

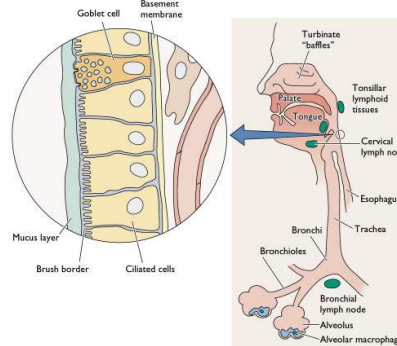
Virus Emergents

GEIG – 26ème Rencontres sur la Grippe et sa Prévention
3 avril 2014, Paris

Pr Sylvie van der WERF

Unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN
UMR3569 CNRS, Université Paris Diderot Sorbonne Paris Cité
CNR des Virus influenzae (Centre coordonnateur)
Laboratoire de Référence de l'OMS pour les virus H5 et SARS
INSTITUT PASTEUR, Paris, France

Les multiples facettes de la grippe chez l'homme

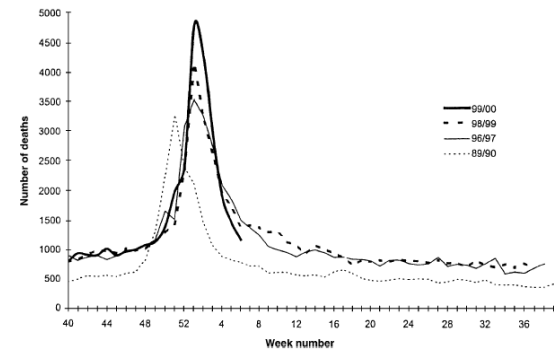
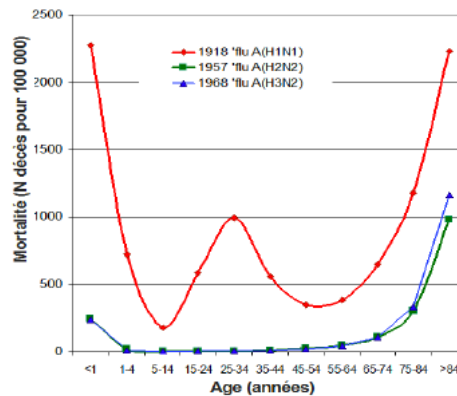
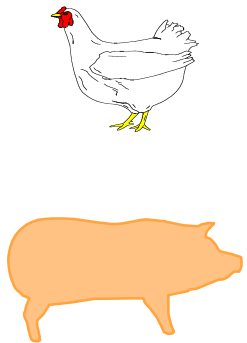


La grippe : une infection virale à transmission aérienne

Zoonotique
virus de type A

Pandémique
Virus de type A

Epidémique
Virus type A et B

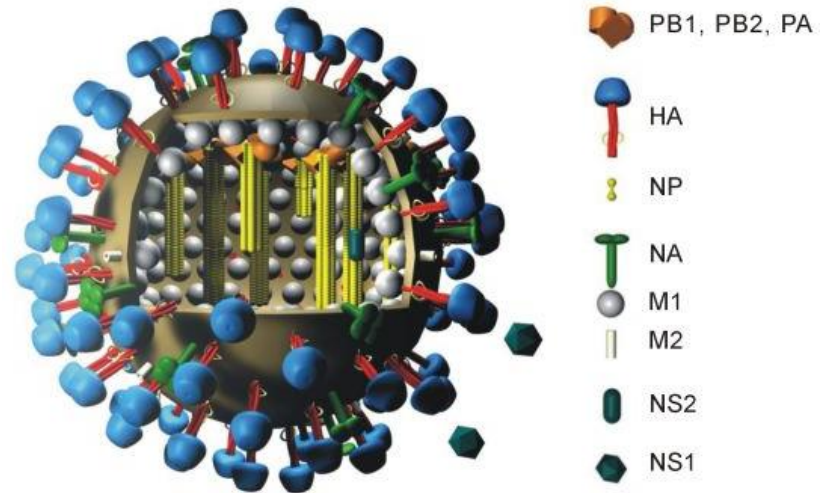


Mortalité pour 100 000 par classe d'âge aux USA attribuée aux 3 pandémies du XXème siècle (Luk et al. CID 2001)
0,5-50 M morts

Mortalité par grippe en Grande Bretagne (Oxford et al. 2003)
0,25-0,5 M morts/an

Emergence des virus influenza

- Diversité des virus influenza A
- Multiples réservoirs animaux
- Transmission entérique (oiseaux) et respiratoire (mammifères)
- Variabilité génétique des virus influenza
 - Mutations
 - Réassortiment
- Emergence et risque pandémique prend en compte :
 - Survenue de cas de transmission d'homme à homme
 - Sévérité de l'infection
- Emergence "réussie" ou pandémie
 - Transmission interhumaine établie



Virus grippaux pandémiques

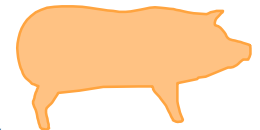


**Grippe
pandémique**

H2N2 Grippe Asiatique

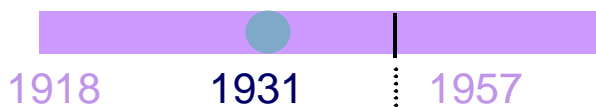


H3N2 Grippe de Hong Kong



H3N2v

H1N1 Grippe Espagnole



1968

H1N2



H1N1pdm

2009



1918

1931

1957

1977

H1N1 Grippe Russe



1997

H5N1 Grippe du poulet

1999

2009



H9N2

2003

H7N7

2013

H7N9

H10N8

H6N1

2003.....



H5N1

**Grippe
zoonotique**



Grippe zoonotique

Virus influenza
aviaires

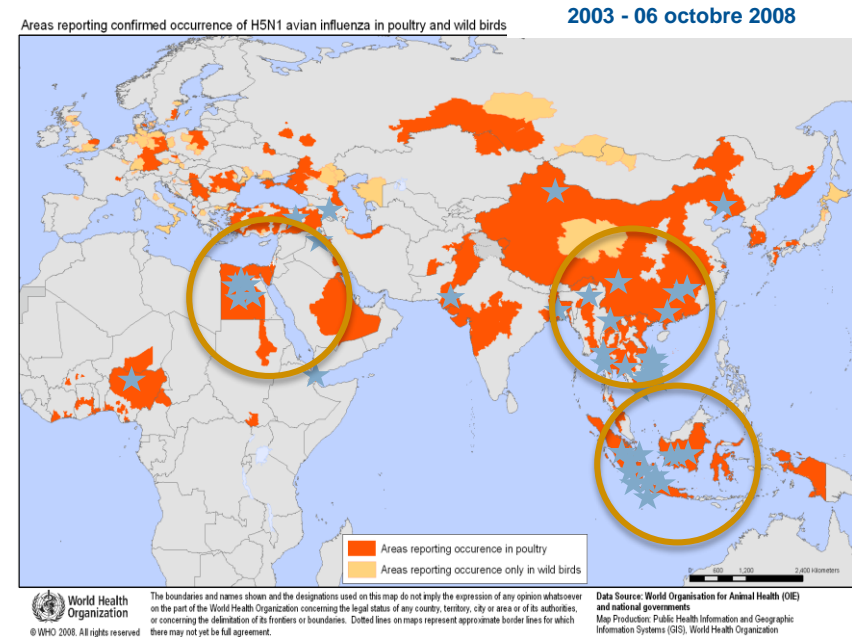
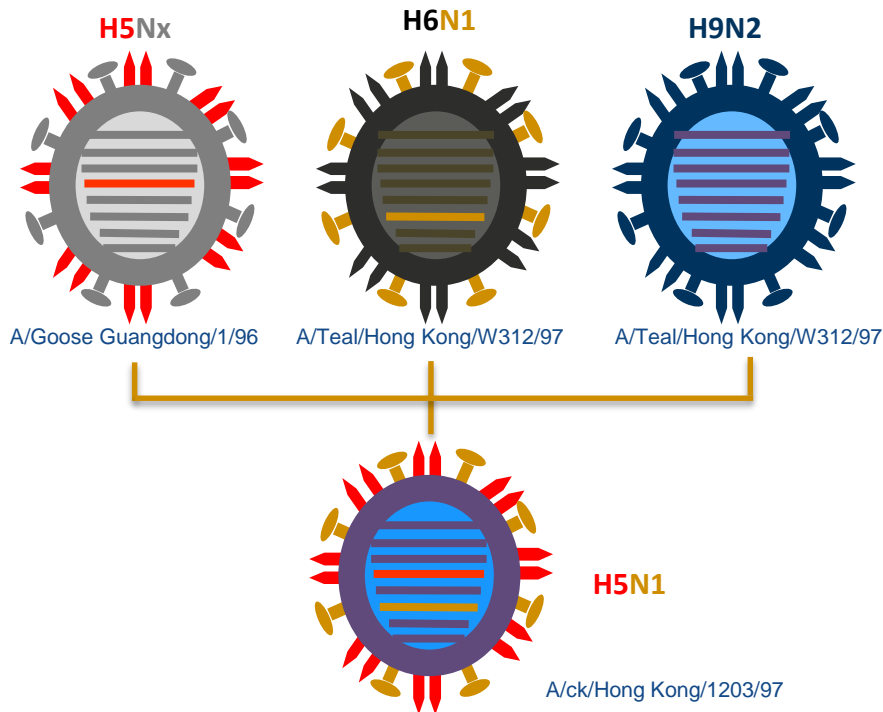
Influenza aviaires à potentiel zoonotique

