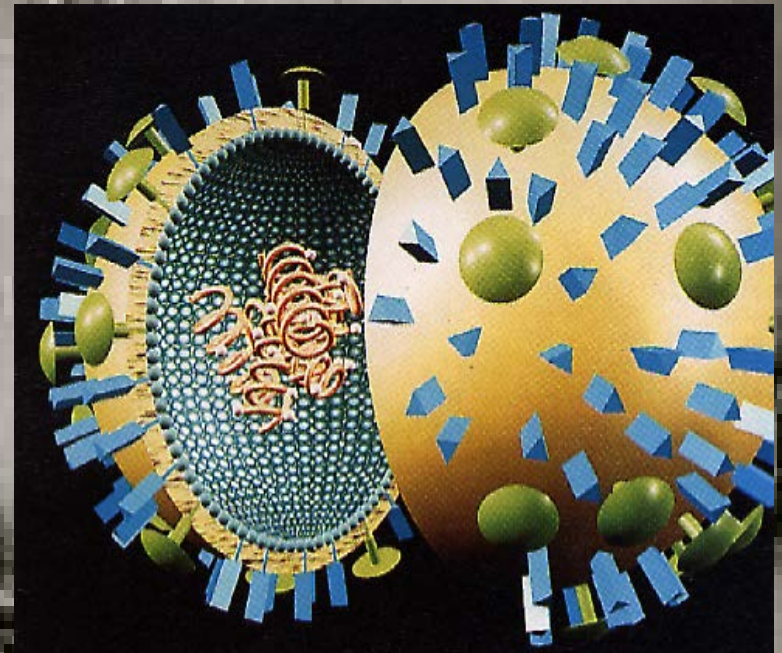


XVIème Journée Scientifique des GROG

Paris

26 janvier 2012



Grippe: Actualités Virologiques

Déclaration publique d'intérêts:
contrats de recherche ou de consultation GSK, Roche, Danone

Pr Sylvie van der WERF

Unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN

URA 3015 CNRS - Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité

Centre National de Référence des virus influenzae (Région Nord)

Grippe: Actualités Virologiques

- **Grippe saisonnière**
- **Grippe zoonotique**

Grippe Saisonnière

**Pas de modification de la composition
vaccinale depuis septembre 2010**

H1N1pdm09

A/California/7/2009

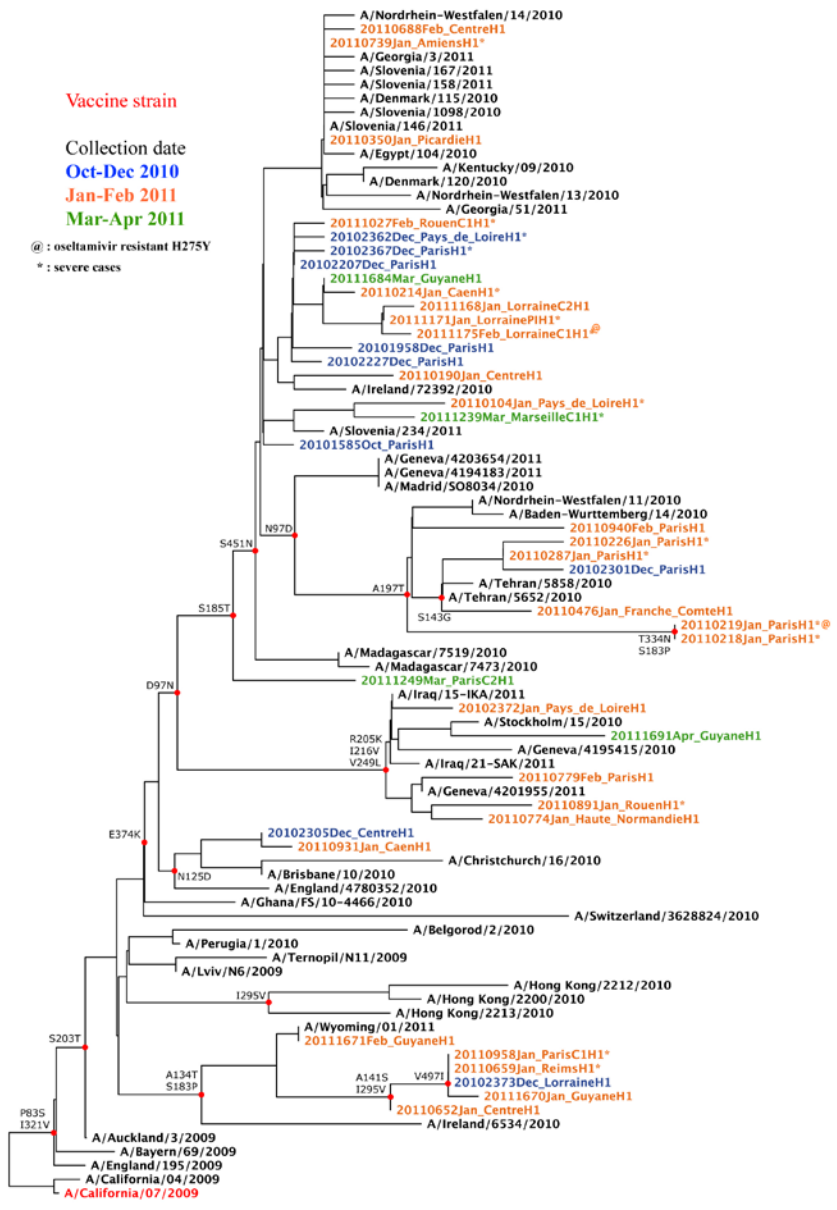
H3N2

A/Perth/16/2009

B

B/Brisbane/60/2008 (lignage VIC)

