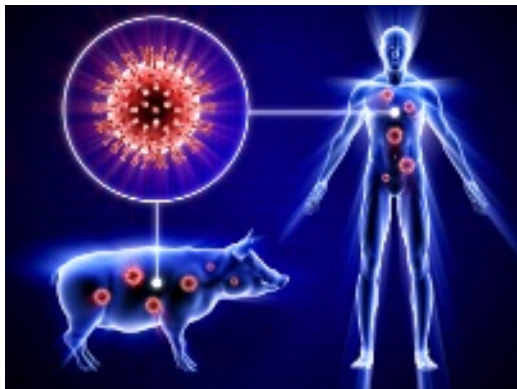




Risque de transmission de la grippe porcine à l'Homme

Transmissions de virus influenza A entre l'Homme et le porc, et risques associés



Gaëlle Simon

Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort

Unité Virologie Immunologie Porcines

Laboratoire National de Référence Influenza Porcin

La grippe chez le porc

- ✓ **Infection limitée au tractus respiratoire** (pas de virémie)
- ✓ **Excrétion virale** pendant 5-7 jours (sécrétions oro-nasales)
- ✓ **Transmission** par voie aéroportée (aérosols) ou par contact direct



Virus très contagieux

$$R_0=14,8$$

(Cador et al., 2016)

✓ **Syndrome grippal d'intensité normale**

Hyperthermie ($> 40^{\circ} \text{C}$)

Anorexie, léthargie, apathie

Discordance, dyspnée, polypnée

Toux, éternuements, jetage nasal, conjonctivite

+ Troubles de la gestation chez les truies

> **Morbidité pouvant toucher 100% des animaux d'un lot**

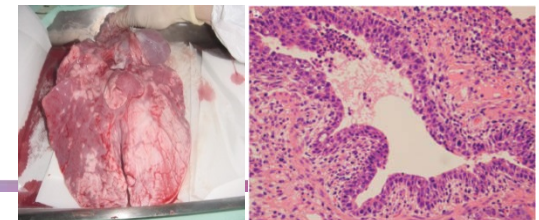


✓ **Grippe sévère** (\pm mortalité) dans 30% des cas (Hervé et al., 2019)

> Rôle dans le Complexe Respiratoire Porcin (CRP)

✓ **Infections sub-cliniques**

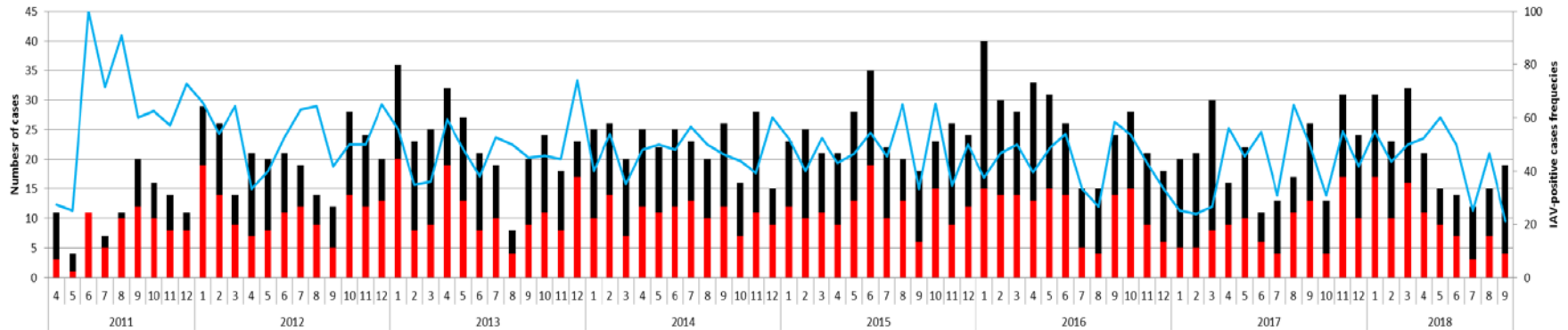
✓ **Lésions de pneumonie**
(Deblanc et al., 2016)



La grippe chez le porc

✓ Sévit toute l'année

Distribution mensuelle des élevages positifs/négatifs et fréquence mensuelle des élevages positifs
Résavip - 04/2011 à 09/2018 (N=1921 - 49,5% d'élevages positifs)



> Facteur climatique limité du fait des conditions de vie confinées des animaux

✓ Deux formes épidémiologiques à l'échelle de l'élevage

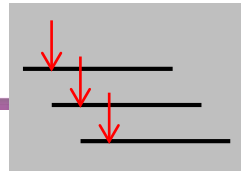
Grippe classique : épisodique

- Syndrome grippal aigu
- Maladie à caractère épizootique

Grippe récurrente: persistante, se répétant sur des bandes successives, à un âge fixe

- Syndrome grippal aigu au niveau de l'animal mais tendant à devenir « chronique » au niveau de l'élevage
- Maladie à caractère enzootique

Résavip 2011-2018 : GR = 41% des cas ; post-sevrage; élevages vaccinés



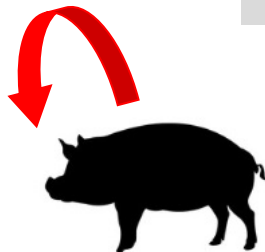


Problématiques de la grippe chez le porc

Touchait 50% des élevages français en 2008-2009
(enquête nationale de séroprévalence) (Hervé et al., 2011)