● Infections zoonotiques récurrentes par virus influenza aviaires

- **H5N1** : 1997 Hong-Kong (18 cas - **6 décès**); 2003 Asie SE et diffusion Europe et Afrique (659 cas - **389 décès**)
- **H7N7** : 1996 GB (1 cas); 2003 Pays –Bas (89 cas - **1 décès**); 2013 Italie (3 cas)
- H7N3 : 2004 British Columbia (2 cas); 2006 GB (1 cas); 2012 Mexico (2 cas)
- H7N2 : 2007 GB (4 cas)
- **H7N9** : 2013 Chine (402 cas - **122 décès**)
- H9N2 : Chine, Hong Kong, Bangladesh
- H10N7 : Egypte (2 cas)
- **H10N8** : 2013 Chine (1 cas - **1 décès**)
- H6N1 : 2013 Taiwan (1 cas)



H5N1 : toujours d'actualité



Infections zoonotiques récurrentes par virus influenza aviaries

- Circulation endémique en Asie du SE, Indonésie, Egypte
- Hautement pathogène pour les volailles
- Evolution avec diversification génétique et antigénique (28 candidats vaccins dont 3 nouveaux proposés)
- Survenue régulière de cas humains - récents au Cambodge, Vietnam (total 659 cas / 389 décès (59 %) (WHO – 11/03/2014)
- Sévérité de l'infection chez l'homme (âge médian 18 ans)
- Source : les volailles (quelques transmissions interhumaines)
- Identification de mutations d'adaptation à l'hôte mammifère
- Potentiel d'acquisition de capacité de transmission par voie respiratoire (c/o furet)



H7N9 - Chine

31 mars 2013, détection des premiers cas humains en Chine, Shanghai (2 cas) / Anhui (1 Cas)

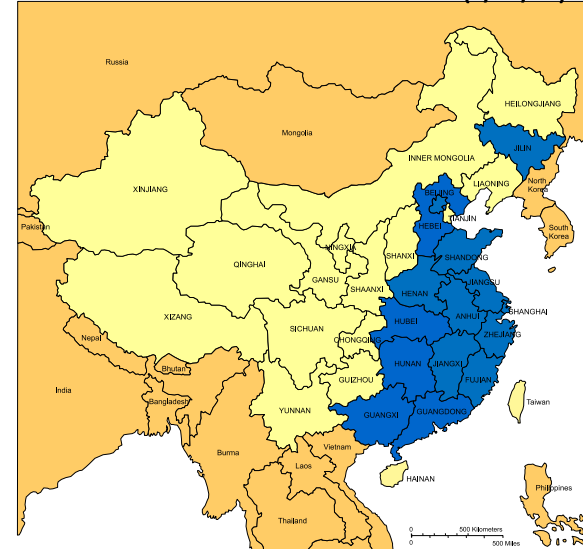
Source : volailles (marchés)

Population urbaine plus touchée que rurale

Faiblement pathogène pour les oiseaux

vague 1 (n=133) février à mai 2013 // 2 cas été 2013
//vague 2 (n=267) depuis octobre 2013

Location of H7N9 Influenza in China (3/28/14)*



*402 total cases/122deaths

Province/City	Number of Cases
Anhui	11
Beijing	5
Fujian	21
Guangdong	102
Guangxi	3
Hebei	1
Henan	4
Hunan	19
Jiangsu	46
Jiangxi	6
Jilin	1
Shandong	2
Shanghai	42
Zhejiang	139



H7N9 - Chine

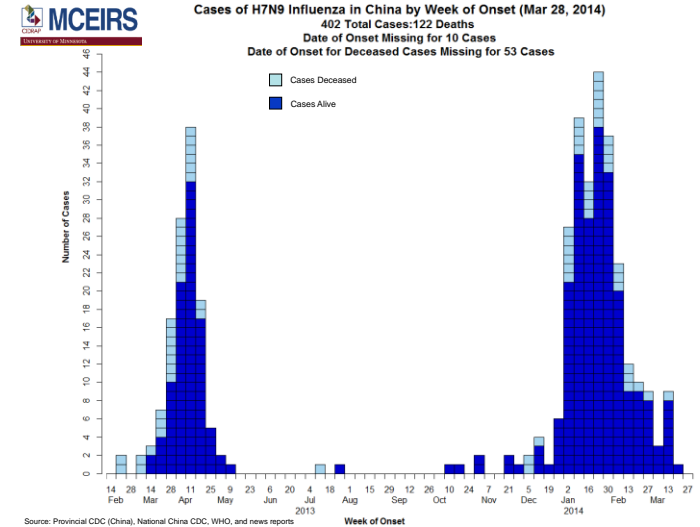
- 31 mars 2013, détection des premiers cas humains en Chine, Shanghai (2 cas) / Anhui (1 Cas)

- Source : volailles (marchés)

- Population urbaine plus touchée que rurale

- Faiblement pathogène pour les oiseaux

- vague 1 (n=133) février à mai 2013 // 2 cas été 2013
//vague 2 (n=267) depuis octobre 2013



H7N9 - Chine

- 31 mars 2013, détection des premiers cas humains en Chine, Shanghai (2 cas) / Anhui (1 Cas)
- Source : volailles (marchés)
- Population urbaine plus touchée que rurale
- Faiblement pathogène pour les oiseaux
- vague 1 (n=133) février à mai 2013 // 2 cas été 2013 // vague 2 (n=267) depuis octobre 2013

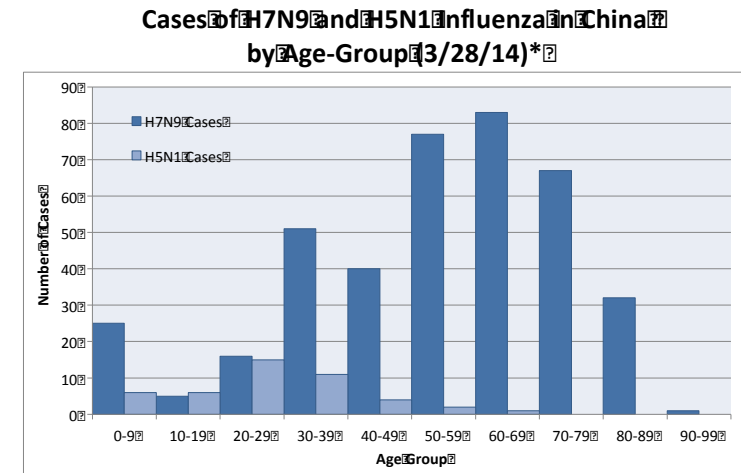
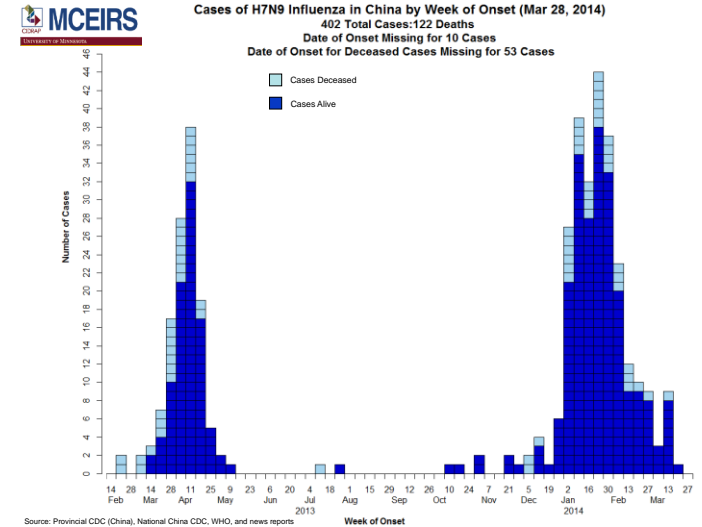
Patient 1