H1N1pdm09: Caractérisation génétique & antigénique



| SERA | Date plvt | Passage | A/California/7/09 | A/Bayern/69/09 | A/Auckland/3/09 | A/Hong Kong/2212/10 |
|----------------------------|-----------|---------|-------------------|----------------|-----------------|---------------------|
| n° Furet CC OMS Londres | | | 5/10 | 33/09 | C4/17/09 | 21/10 |
| date réception au labo | | | 08/12/10 | 08/12/10 | 08/12/10 | 08/12/10 |
| date traitement RDE | | | 17/12/10 | 17/12/10 | 17/12/10 | 17/12/10 |
| VIRUS REFERENCE | | | | | | |
| A/California/7/09 | 25/05/10 | MDCK 2 | 1280 | 640 | 160 | 320 |
| A/Bayern/69/09 | 06/01/11 | MDCK 1 | 160 | 320 | <80 | 80 |
| A/Auckland/3/09 | 06/01/11 | MDCK 1 | 320 | 320 | 640 | 640 |
| A/Hong Kong/2212/10 | 06/01/11 | MDCK 1 | 640 | 320 | 1280 | 1280 |
| TEST VIRUS | | | | | | |
| A/Centre/688/2011 | 01/02/11 | MDCK 1 | 640 | 320 | 640 | 640 |
| A/Haute Normandie/774/2011 | 01/02/11 | MDCK 1 | 1280 | 1280 | 2560 | 2560 |
| A/Paris/779/2011 | 04/02/11 | MDCK 1 | 5120 | 2560 | 5120 | 5120 |
| A/Centre/869/2011 | 08/02/11 | MDCK 1 | 1280 | 640 | 1280 | 1280 |
| A/Paris/940/2011 | 11/02/11 | MDCK 1 | 1280 | 1280 | 2560 | 2560 |
| A/Rouen/1027/2011 | 04/02/11 | MDCK 1 | 640 | 640 | 1280 | 1280 |
| A/Paris/1138/2011 | 28/02/11 | MDCK 1 | 5120 | 2560 | 5120 | 5120 |
| A/Pays de Loire/1148/2011 | 01/03/11 | MDCK 1 | 10240 | 5120 | 10240 | 10240 |
| A/Lorraine/1162/2011 | 01/03/11 | MDCK 1 | 2560 | 1280 | 5120 | 5120 |
| A/Lorraine/1176/2011 | 23/02/11 | MDCK 1 | 1280 | 640 | 1280 | 1280 |
| A/Paris/1231/2011 | 04/02/11 | MDCK 2 | 1280 | 640 | 1280 | 1280 |
| A/Pays de Loire/1347/2011 | 22/03/11 | MDCK 1 | 1280 | 1280 | 2560 | 2560 |
| A/Pays de Loire/1405/2011 | 28/03/11 | MDCK 1 | 1280 | 640 | 2560 | 2560 |

Virus vaccinal

Diversification génétique
Pas de variation antigénique notable

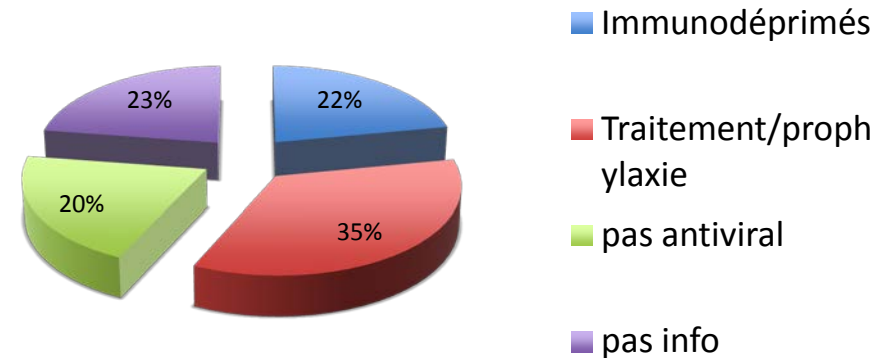
Source: CNR des virus influenzae Paris et Lyon

H1N1pdm09: Sensibilité aux antiviraux

Naturellement **résistants** aux adamantanes (mutation S31N)
Sensibles aux inhibiteurs de neuraminidase (INA)

Détection de **virus résistants aux INA**

Mutation **H275Y** (605 cas notifiés)
résistance oseltamivir et peramivir
sensibilité zanamivir



2011 WER 86

Transmission interhumaine avérée

été 2011 – Australie New South Wales
29/182 (16%) virus résistants oseltamivir
sans notion de traitement sauf un cas

Hurt et al. 2011 NEJM 29

Autres Mutations:

I223R sensibilité diminuée à
oseltamivir et zanamivir

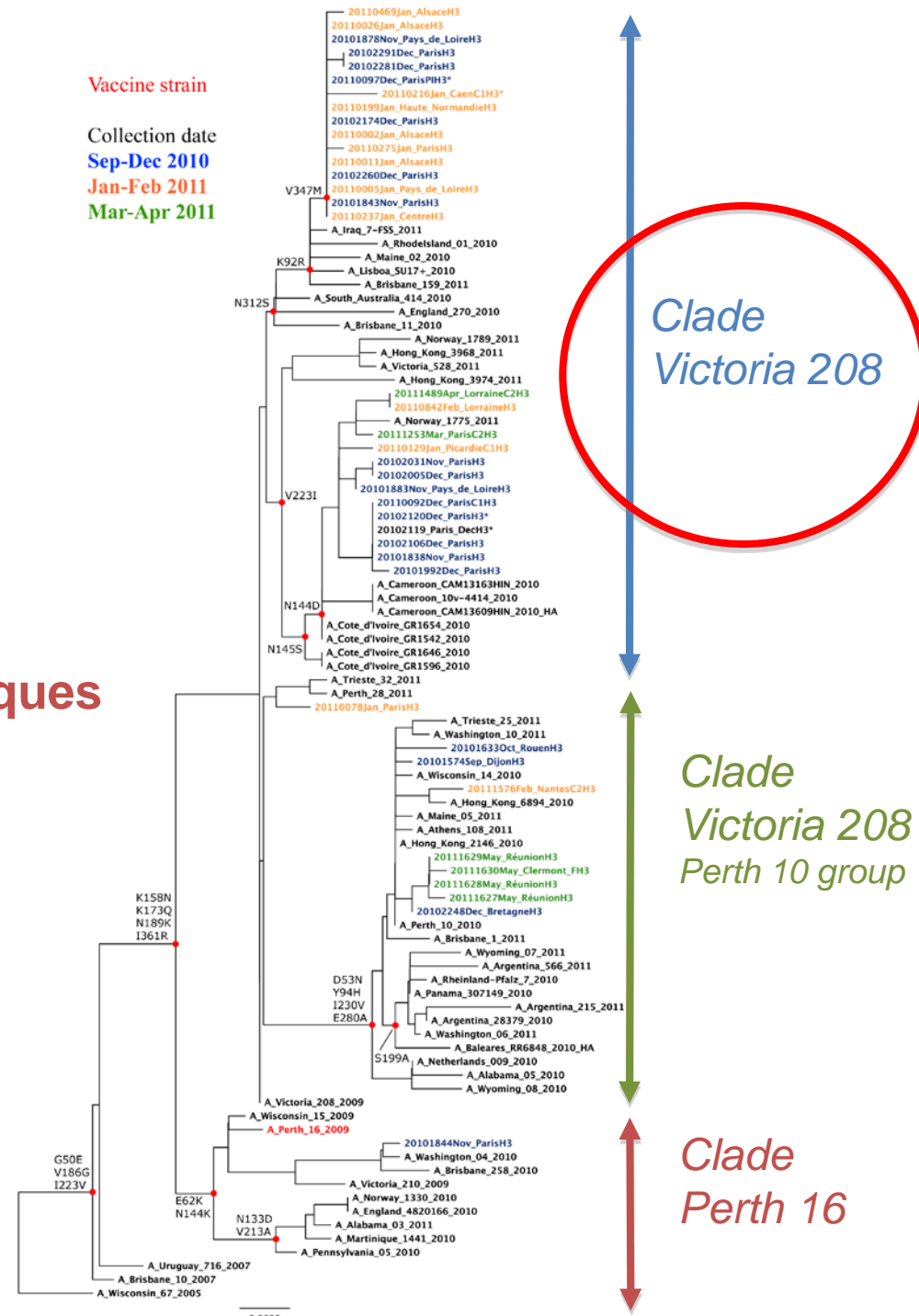
S247N sensibilité légèrement diminuée à
oseltamivir et zanamivir

H3N2: Caractérisation génétique

Diversification génétique

Multiplicité sous-groupes génétiques

Source: CNR des virus influenzae



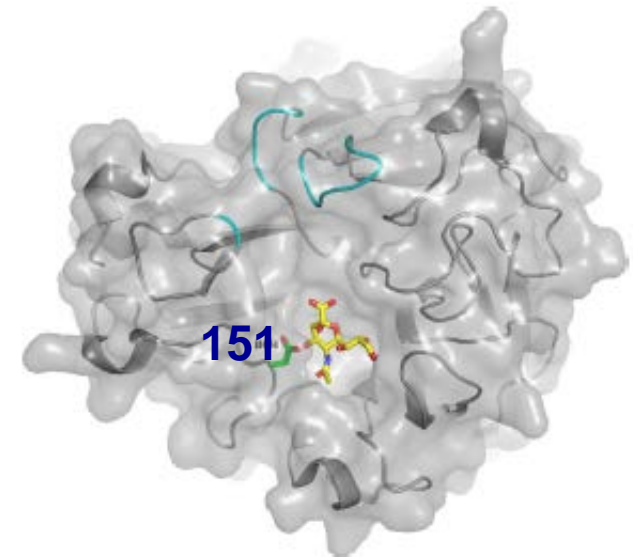
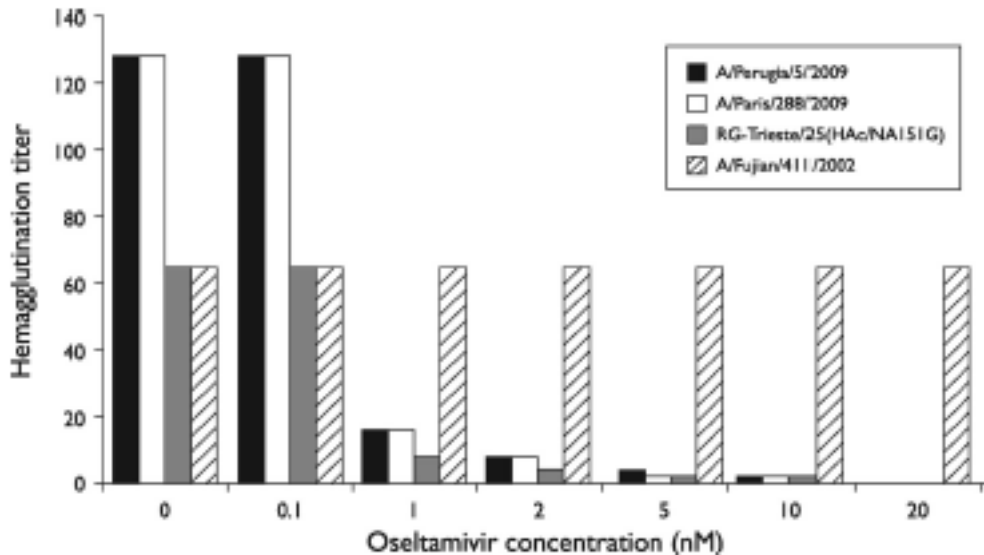
H3N2: Caractérisation antigénique

