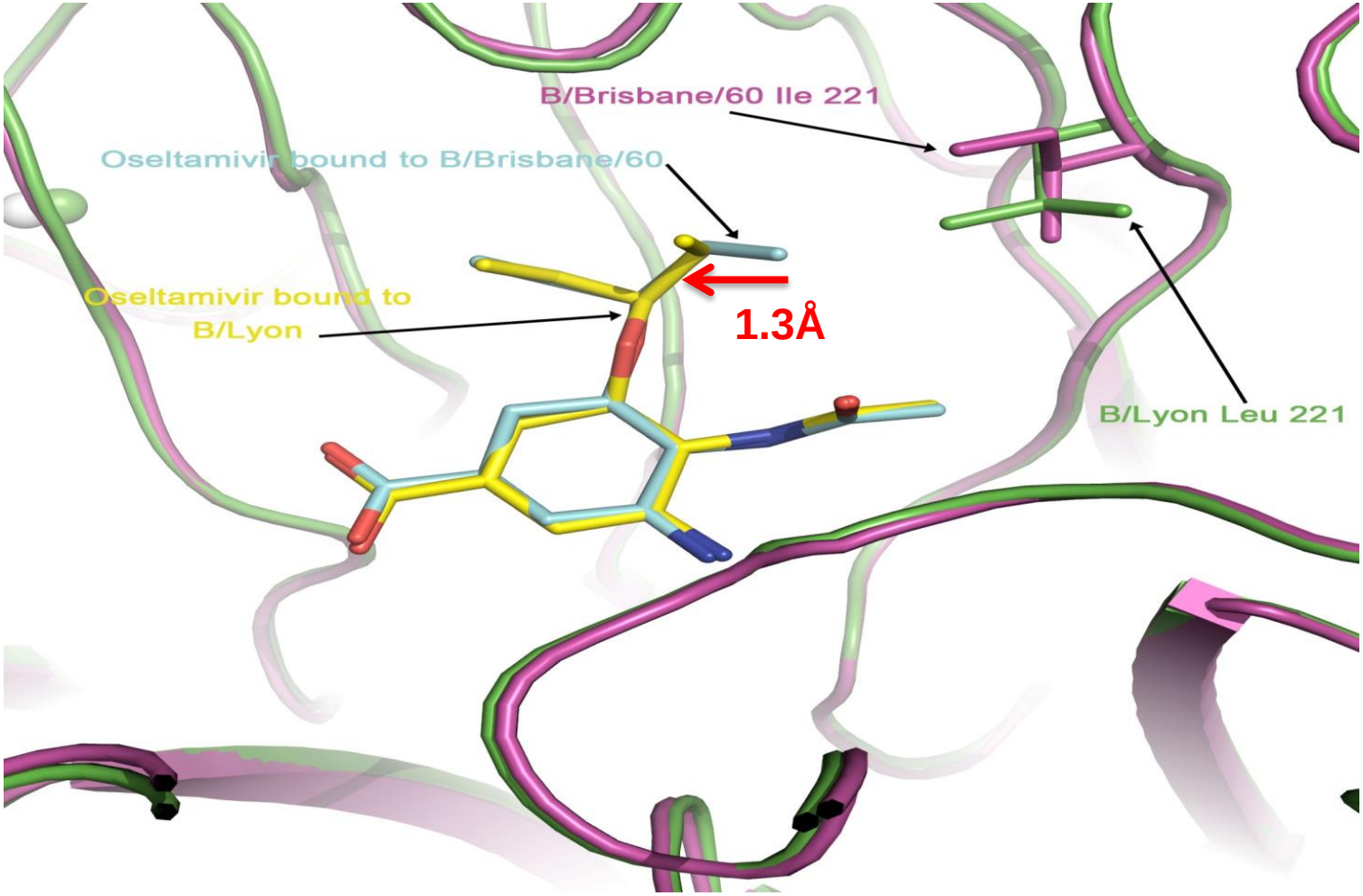
Hurt et al, 2012

N2 : Association des substitutions E119V-I222L (in vitro)