- Pathogénicité élevée pour l'homme (qq cas asymptomatiques)
- Létalité 33 %
- Sujets âgés les plus touchés
- Hommes les plus touchés
- Transmission interhumaine avérée mais inefficace
- R_0 estimé $\approx 0,2$

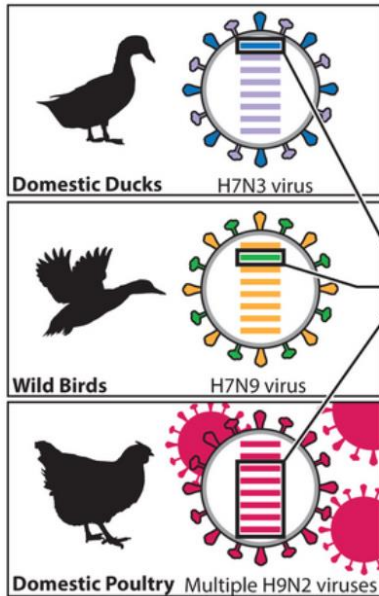
(Kucharski et al. PLoS Current 2014)

Gao et al. NEJM

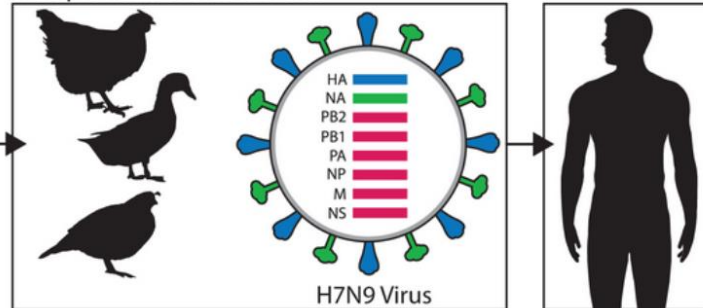


*Total Cases: 202 Note: Ages of 6 cases are unknown

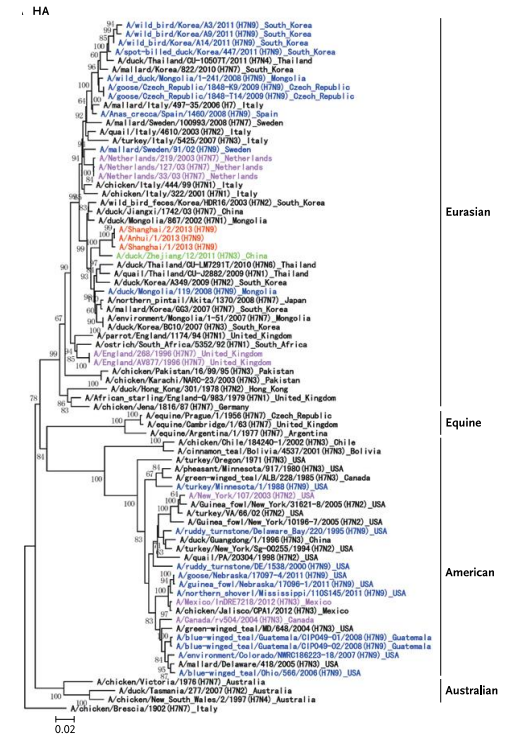
H7N9 : origine et caractéristiques



Multiple Reassortment Events



CDC



H7

- pas de type hautement pathogène
- Q226L de la HA1, capacité d'attachement aux acides sialiques α 2-6 (voies aériennes supérieures de l'homme)

N9

- Délétion dans la tige de la NA (associé à capacité de réplication accrue chez les mammifères)
- Clive les acides sialiques α 2-6 et α 2-3

PB2

- Mutations E627K ou D701N dans PB2 / adaptation à l'hôte mammifère

Emergence de nouveaux réassortants

Réassortiments avec H9N2 circulant localement

Meng et al. Eurosurv 2014

H10N8 - Chine

- Novembre 2013, deux cas humains / 1 décès
- Marché de volailles visité 4 jours avant le début des symptômes / détérioration rapide de la patiente
- Pas de transmission interhumaine / faiblement pathogène pour les élevages de volailles
- H10N7 et H3N8 existe dans la faune sauvage
- H10N8 échantillon d'eau /élevage de volailles
- Des infections humaines avec des virus de type H10 avec des signes cliniques légers
 - H10N7 en Egypte en 2004
 - H10N7 en Australie en 2010
- 6 segments internes de H9N2 (comme H5N1 et H7N9)
- H10
 - Pas de type hautement pathogène
 - A135T et S138A / adaptation à l'hôte mammifère
- PB2
 - Mutations E627K dans PB2 / apparu chez le patient



	Mutation*	AH/1 (H7N9)†	JX346 (H10N8)
Haemagglutinin gene			
Connecting peptide	--	ProGluLeuProlLysGlyArg*Gly	ProGluLeulleGlnArg*Gly
Favour mammalian adaptation	Ala135Thr Ser138Ala	Ala Ala	Thr Ala
Receptor binding site	Gly186Val Gln222Leu Gly228Ser	Val Leu Gly	Ser† Gln Gly
Neuraminidase gene			
69-73 deletion	--	Yes	No
Related to drug resistance (N2 numbering)	Ile117Val Arg118Lys Glu119Gly Gln136Lys Asp151Glu/Asn/Gly Arg152Lys Ile222Val/Arg/Lys Arg224Lys His224Tyr Glu276Asp Arg292Lys Asn294Ser Ile314Val Arg371Lys	Thr Arg Glu Gln Asp Arg Ile Arg His Glu Arg Asn Ser† Arg	Ile Arg Glu Gln Asp Arg Ile Arg His Glu Arg Asn Val Arg
PB2			
Increased pathogenicity in mice	Leu89Val His357Asn Glu627Lys	Val His Lys	Val His Glu/Lys
Enhanced transmission in guinea pigs	Asp701Asn	Asp	Asp
PB1			
Increased replication in mammalian cells	Leu473Val Leu598Pro	Val Leu	Val Leu
PB1-F2			
Increased pathogenicity in mice	87-90 aminoacids in length	90 aminoacids in length	34 aminoacids in length
Acid polymerase gene			
Increased replication in mice	Ala36Thr	Ala	Ala
M1			
Increased pathogenicity in mice	Asn30Asp Thr215Ala	Asp Ala	Asp Ala
M2			
Resistant to adamantanes	Ser31Asn	Asn	Asn
NS1			
Increased pathogenicity in mice	Pro42Ser	Ser	Ser
PDZ motif	--	Deleted	Deleted
Data for AH/1 taken from Gao and colleagues.* †Numbered from start codon (Met); previously identified in avian influenza A H5N1 virus and other influenza A viruses. ²⁰⁰⁷⁻¹¹ ‡A/Anhui/1/2013(H7N9), the representative and vaccine virus of H7N9 viruses isolated in China in 2013, as defined by WHO. †Function of mutation not established yet.			
Table 3: Mutations in AH/1 and JX346 viruses, by gene			
Intravenous albumin therapy	10 g (day 8)		
Table 1: Complications, treatment, and clinical outcome of the patient			

H6N1 - Taïwan

- Premier cas humain / 0 décès
- Source de l'infection non établie
- Bonne évolution clinique : disparition des infiltrats deux semaines après son admission
- Pas de transmission interhumaine
- H6N1 aviaire(A2837/13)
 - Circule dans les élevages de volailles de Taïwan depuis 1997
 - Pathogénicité faible chez la volaille
 - 2005 : substitution G228S de la HA (clade 228S) / endémique et prédominant à Taïwan
- H6N1 humain (TW02/13)
 - Porte la substitution G288S / affinité du virus pour les acides sialiques α 2-6

Wai et al. The Lancet 2013

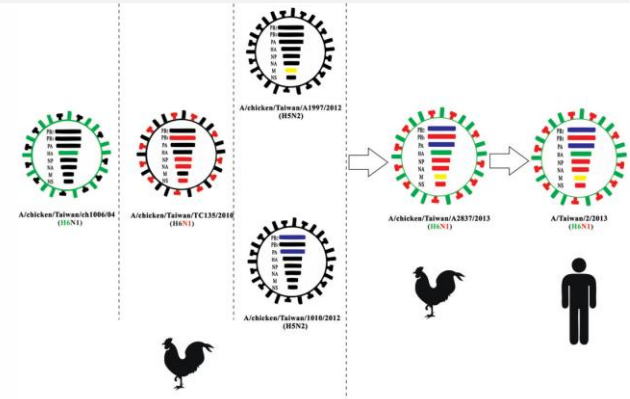
SCIENCE NOW DISPATCHES FROM FRONT LINES OF SCIENCE.
MEDICINE, HEALTH AND THE ENVIRONMENT