Difficultés

Changement de spécificité vis-à-vis du récepteur

Contribution de la neuraminidase à l'hémagglutination

| Virus ^b | Residue 151 in NA ^c | Hemagglutination titer of red blood cells ^a | | | | | | | |
|--------------------|--------------------------------|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | Chicken | | Turkey | | Guinea pig | | Human | |
| | | - oseltamivir | + oseltamivir | - oseltamivir | + oseltamivir | - oseltamivir | + oseltamivir | - oseltamivir | + oseltamivir |
| Virus isolates | | | | | | | | | |
| A/Fujian/411/2002 | D | <2 | <2 | 64 | 32 | 8 | 4 | 32 | 32 |
| A/Finland/486/2004 | D | <2 | <2 | 8 | 8 | 32 | 16 | 32 | 32 |
| A/HK/4443/2005 | G/D | 16 | <2 | 16 | <2 | 16 | 8 | 32 | 2 |
| A/Trieste/25c/2007 | G/D | 64 | <2 | 64 | <2 | 64 | 8 | 64 | <2 |
| A/Trieste/25c/2007 | D | 64 | 16 | 64 | 16 | 32 | 8 | 64 | 64 |
| A/Hessen/6c/2007 | G/D | 16 | <2 | 16 | <2 | 64 | 32 | 32 | 8 |
| A/Hessen/6c/2007 | D | 32 | 16 | 64 | 16 | 16 | 8 | 32 | 32 |
| A/Parma/1c/2007 | D/G | 4 | <2 | 32 | 8 | 16 | 8 | 32 | 8 |
| A/Parma/1c/2007 | D | 8 | 8 | 16 | 16 | 16 | 4 | 16 | 16 |
| A/Paris/1751/2009 | N/D | 64 | <2 | 128 | <2 | 128 | 8 | 128 | <2 |



Variations D151G,N,A

H3N2: Caractérisation antigénique (suite)

| | SANS oseltamivir | | |
|--------------------------|------------------|-------------|------------|
| SERA | BRI/10/07 | PERTH/16/09 | VIC/208/09 |
| REFERENCE VIRUSES | | | |
| A/Brisbane/10/07 | 640 | <40 | <40 |
| A/Perth/16/09 | <40 | 320 | 40+ |
| A/Victoria/210/09 | 80 | 640 | 1280 |
| A/Victoria/208/09 | 160 | 320 | 1280 |
| TEST VIRUSES | | | |
| A/Paris/1744/2011 | 80 | 160 | 320 |
| A/Paris/2013/2011 | 80 | 320 | 320 |
| A/Lorraine/2056/2011 | 40 | 80 | 80 |
| A/Paris/2097/2011 | 40 | 40 | 40 |
| A/Paris/2116/2011 | 40 | 80 | 40 |
| A/Paris/2133/2011 | 40 | 80 | 40 |
| A/Pays Loire/2149/2011 | 40 | 40+ | 40 |
| A/Paris/2154/2011 | 40+ | 80 | 160 |
| A/Paris/7/2012 | 40 | 80 | 160 |
| A/Paris/27/2012 | 40 | 80 | <40 |

| | AVEC oseltamivir | | |
|----------------------------|------------------|-------------|------------|
| SERA | BRI/10/07 | PERTH/16/09 | VIC/208/09 |
| REFERENCE VIRUSES | | | |
| A/Brisbane/10/07 | 1280 | 40 | 80 |
| A/Perth/16/09 | <40 | 160 | 80 |
| A/Victoria/210/09 | 160 | 640 | 1280 |
| A/Victoria/208/09 | 320 | 640 | 1280 |
| TEST VIRUSES | | | |
| A/Paris/1744/2011 | 40 | 80 | 160 |
| A/Paris/2013/2011 | 40 | 160 | 160 |
| A/Lorraine/2056/2011 | 40 | 80 | 160 |
| A/Paris/2097/2011 | <40 | 40 | 80 |
| absence d'hemagglutination | | | |
| A/Paris/2154/2011 | 80 | 320 | 320 |
| A/Paris/7/2012 | 40 | 80 | 160 |
| A/Paris/27/2012 | <40 | 40 | 80 |

Diminution de la réactivité antigénique pour les virus les plus récents – émergence d'un nouveau variant ????