- ✓ **Très fréquente** notamment dans les zones de forte densité porcine

Enjeux en santé animale



Enjeux en santé publique



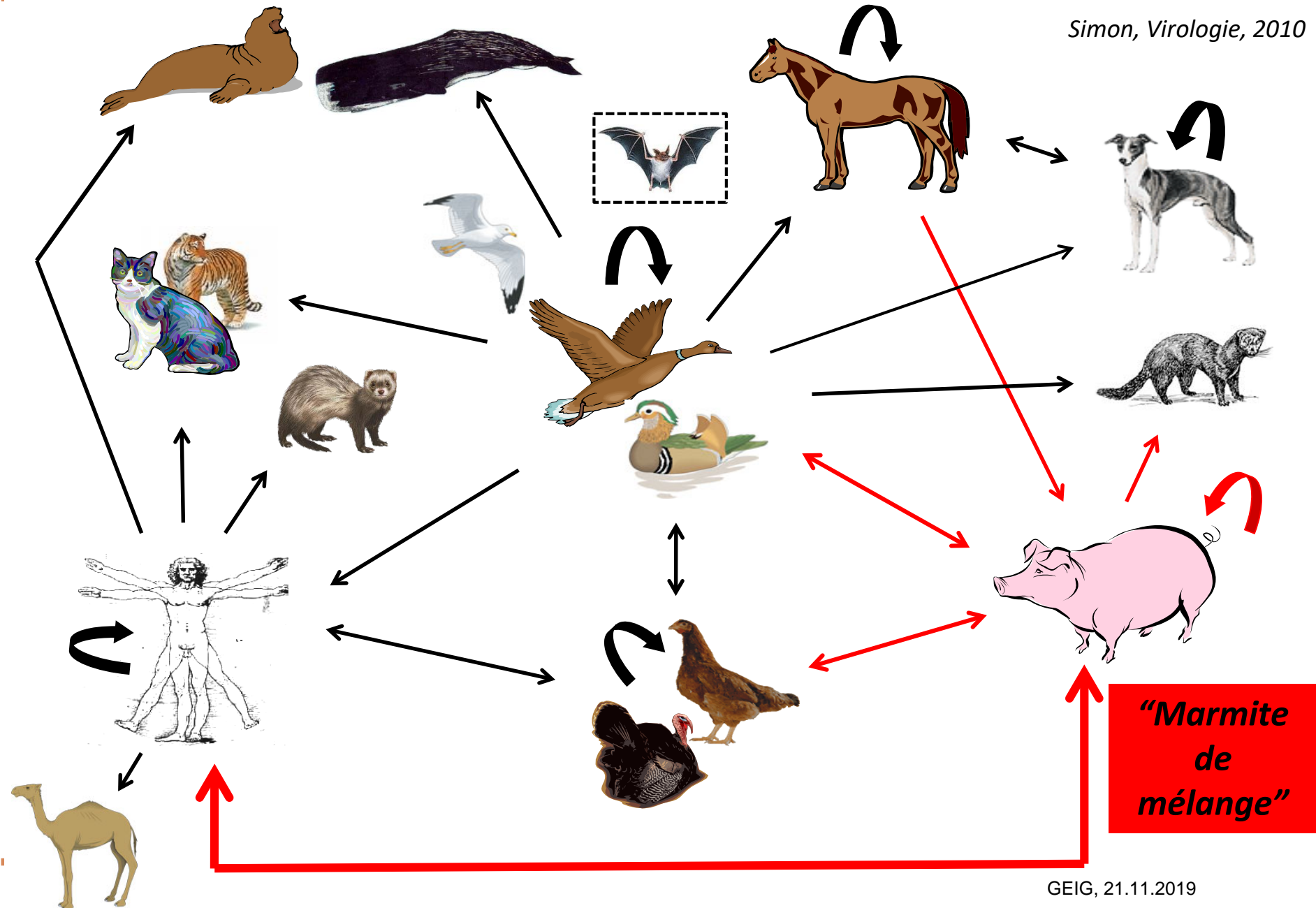
- ✓ **Bien-être animal**
- ✓ **Pertes économiques importantes**
 - > Retards de croissance
 - > Récurrence et persistance en élevage
 - > CRP (Complexe respiratoire porcin)
- ✓ **Intrants médicamenteux** (dont antibiotiques)
- ✓ **Co-circulations virales** : émergences de nouveaux virus réassortants
- ✓ **Zoonose inverse** (anthropozoonose)
- ✓ **Risque accru pour les porcs élevés en élevages confinés ?**



- ✓ **Zoonose**
- ✓ **Risque accru pour les personnes travaillant au contact des porcs**
- ✓ **Transmission à l'homme facilitée par des réassortiments viraux successifs chez le porc ?**
- ✓ **Risque pandémique**

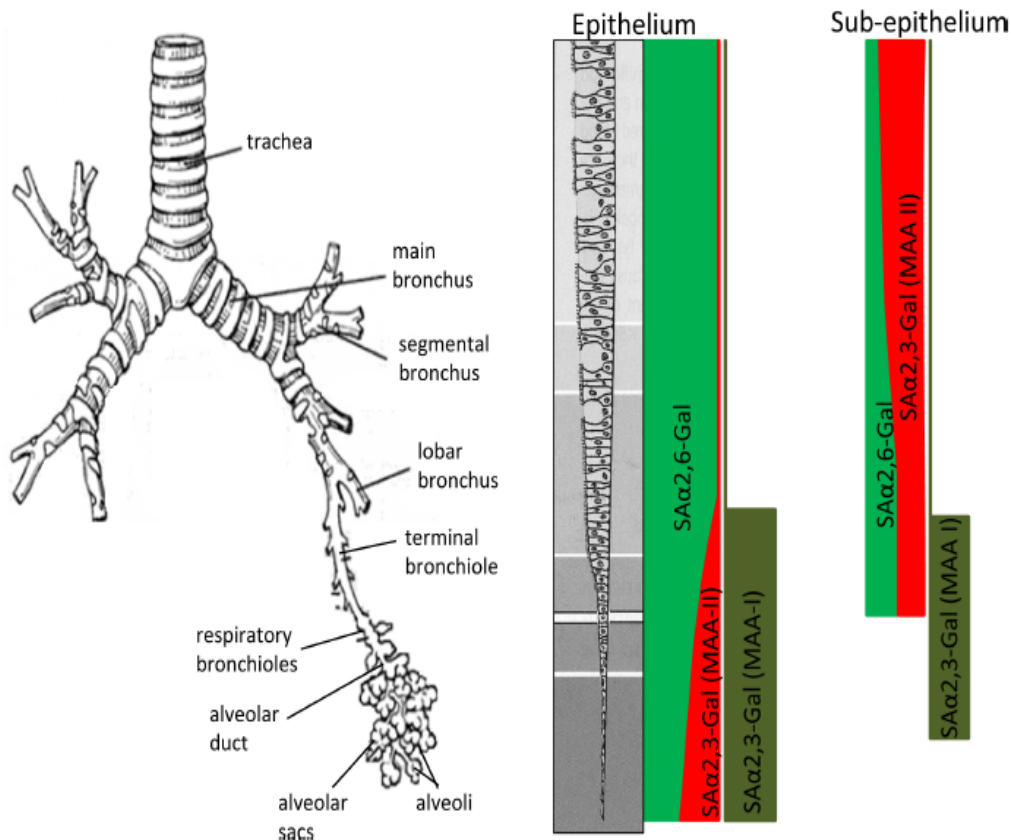
Place du porc dans l'écologie des IAVs

Simon, Virologie, 2010



Le porc, cible d'IAVs humains et aviaires

*Expressions relatives des récepteurs **ASα2-6Gal** et **ASα2-3Gal** le long du tractus respiratoire du porc (Nelli et al., 2010)*



ASα2-6Gal

(huHA226 = L)