Taiwanese woman is the first human to be sickened by H6N1 bird flu

Comments 0 Email Share 181 Tweet 86 Like 95 +1 6



Chickens await slaughter at a poultry market in Taipei, Taiwan. A 20-year-old Taiwanese woman is the first human known to be sickened by the H6N1 influenza strain, which came from chickens. (Jerome Favre / Associated Press)



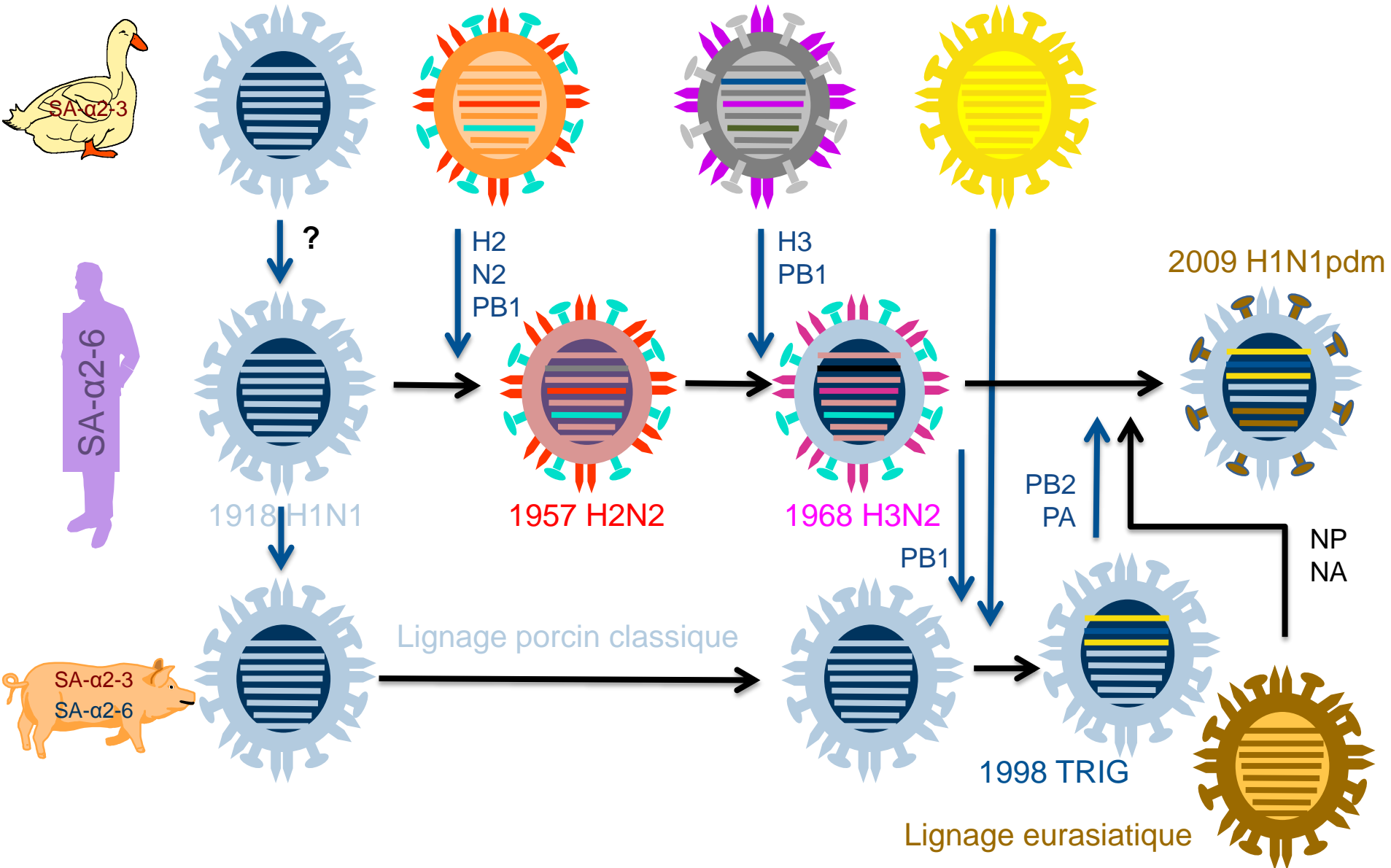
Yuan et al. CID 2013



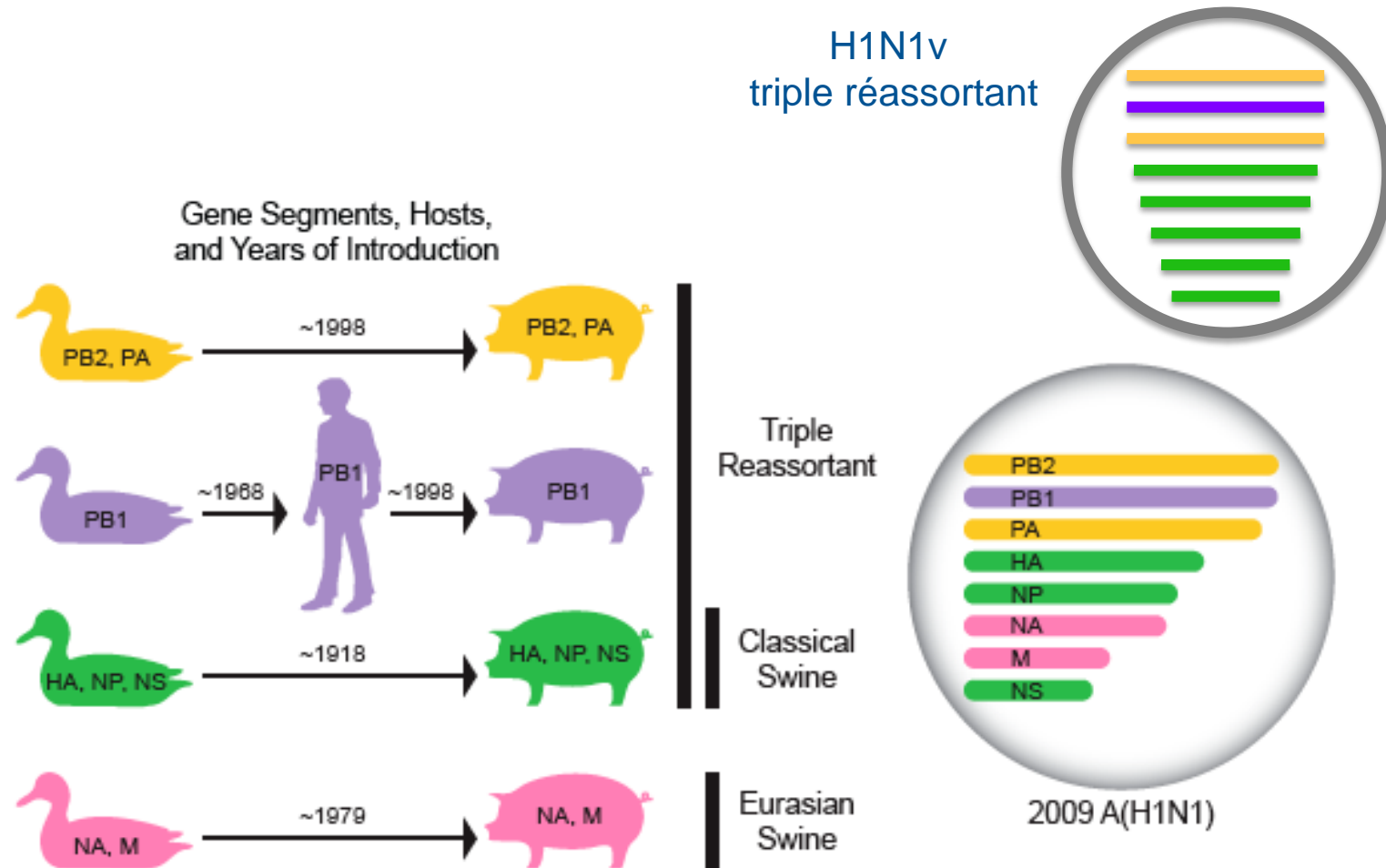
Grippe zoonotique

Virus influenza porcins

Virus porcins et virus pandémiques

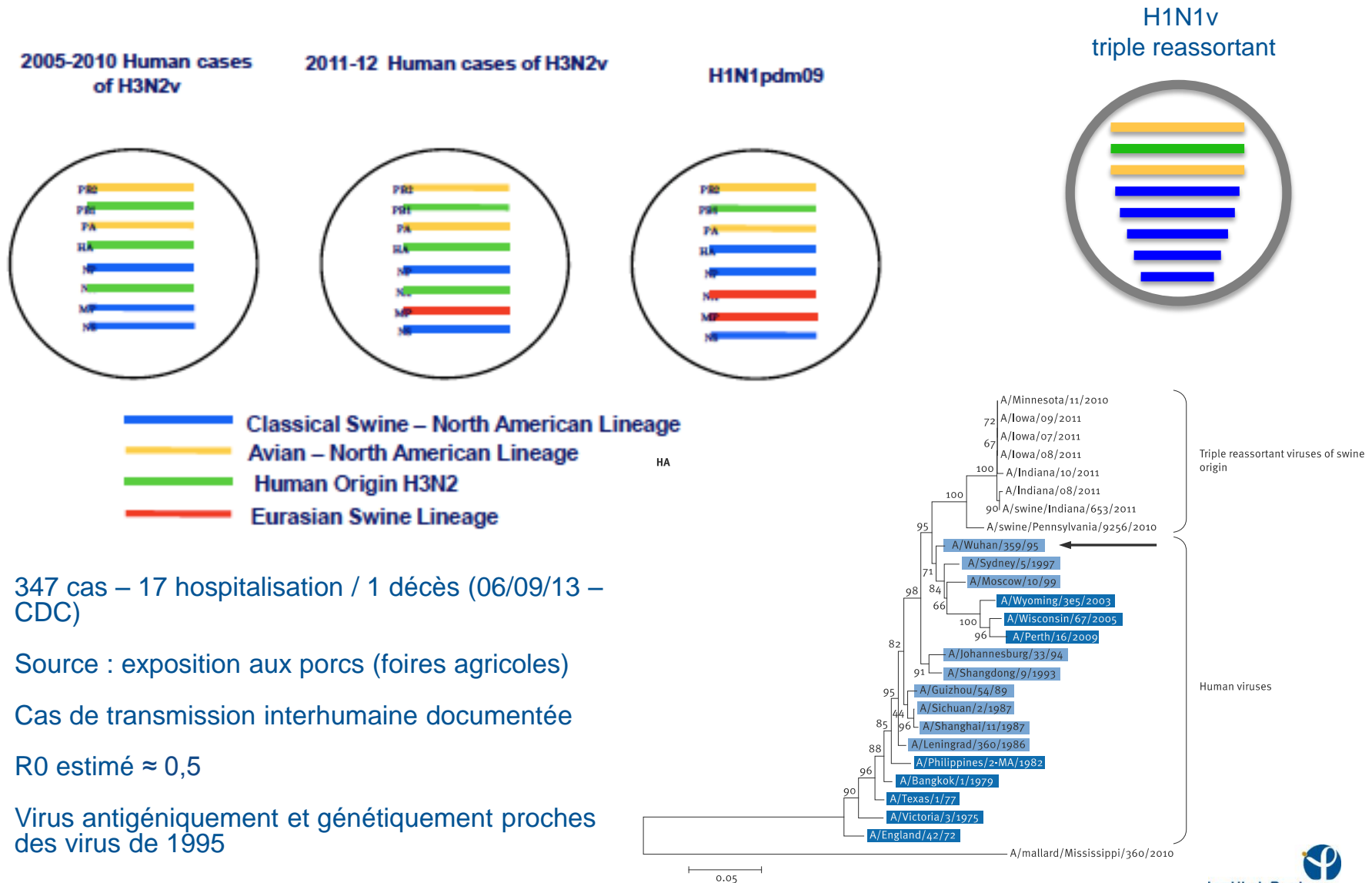


Origine porcine du virus pandémique H1N1pdm2009



Garten et al. Science 2009