Virus de type B:

Saison 2010/2011

Lignage B-Victoria majoritaire

Saison 2011/2012

Lignage B-Yamagata majoritaire

| SERA | FLO/4/06 | BA/3333/07 |
|--------------------------|----------|------------|
| REFERENCE VIRUSES | | |
| B/Florida/4/06 | 1280 | 80+ |
| B/Bangladesh/3333/07 | 320 | 40 |
| B/Wisconsin/1/10 | 320 | 40 |
| TEST VIRUSES | | |
| B/Paris/1870/2011 | 80 | 10 |
| B/Paris/1900/2011 | 80 | 10 |

Grippe zoonotique

Virus d'origine porcine H3N2v

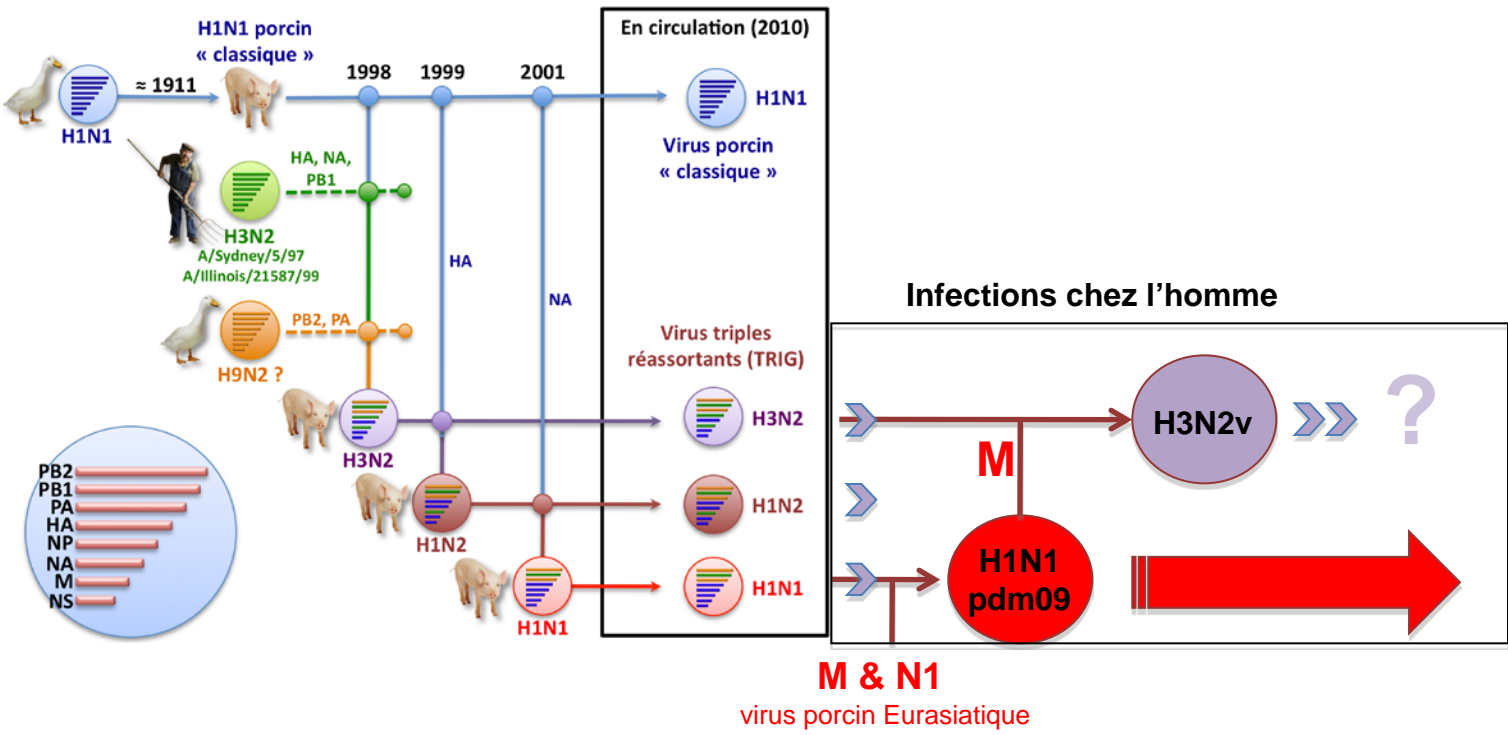
USA:

35 cas de grippe porcine depuis 2005

12 cas (11 chez enfants) depuis août 2011 états du NE Américain

Exposition aux porcs dans 6 cas

Evidence de transmission interhumaine limitée dans 2 cas (2011 MMWR 60)