**Voies respiratoires
Supérieures (URT)**

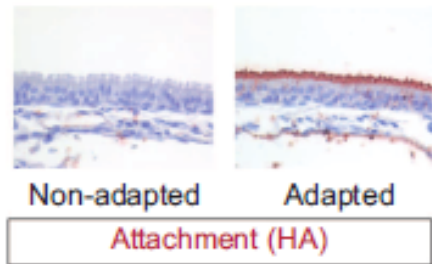
ASα2-3Gal

(avHA226 = Q)

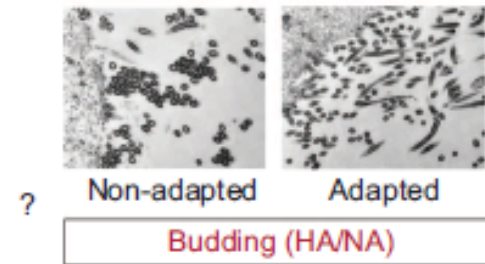
**Voies respiratoires
inférieures (LRT)**

> Similaires à celles observées chez l'Homme

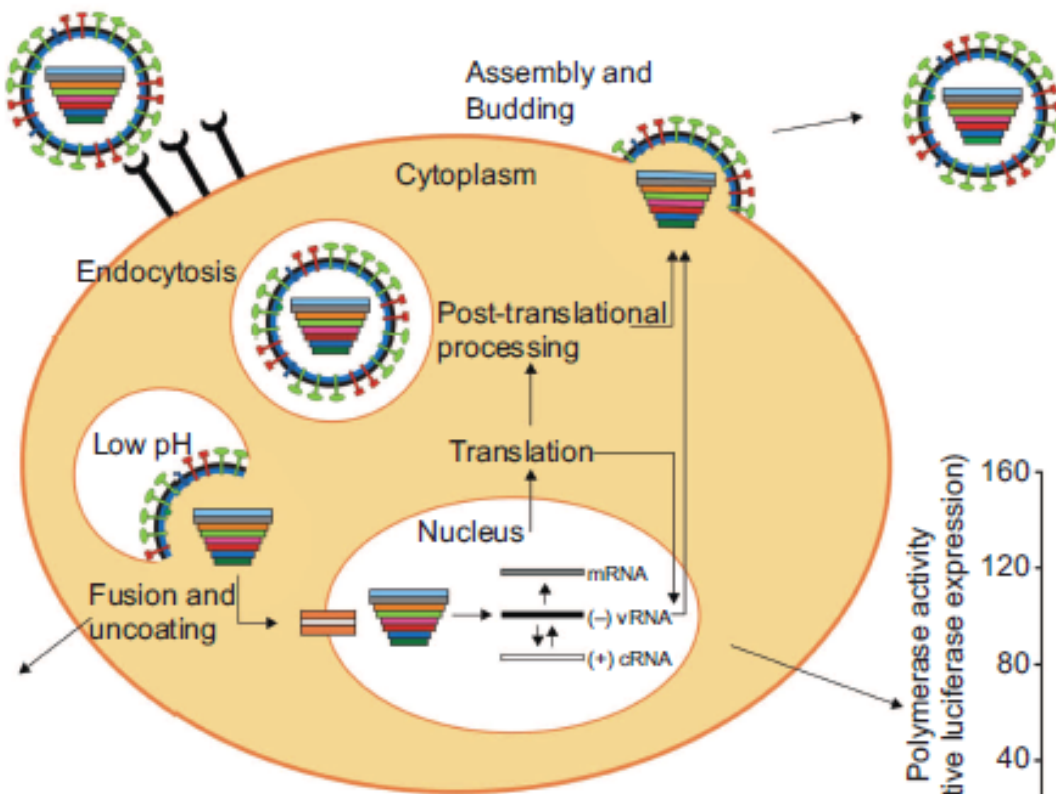
Transmission d'IAVs entre mammifères (Homme/porc)



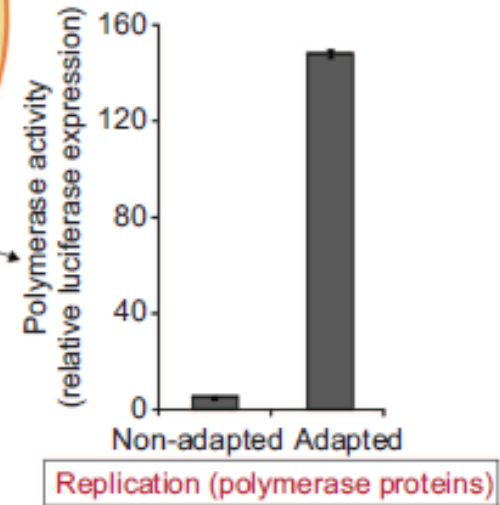
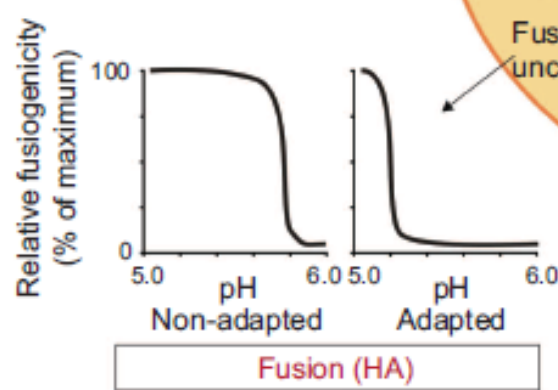
> Points critiques pour l'adaptation à un nouvel hôte (transmission aéroportée)



Release of single viral particles

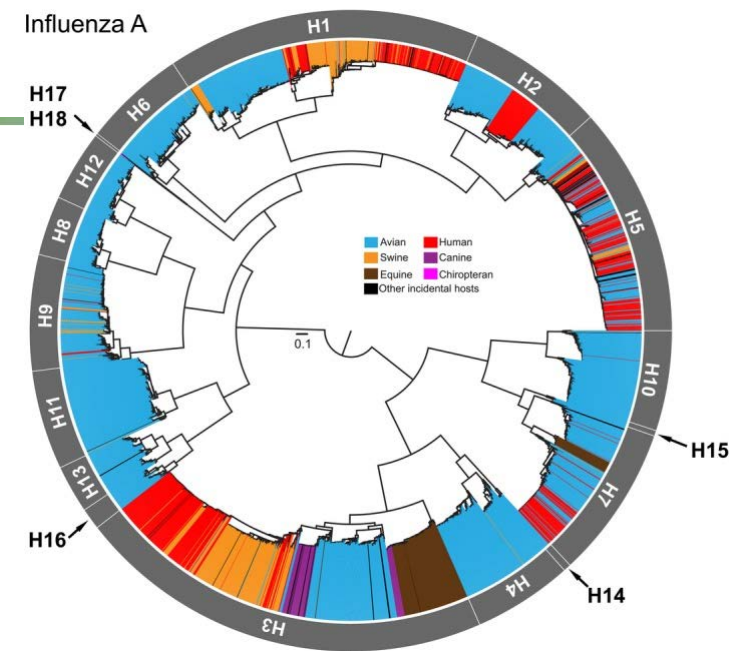


Acid stability of HA

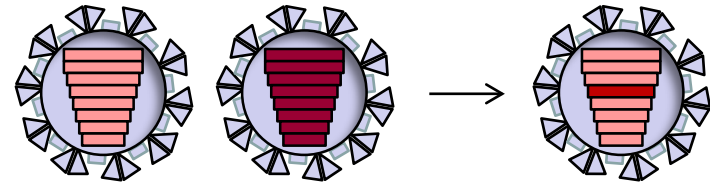


Virus influenza A chez le porc

- ✓ swIAVs
- ✓ 3 sous-types majoritaires : H1N1, H3N2, H1N2
- ✓ Divers lignages génétiques au sein des sous-types