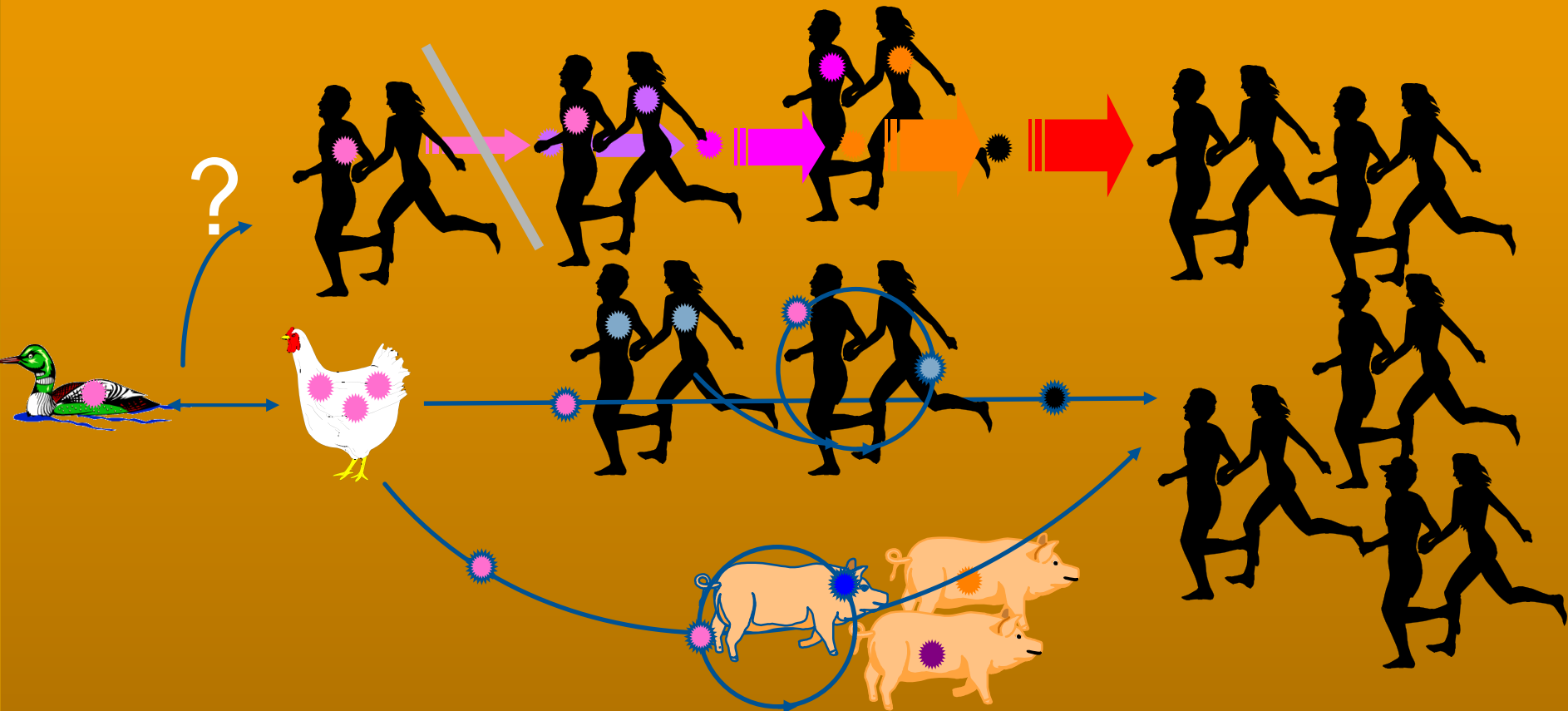
Origine des virus porcins H3N2v



- 347 cas – 17 hospitalisation / 1 décès (06/09/13 – CDC)
- Source : exposition aux porcs (foires agricoles)
- Cas de transmission interhumaine documentée
- R0 estimé $\approx 0,5$
- Virus antigéniquement et génétiquement proches des virus de 1995

Mécanismes d'émergence

Progressive adaptation in mammalian host (1918)



Adaptation through reassortment with a human virus (1957, 1968)



Infections respiratoires sévères d'origine zoonotique

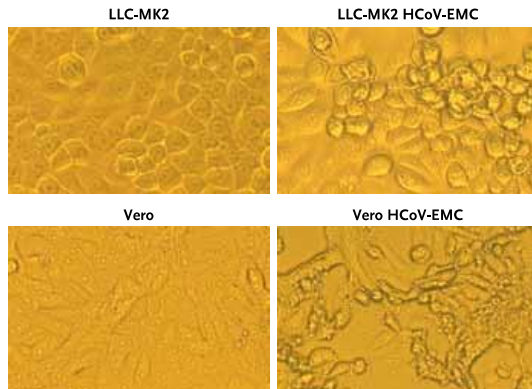
**Coronavirus du Syndrome respiratoire du
Moyen-Orient (MERS-CoV)**