Virus d'origine porcine H3N2v

HA proche des virus H3N2 humains des années 1995

Différences antigéniques sites A et B

Résistance aux adamantanes; sensibilité aux INA

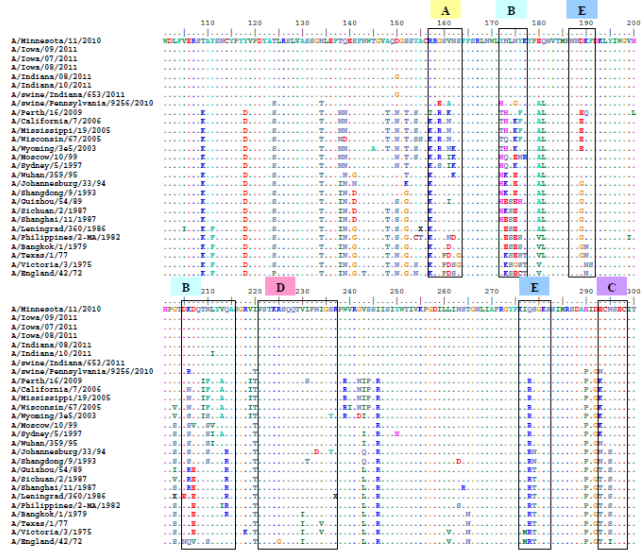
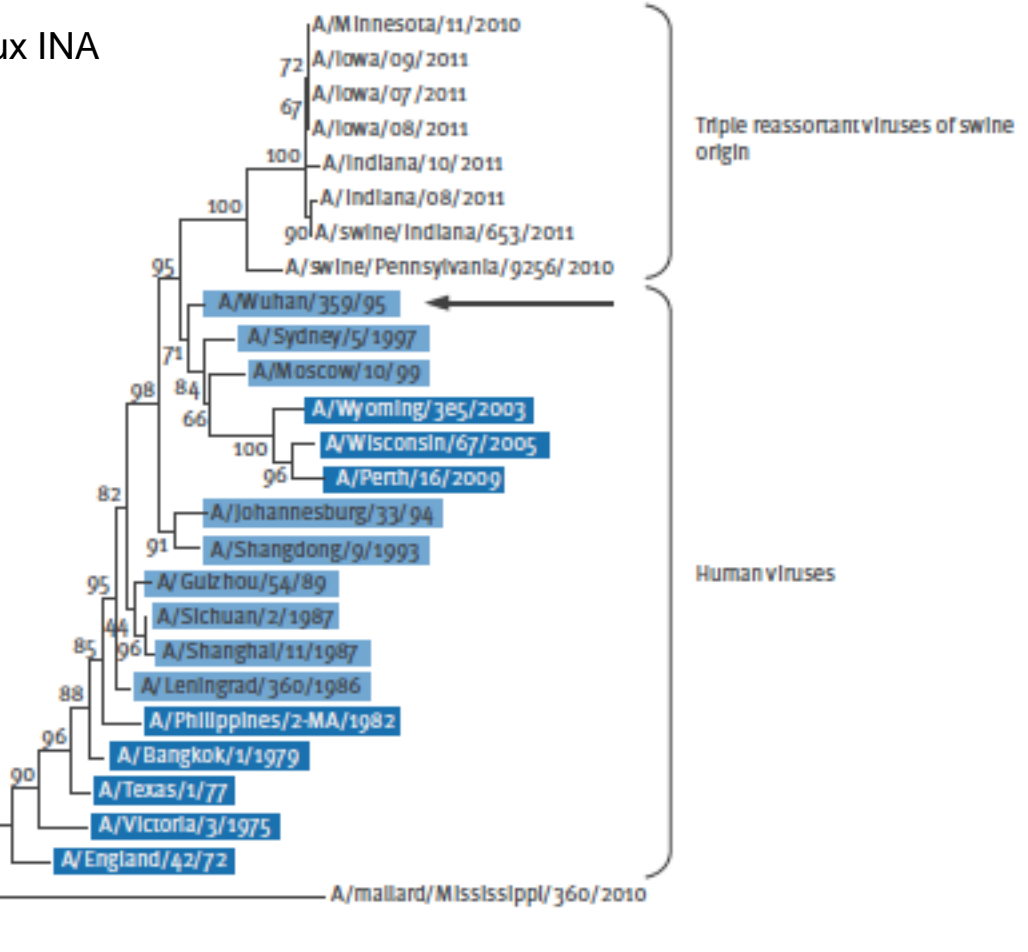


Fig.2. Sequence alignment of the HA gene of H3N2 viruses (vaccinal strains and SOv viruses) with antigenic sites (A, B, C, D, E).