- ✓ **Emergence de nouveaux virus** suite à
 - **mutations** et/ou délétions dans le génome viral > **virus variant**
 - **réassortiment** génétique (échange de segments génomiques) lors de co-infections > **virus réassortant**



Virus enzootiques : bien adaptés au porc

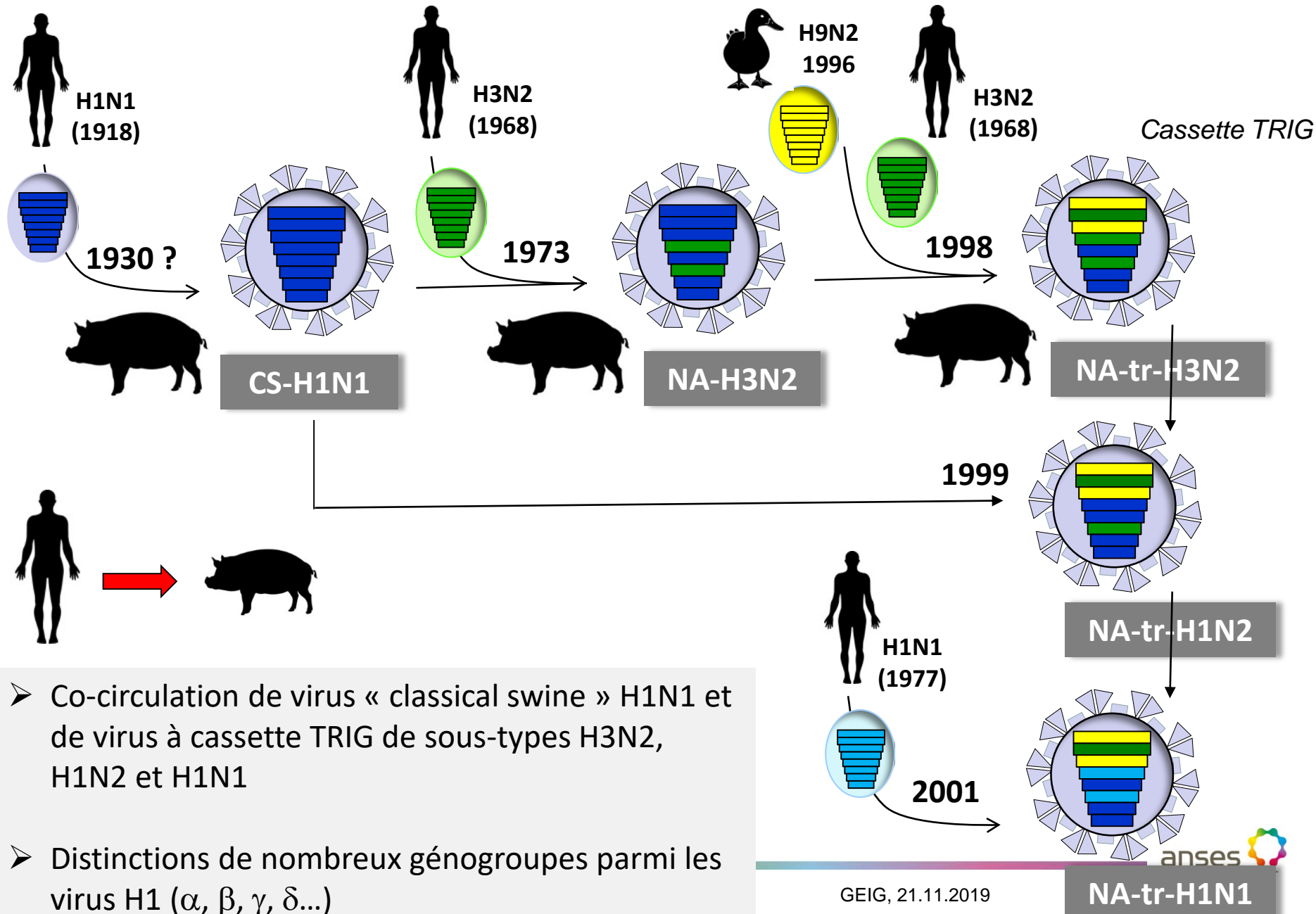
en circulation dans une population porcine donnée
différents d'un continent à l'autre, voire d'un pays à l'autre

Virus sporadiques :