Nouveau coronavirus HCoV-EMC (MERS-CoV)

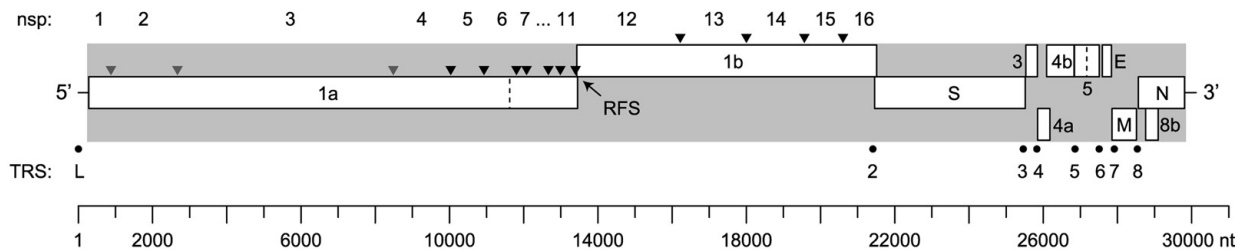
Alerte 22 septembre 2012

Homme 49 ans résidant au Qatar ayant voyagé en Arabie-Saoudite hospitalisé en GB
 Identification nCoV similaire à EMC-CoV isolé en juin 2012 chez un homme en Arabie Saoudite
 Pneumopathie aigue sévère dans les 2 cas

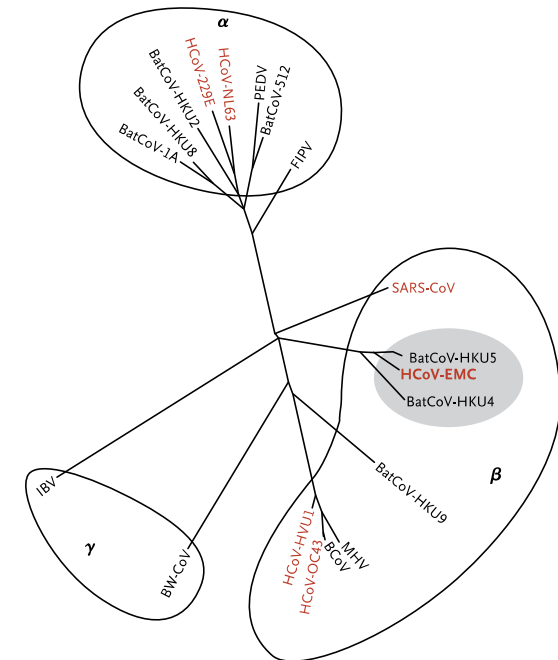
Effets cytopathiques



Organisation génomique



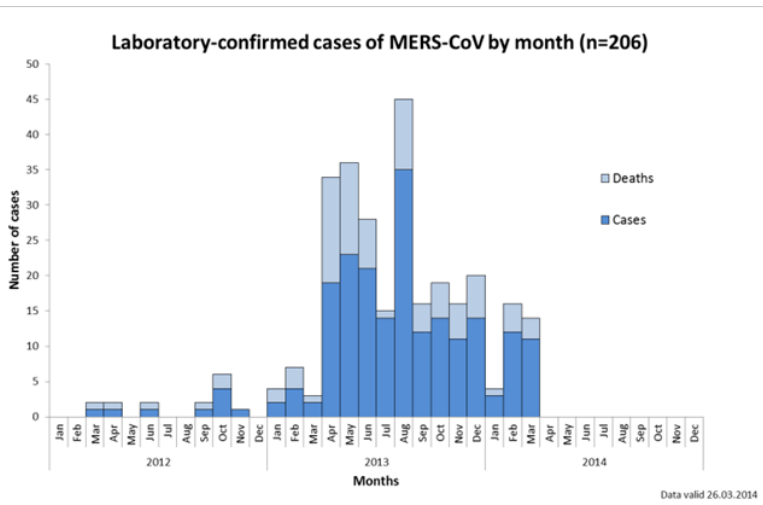
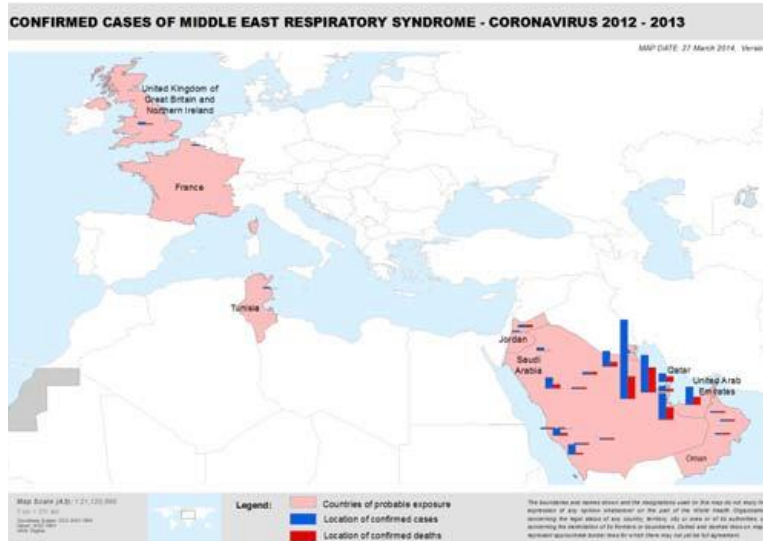
Phylogénie 408nt Orf1b



Zaki et al. 2012 NEJM

Van Boheemen et al. 2012 mBio

Situation épidémiologique



OMS 27 mars 2014

206 cas confirmés

86 décès (létalité 42%)

11 pays

- Arabie Saoudite
- Qatar
- UAE
- Jordanie
- Koweït
- Oman

- Tunisie (3/1)
- UK (4/3)
- Allemagne (2/1)
- Italie (1/0)
- France (2/1)

Transmission interhumaine limitée clusters

contexte hospitalier (Al-Hasa), ≈ 50% des cas
 contexte familial

Pas de transmission interhumaine soutenue

Seroprévalence Arabe Saoudite (0/268)
Gierer et al. EID 2013

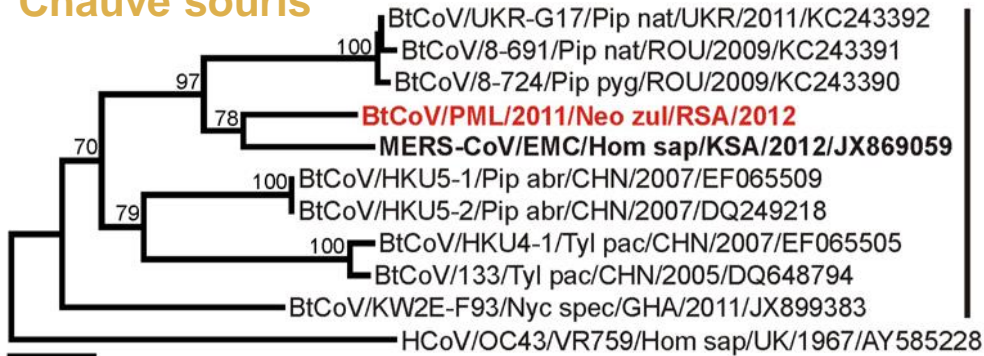
Estimation du R0

0,50–0,92 (*Breban et al. Lancet 2013*)

0,8-1,3 (*Cauchemez et al. Lancet ID 2013*)