Lina et al. 2011 Eurosurveillance



Source séquences: GISAID database – WHOCC, CDC Influenza division

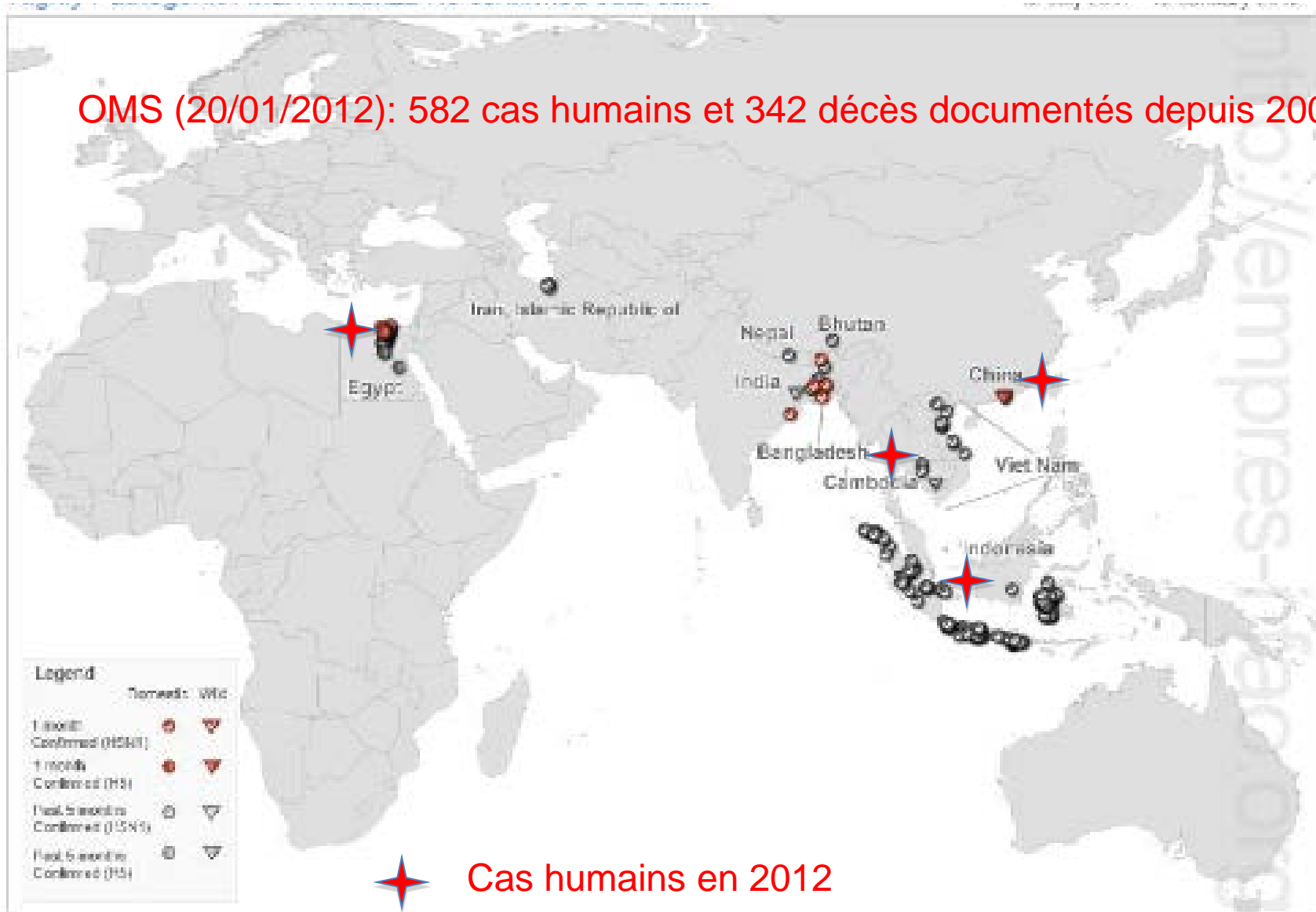
Implications :

- diagnostic
- protection croisée; immunité préexistante?