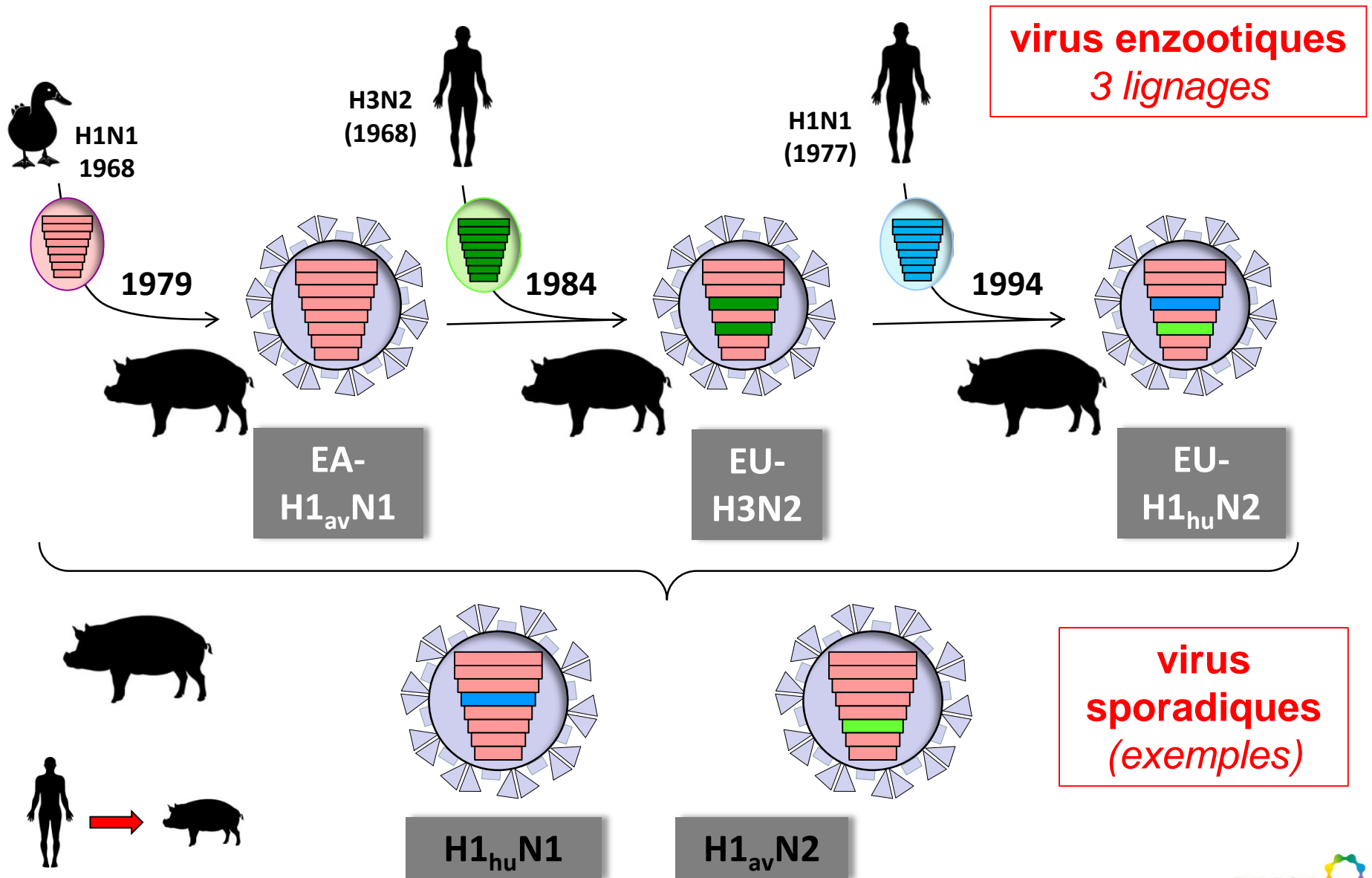
isolés ponctuellement sans diffusion apparente dans l'espèce
ex: virus réassortants entre virus enzootiques

Rq : un virus sporadique peut devenir enzootique

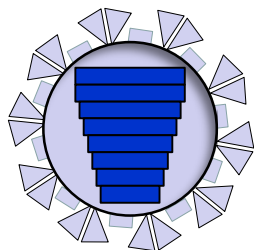
swIAVs identifiés en Amérique du Nord avant 2009



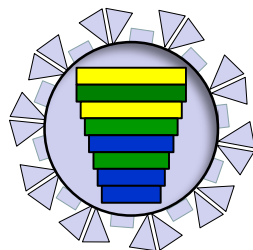
swIAVs identifiés en Europe avant 2009



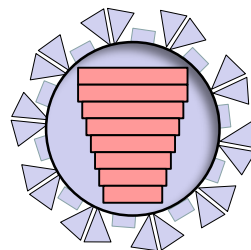
swlAVs identifiés en Asie avant 2009



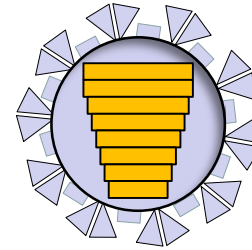
CS-H1N1



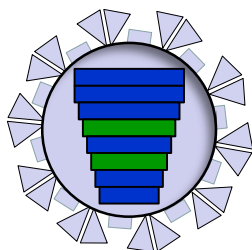
NA-tr-H3N2



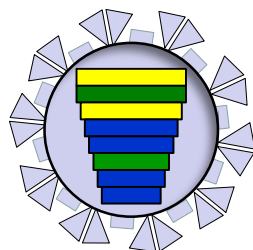
EA-H1_{av}N1



A-H3N2



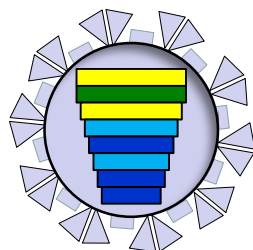
NA-H3N2



NA-tr-H1N2

+ virus réassortants entre
ces lignages

> Peu d'information

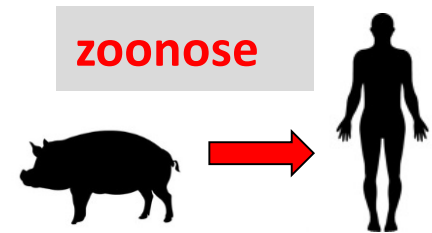


NA-tr-H1N1

Transmissions de swIAVs à l'Homme avant 2009

Infections généralement inapparentes ou **similaires à la grippe saisonnière** : fréquence ?

Tous les sous-types concernés, mais surtout H3N2 et H1N1 (CS, EA, NA-tr)



Potentiel zoonotique conféré par **quelques cas graves** (dont pneumonies fatales)

Cas parfois découverts «**par hasard**» par les réseaux de surveillance de la grippe humaine

Personnes infectées ayant généralement été au **contact de porcs** (professionnels, visiteurs de foires...)

Transmission inter-humaine : généralement inefficace, mais parfois suspectée

Avant 2005 : environ 1 cas par an déclaré dans le monde ; 14% de mortalité (7/50)

(Meyers et al., 2007 ; Kuntz-Simon and Madec, 2009)

A partir de 2005 : nette augmentation du nombre de cas > virus multi-réassortants à cassette TRIG *(Shinde et al., 2009; Robinson et al., 2007)*

USA, à partir de juin 2007 : surveillance renforcée chez l'homme et déclaration obligatoire de tout nouveau virus influenza – questionnaires au regard des contacts avec les animaux

Pandémie de 2009 : Grippe porcine/Grippe mexicaine



Alerte à la grippe porcine

Transmission

- D'un porc à un autre
- Du porc à l'homme
Par voie aérienne. Manger du porc ne présente pas de risque car la cuisson détruit virus et bactéries
- Interhumaine
Exceptionnellement

Symptômes

- Fièvre élevée
- Toux, éternuements
- Difficultés respiratoires
- Baisse de l'appétit

Maladie très contagieuse d'origine virale transmissible à l'homme
Des cas humains recensés au Mexique et aux Etats-Unis