Origine du virus et source de l'infection

Chauve souris



HKU4/HKU5-related
MERS-CoV
Clade 2c



0.05 *Ithete et al. EID 2013*

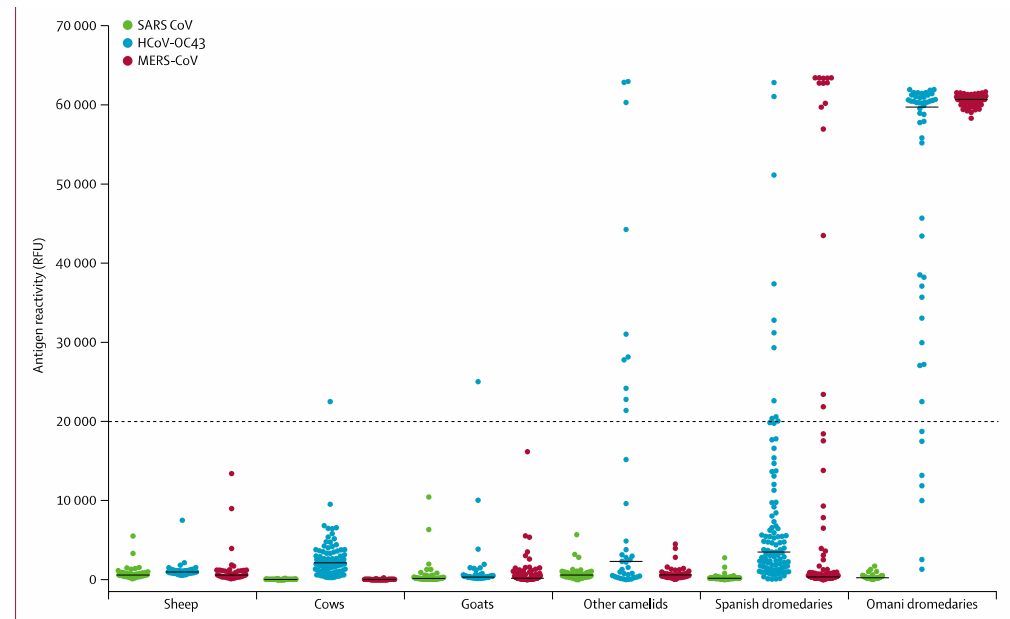
Dromadaires



sérologie positive dromadaires (14-100%)

Détection virale par RT-PCR (4-35%)

Plus fréquent chez les jeunes animaux

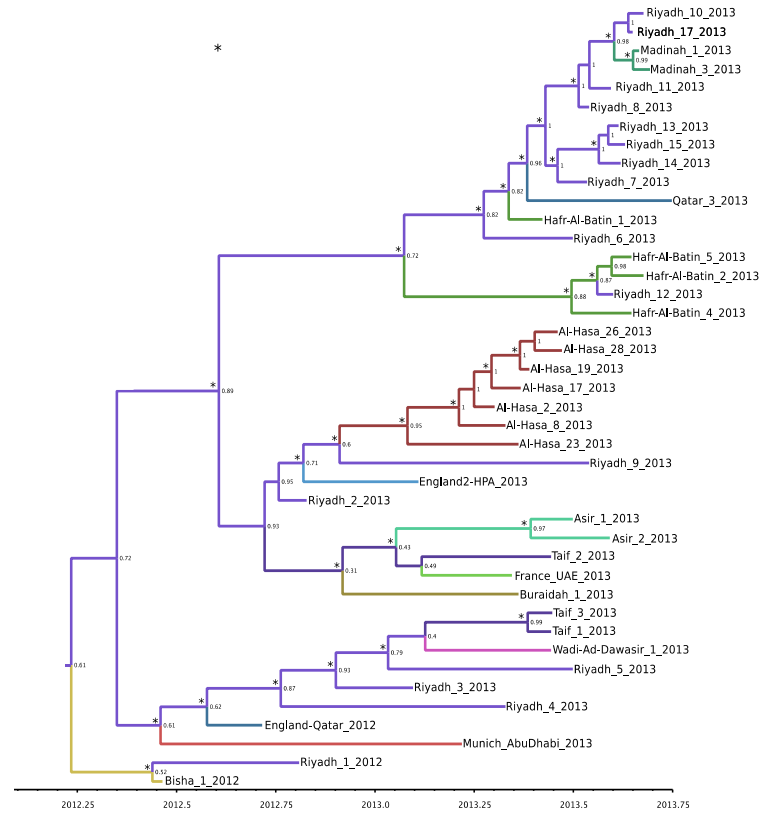
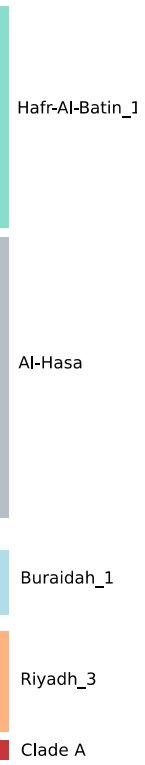
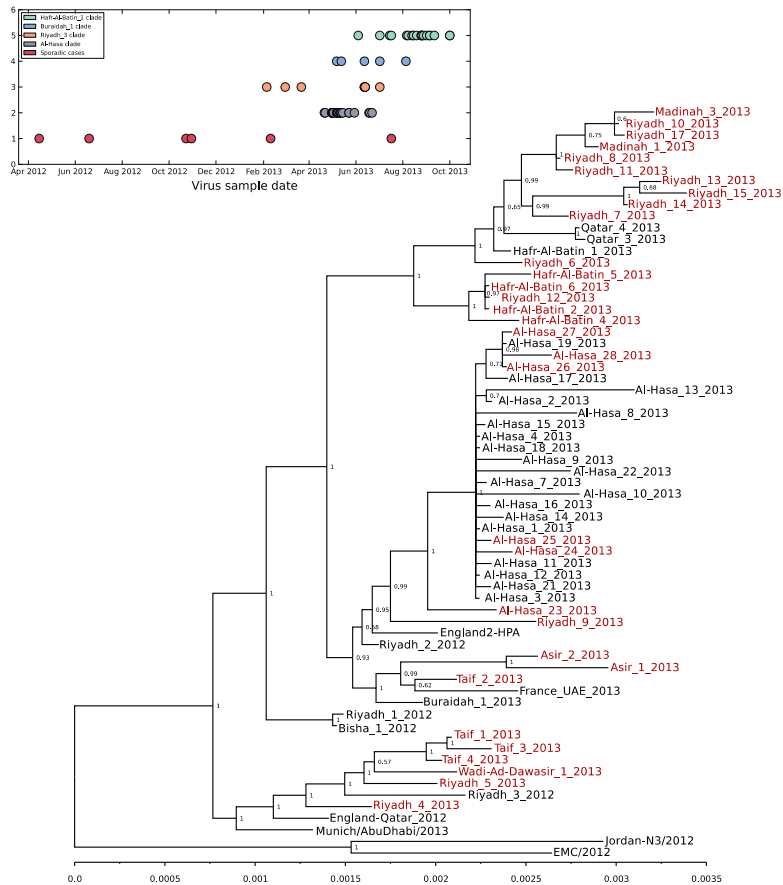


Alagaili et al. mBio 2014

Pereira et al. Eurosurveillance 2013

Reusken et al. Lancet 2013

Introduction et évolution chez l'homme



Taux d'évolution: $1,12 \cdot 10^{-3}$
 Pression de sélection sélective pour
 protéine S aa 509 - région fixation au récepteur

TMRCA estimé Mars 2012
 (Dec 2011-Juin 2012)

Caractéristiques cliniques des cas de MERS-CoV

Caractéristiques initiales

Fièvre

Toux 87-100%

Dyspnée 48-83%

Symptômes digestifs 35-60%

Infiltrats radiologiques 77-100%

Leucopénie (lymphopénie)

thrombopénie 22-50%

Evolution

Pneumonie 44%

SDRA (ventilation) 12%

Hospitalisation 71%

Réanimation 51,6%

ECMO 3,7%

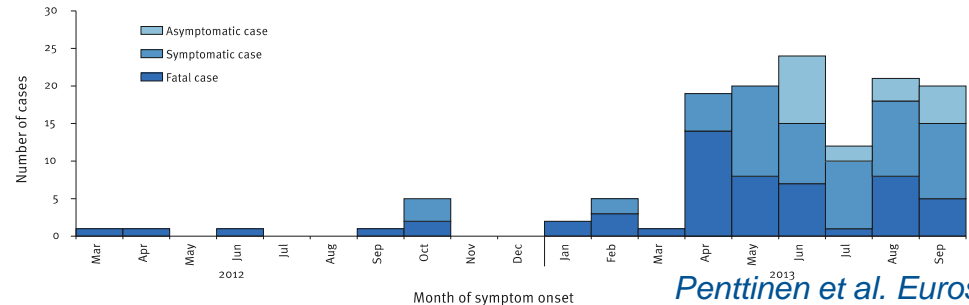
Défaillance rénale 37- 52%

Memish et al. NEJM 2013

Assiri et al. NEJM 2013

WHO MERS-CoV research group PLoS Currents 2013

Sévérité et Facteurs de risque



Penttinen et al. Eurosurv 2013

Facteurs de risque

Comorbidités 75,8%

Immunodépression 5%

Pathologie rénale 13,3%

Diabète 10%

Pathologie cardiaque 7,5%

Age >50 ans 49,7%

Médiane: 58 (Ire); 45: (IIre)