Richard et al, 2012

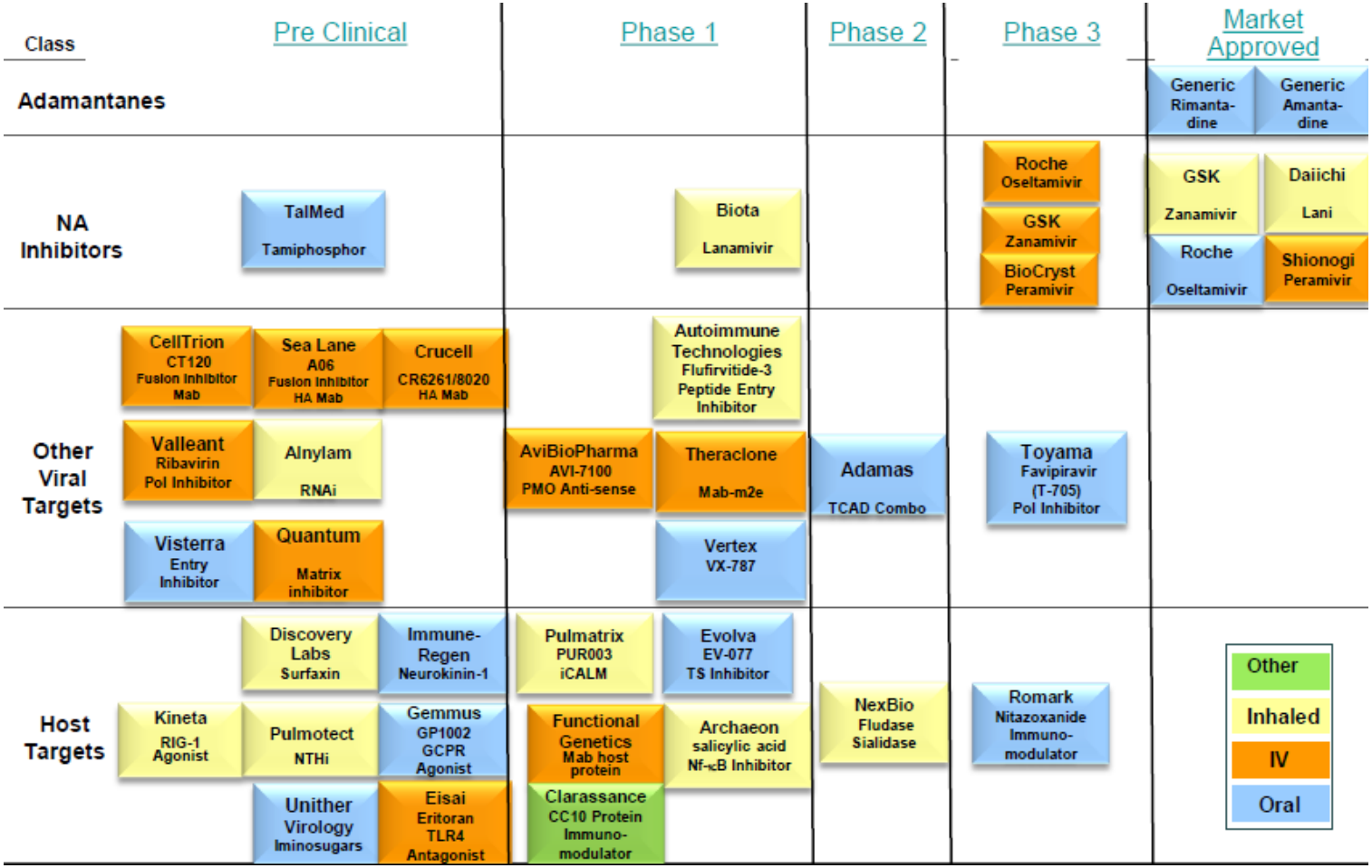
B : impact de la substitution I221L (in vivo)



Conclusion

- Nous avons maintenant une meilleure compréhension des mécanismes de résistance
- Il existe des profils de résistances différents selon les neuraminidases et les INA
- Les neuraminidases N1 sur plus a risque d'installer une résistance
- Certaines associations de substitutions de structure peuvent favoriser l'émergence et la diffusion d'un virus résistant
- De nouveaux antiviraux sont nécessaires pour lutter contre la grippe

Etats des lieux du développement des nouveaux anti-influenza



Courtesy of MW Wathen, US Dept of HHS

Remerciements

- **HCL, NIC, Lyon**
  - V Escuret,
  - JS Casalegno
  - G Burfin
  - R Fanget
  - M Valette

- **Virology Division, MRC, NIMR, Mill Hill, London**
  - P Collins,
  - S Vachieri
  - JJ Skehel
  - S Gamblin

- **Virpath, Université de Lyon**
  - C Picard
  - M Ottmann
  - M Sabatier
  - O Ferraris

- **WHOcc, NIMR, Mill Hill, London**
  - N Cattle,
  - J McCauley
  - R Daniels

- **University of Edinburg, Edinburg**
  - R Russell