Virus grippal de type A

- Le virus détecté au Mexique. Inédit, est composé de plusieurs souches et se transmet d'homme à homme, ce qui inquiète les autorités sanitaires
- Mesures de prévention au Mexique
 - fermeture des écoles et universités de Mexico
 - campagne massive de vaccination

24/04/09 AFP

Publié le 24 avril 2009 à 11h33 | Mis à jour le 24 avril 2009 à 11h38

Grippe porcine: crainte de pandémie humaine



PHOTO: AFP

Les porcs, victimes politiques en Egypte

Par Tarek Saleh,
publié le 30/04/2009 à 13:50

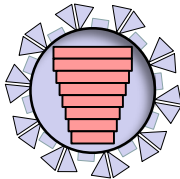


L'abattage de quelque 250 000 porcs, décidé par les autorités égyptiennes en réaction à l'épidémie de grippe mexicaine, est une mesure bien plus politique qu'utilitaire: elle reflète les

NEWSLETTER L'ESPRESSO
Recevez le meilleur de L'Espresso sélectionné par ses rédacteurs



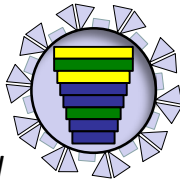
Europe + Asie



EA-H1_{av}N1



Amérique du Nord
+ Asie



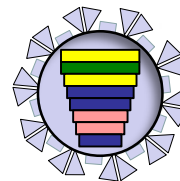
NA-tr-H1γN2

- Classical swine H1N1
- Human H3N2 (1998)
- Avian H9N2 (1998)

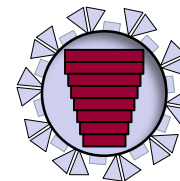
Date
Hôte
Lieu



2009



=



**Swine-Origin A/H1N1
= A/H1N1 (2009)
ou H1N1pdm09**



> Devenu saisonnier chez l'Homme

Pandémie de 2009 > Zoonose réverse

Publié le 04 mai 2009 à 08h09 | Mis à jour le 04 mai 2009 à 08h13

Grippe A (H1N1): la barrière de l'espèce franchie dans les deux sens?

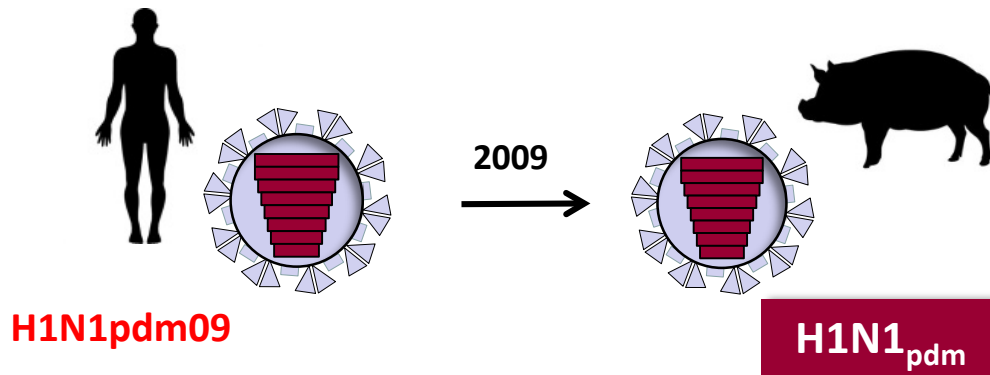


PHOTO: AFP

- **Patrimoine génétique** du virus favorable à un passage de la barrière d'espèce Homme > porc
- **Inoculations expérimentales** > infections similaires aux autres swIAVs
- Premier **élevage déclaré infecté** au Canada dès mai 2009 ; puis de **nombreux autres élevages infectés** partout dans le monde, y compris en **Europe** ; **transmissions au sein de populations préalablement indemnes de grippe**

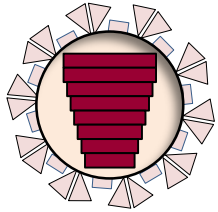


- **Nouveau virus enzootique chez le porc**
- **Quels impacts, quels nouveaux risques à venir ?**

swlAVs identifiés après 2009



Nouveau virus enzootique

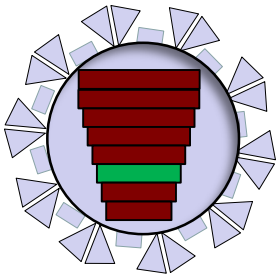


H1N1_{pdm}

- ✓ Disparition d'anciens swlAVs enzootiques dans certaines régions (ex. CS-H1N1 aux USA, H1_{hu}N2 en GB)
- ✓ Co-circulation avec les autres swlAVs dans d'autres régions

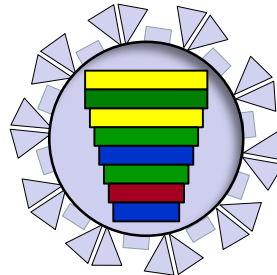
- ✓ **Augmentation** du nombre de **virus réassortants**
- ✓ Réassortants avec **1 ou plusieurs gènes du H1N1pdm** > **grande diversité génétique**
- ✓ Apparus très tôt et maintenus dans certains pays : nouveaux virus enzootiques

Ex :