Virus aviaire H5N1

12 juillet 2011 – 11 janvier 2012

OMS (20/01/2012): 582 cas humains et 342 décès documentés depuis 2003



Source: <http://empres-i.fao.org/empres-i/home>

Virus H5N1: évolution génétique et antigénique

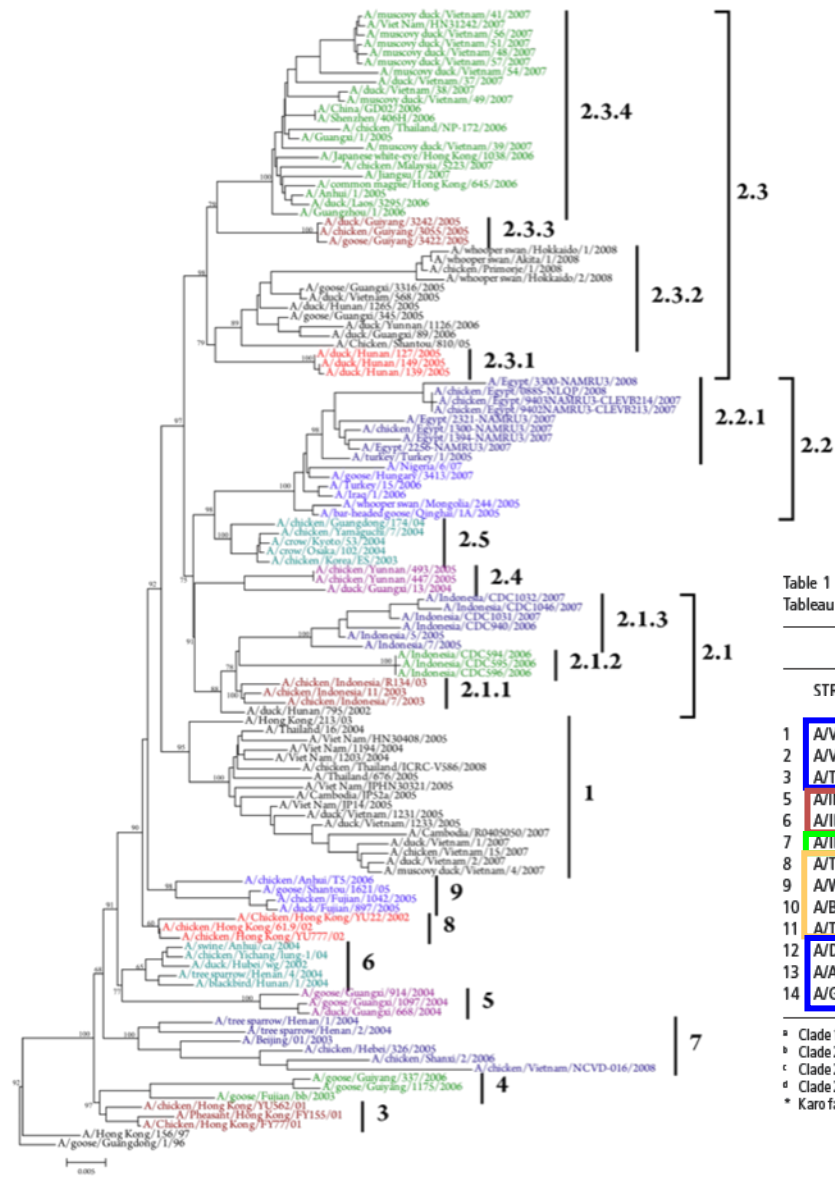


Table 1 Haemagglutination inhibition reactions of influenza H5N1 viruses
Tableau 1 Réactions de l'inhibition de l'hémagglutination des virus grippaux H5N1

| | REFERENCE FERRET ANTISERA/IMMUNSERUM DE FURET DE REFERENCE | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--|--------|--------|------|-------|--------|---------|------|---------|------|-----|---------|---------|------|-----|
| | STRAIN DESIGNATION/NOM DE LA SOURCE ^c | VN1194 | VN1203 | TH16 | IND5R | IND357 | IND625* | TK15 | WSN224R | DMIS | AR | TY/TK1R | DK/HU15 | ANH1 | G11 |
| 1 | A/VIETNAM/1194/2004 NIBRG-14 ^a | 640 | 160 | nd | 20 | nd | nd | 20 | <20 | nd | nd | nd | nd | nd | nd |
| 2 | A/VIETNAM/1203/2004 CDCRG-1 ^a | 320 | 160 | 160 | 10 | <10 | 80 | <10 | <10 | 40 | <20 | 160 | 10 | 20 | |
| 3 | A/THAILAND/16/2004 ^a | nd | 160 | 160 | 10 | <10 | 40 | <10 | <10 | 40 | nd | 80 | <10 | 10 | |
| 5 | A/INDONESIA/S/2005 CDC RG-2 ^b | 80 | <10 | <10 | 320 | 320 | 160 | 40 | 20 | 80 | 40 | 40 | 40 | 20 | |
| 6 | A/INDONESIA/CDC357/2006 ^b | nd | 40 | 20 | 320 | 640 | 80 | 40 | 40 | 80 | nd | 20 | 20 | 10 | |
| 7 | A/INDONESIA/CDC625/2006 ^{b,c} | nd | 40 | 10 | 80 | 40 | 1280 | 40 | 40 | 160 | nd | 40 | 40 | 20 | |
| 8 | A/TURKEY/15/2005 ^c | 80 | 20 | <10 | 40 | 40 | 1280 | 640 | 40 | 1280 | 320 | 20 | 40 | 40 | |
| 9 | A/W. SWAN/MG/244/2005 SJRG-163243 ^c | 80 | 20 | 10 | 40 | 80 | 640 | 320 | 320 | 640 | 320 | 20 | 10 | 10 | |
| 10 | A/B-H GOOSE/QINGHAM1A/2005 SJRG-163222 ^c | 80 | 10 | <10 | 40 | 80 | 320 | 80 | 1280 | 320 | 160 | 40 | 20 | 20 | |
| 11 | A/TURKEY/TURKEY1/2/005 NIBRG-23 ^c | 80 | <40 | nd | 80 | nd | nd | 320 | 160 | 320 | nd | nd | nd | nd | |
| 12 | A/DUCK/HUNANWG/15/2004 ^d | nd | 80 | 80 | 20 | 20 | <10 | <10 | 20 | nd | 160 | 160 | nd | nd | |
| 13 | A/ANHUI/1/2005 ^d | nd | 40 | 20 | <10 | <10 | 20 | 10 | 10 | 40 | nd | 160 | 640 | 160 | |
| 14 | A/GUANGXI/1/2005 ^d | nd | 10 | 20 | 20 | 10 | <10 | <10 | 40 | nd | nd | 320 | 160 | 160 | |

^a Clade 1/Clade 1
^b Clade 2, Subclade 1/Clade 2, sous-clade 1
^c Clade 2, Subclade 2/Clade 2, sous-clade 2
^d Clade 2, Subclade 3/Clade 2, sous-clade 3
^{*} Karo family cluster – father of 10-year-old male/ Groupe de la famille Karo – père d'un garçon de 10 ans.

Conclusion

Les virus grippaux sont imprévisibles

Vigilance et adaptation des outils virologiques de la surveillance sont nécessaires

Remerciements

**Unité de Génétique Moléculaire
des Virus ARN, Institut Pasteur**

CNR virus influenzae

Vincent Enouf
Dominique Rousset

David Briand
Mathilde Benassaya
Frédérique Cuvelier
Laurane Pallandre
Sébastien Le Gal
Vanessa Roca
Jessy Vandekerkhove
Marie Lazzarini

Anne-Marie Fillodeau
Sylvie Laganier

PF8
Valérie Caro

**CNR virus
influenzae, HCL**

B Lina
M Valette
M Bouscambert

Réseau des GROG

JM Cohen
A Mosnier
Généralistes & Pédiatres

**Réseau Laboratoires
RENAL**

InVS
I Bonmarin
D Levy-Bruhl
E. Belchior

EISN – CNRL

WHOCC