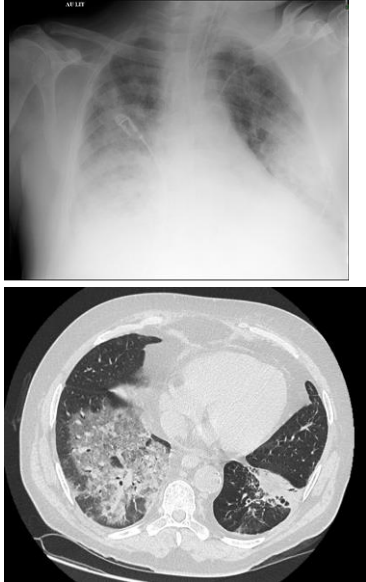
Sexe masculin: 80% (Ire); 58% (IIre)

Pas de **traitement** spécifique

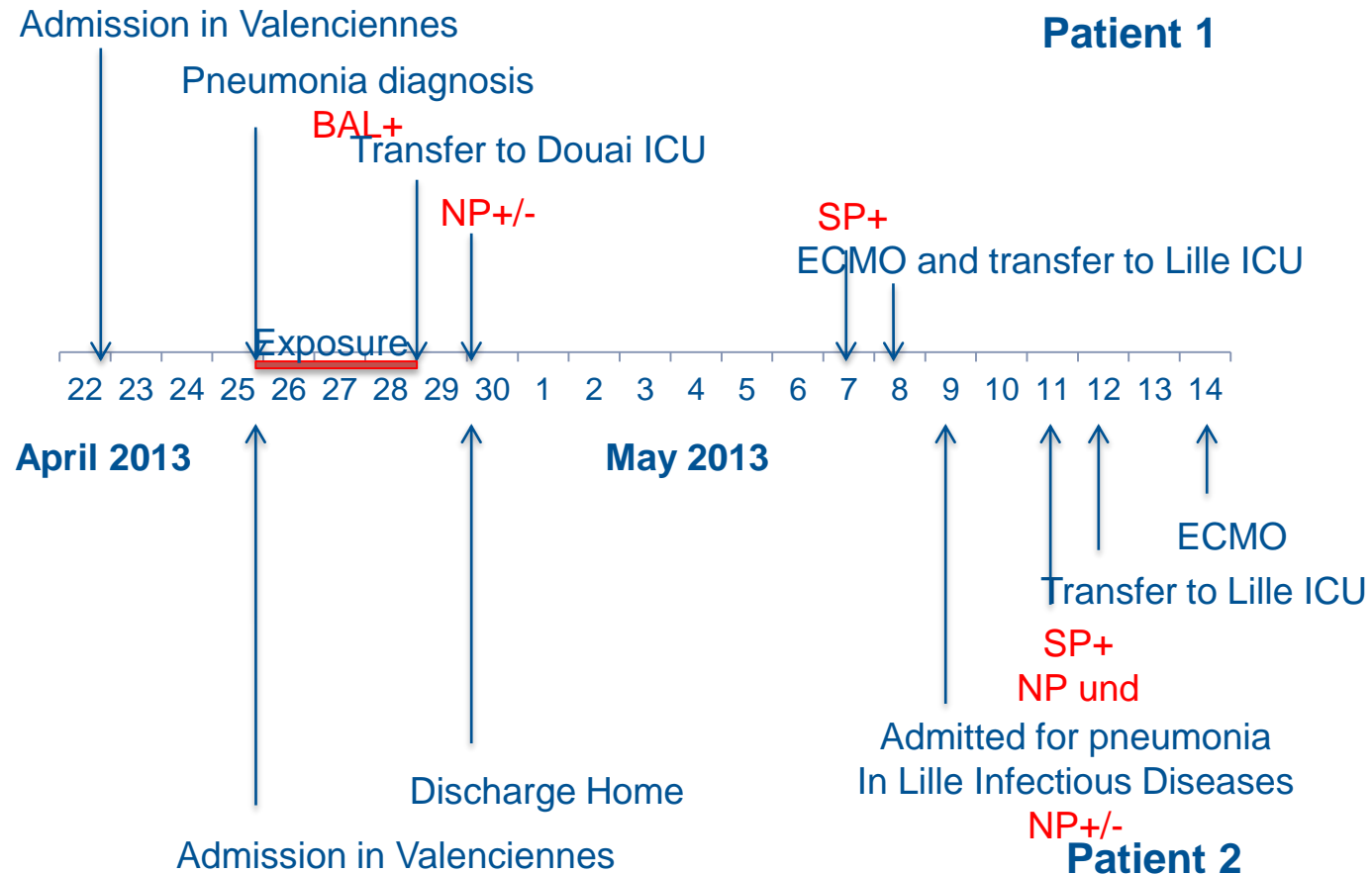
Sensibilité du virus à interféron,
ribavirine, cyclosporine A

Pas de **vaccin** disponible

Cas français



Guéry et al. 2013 *The Lancet*



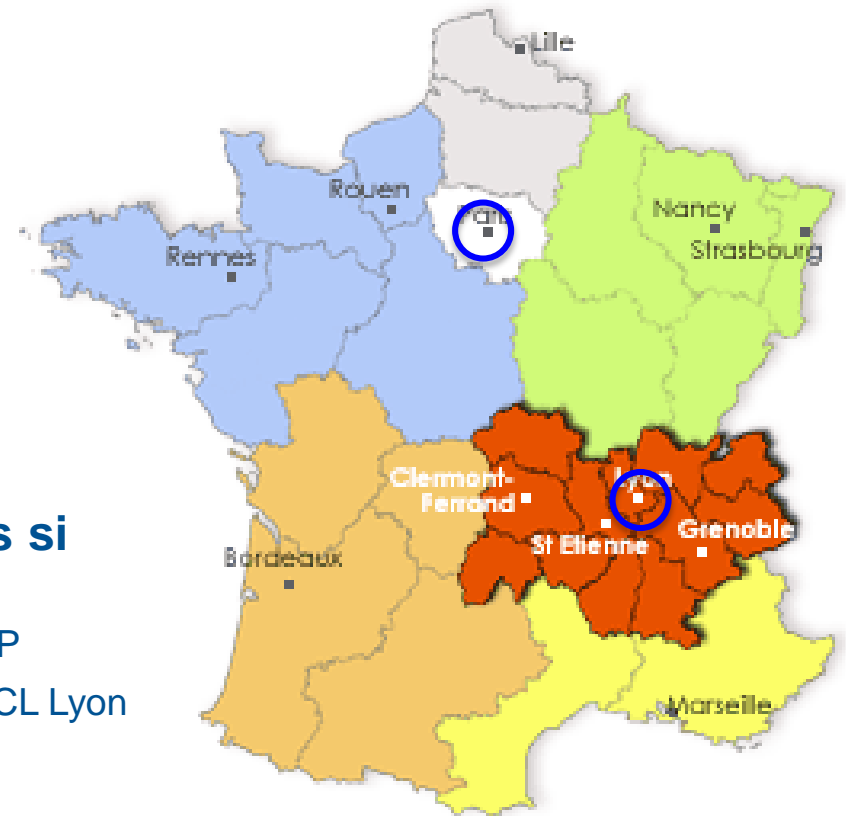
- Charge virale plus élevée dans le tractus respiratoire inférieur
- Excrétion prolongée dans les voies respiratoires (> 30 j)
- Virus dans le sang et les urines également rapporté dans les selles en cas de défaillance multiviscérale (marqueur de mauvais pronostic?)



Organisation de la surveillance en France

Organisation de la surveillance en France

- **Organisation commune pour des virus émergents : H5N1, H7N9, MERS-CoV,...**
- **Evaluation des cas par ARS/InVS**
 - Exposition
 - Symptomatologie
- **Selon la définition de cas, prélèvements si cas possible**
 - CNR des virus influenzae (centre coordonateur) / IP
 - CNR des virus influenzae (laboratoire associé) / HCL Lyon
 - CIBU (week-ends et jours fériés) / IP
- Pour le MERS-CoV: extension depuis août 2013 à 34 laboratoires hospitaliers dans différentes régions de France



Surveillance et risque d'émergence

- **Surveillance syndromique renforcée des SARI est cruciale**
- **Surveillance des virus circulant chez les animaux domestiques**
- **Identification de la source de l'infection (animal, environnement,....) et des modes d'exposition et de transmission**
- **Détermination de la prévalence des formes pauci ou asymptomatiques (sérologie) – protocoles standardisés (CONSISE/OMS)**
- **Compréhension de la pathogenèse**
 - Facteurs de risque
 - Cinétique d'excrétion virale chez les cas sévères et non sévères
- **Moyens de lutte (abattage; antiviraux; vaccin)**

Merci de votre attention