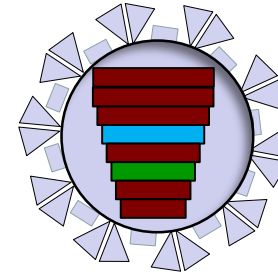
GB

H1_{pdm}N2



USA

H3N2p

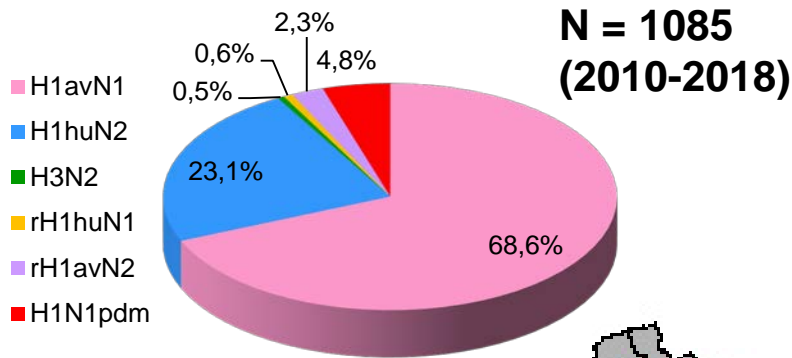


Australie

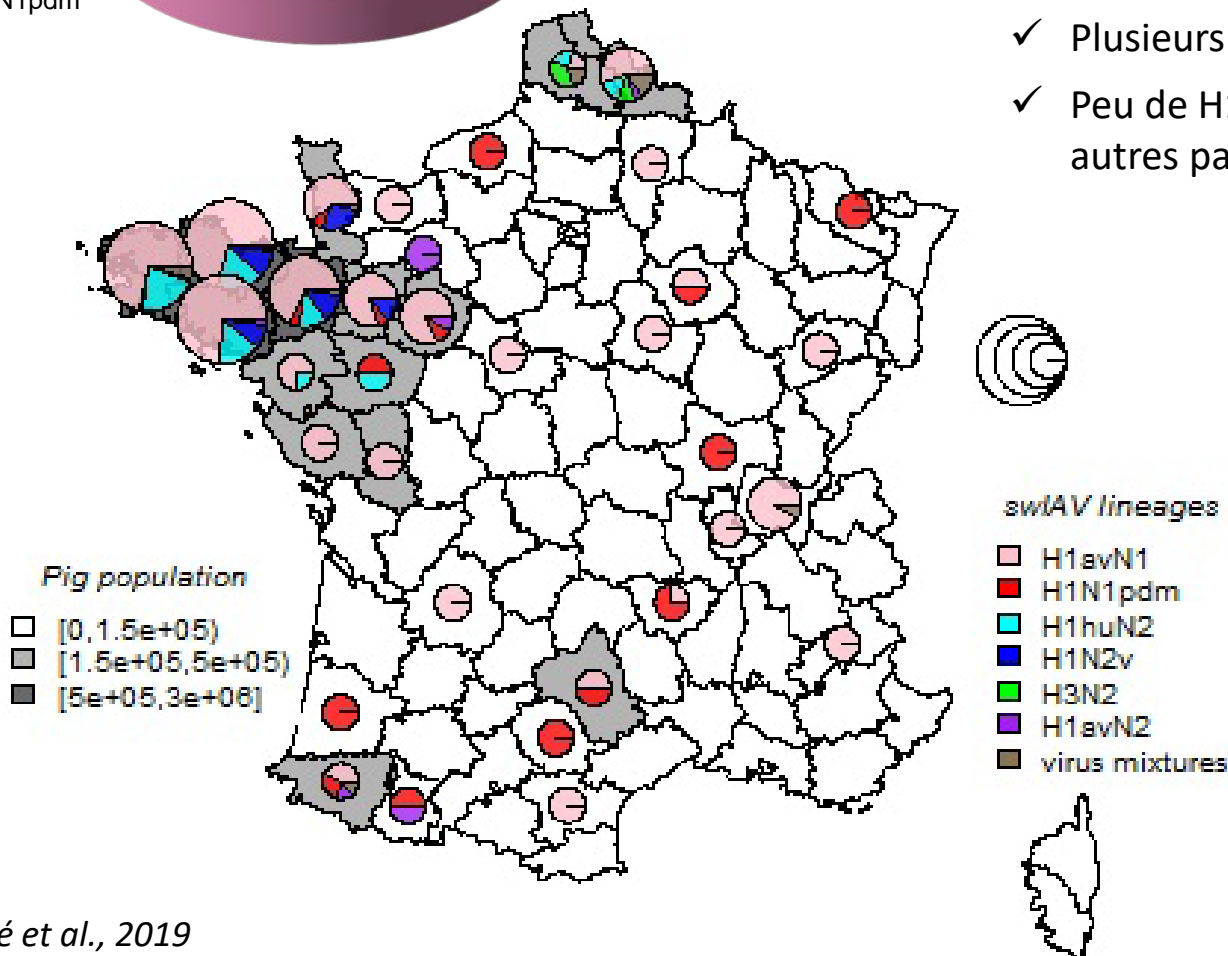
H1N2p

- ✓ Proportions relatives des divers lignages très variables d'un pays à l'autre
> **davantage de spécificités régionales**, notamment en Europe

swIAVs identifiés en France après 2009

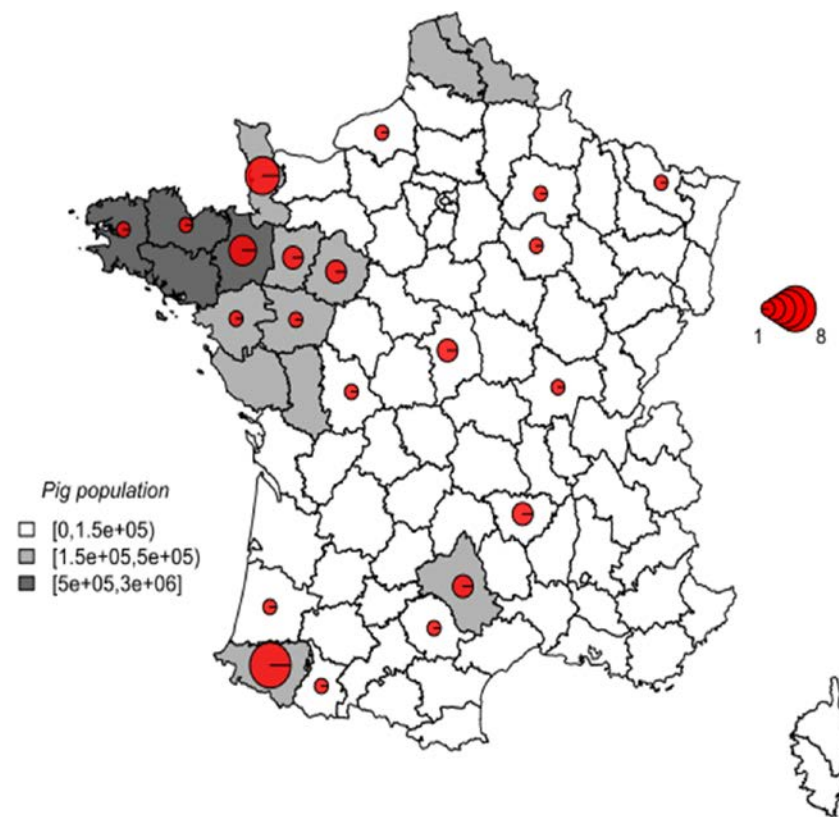


- ✓ Davantage de virus identifiés dans les zones de forte densité porcine
- ✓ EA-H1_{av}N1 majoritaire, partout
- ✓ EU-H1_{hu}N2 dans l'Ouest + Nord
- ✓ Très peu de H3N2
- ✓ Plusieurs lignages de H1_{av}N2 sporadiques
- ✓ Peu de H1N1pdm comparativement aux autres pays européens



Distribution spatio-temporelle du H1N1pdm en France

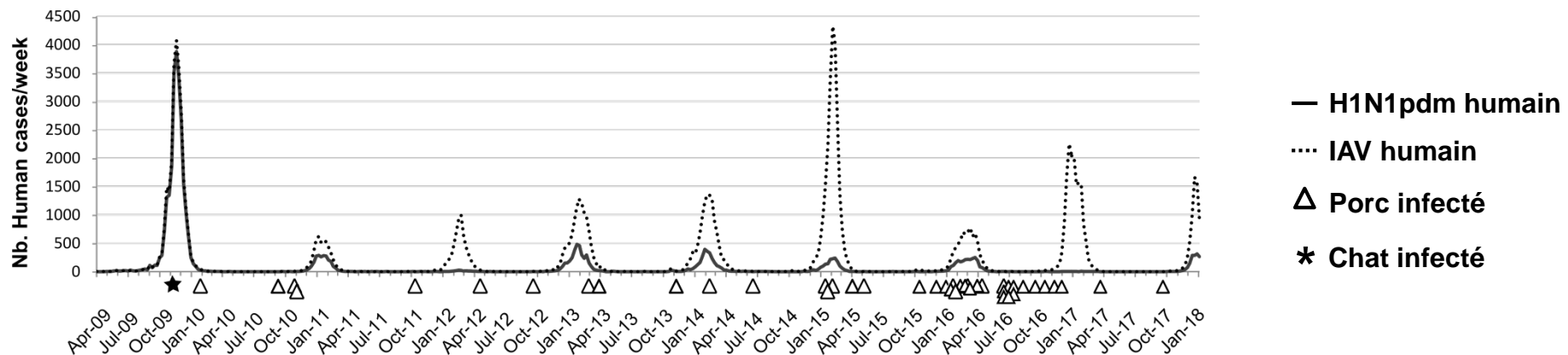
Année	N virus sous-typés	N virus H1N1pdm	% H1N1pdm
2009	15	0	0
2010	40	4	10
2011	134	1	0,75
2012	134	2	1,49
2013	126	3	2,38
2014	103	3	2,91
2015	147	8	5,44
2016	150	21	14
2017	110	2	1,82
2018	138	10	7,25
Total	1085	54	4,98



Répartition géographique non corrélée à la densité de porcs contrairement à l'ensemble des swIAVs

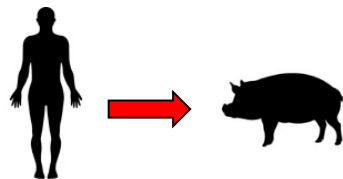
> Compétitions virales avec EA-H1_{av}N1 et EU-H1_{hu}N2 ?

Distribution spatio-temporelle du H1N1pdm en France



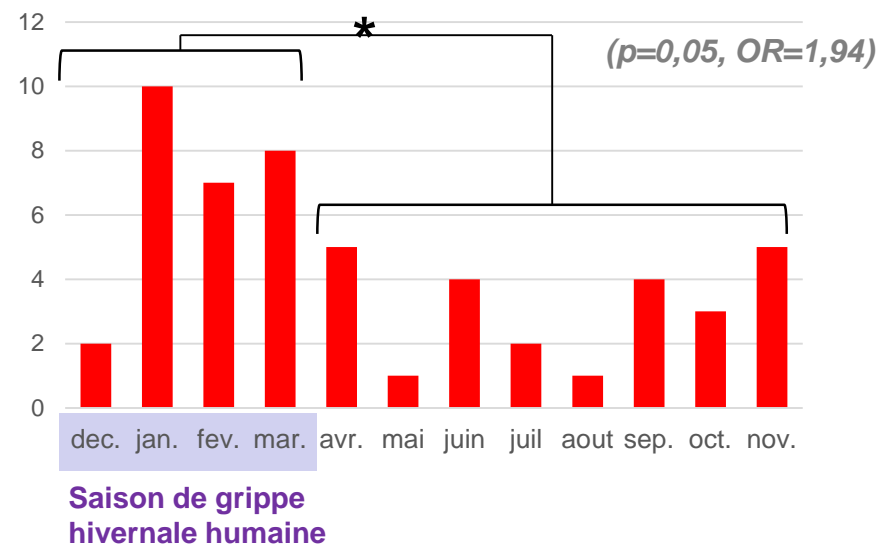
Détecté chez le porc :

- pendant les épidémies saisonnières (Homme)
- **Transmissions Homme > porc *de novo* chaque hiver**



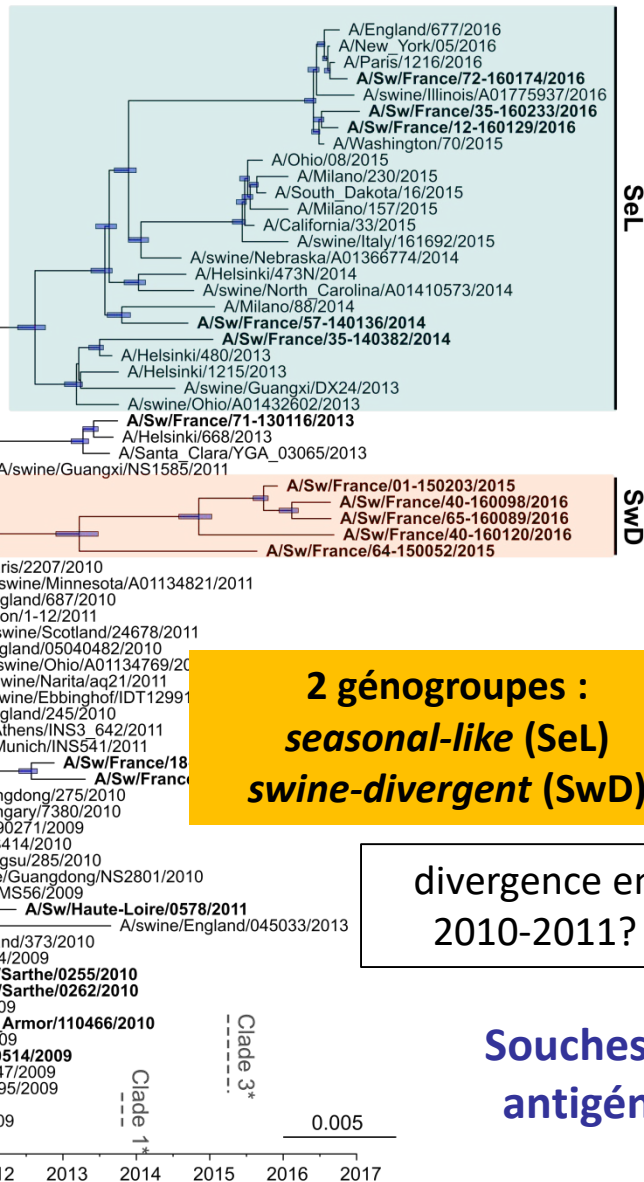
- entre les pics épidémiques
- **Circulation intra-espèce**

Nombre cumulé de virus H1N1pdm sous-typés par mois entre 2010 et 2018



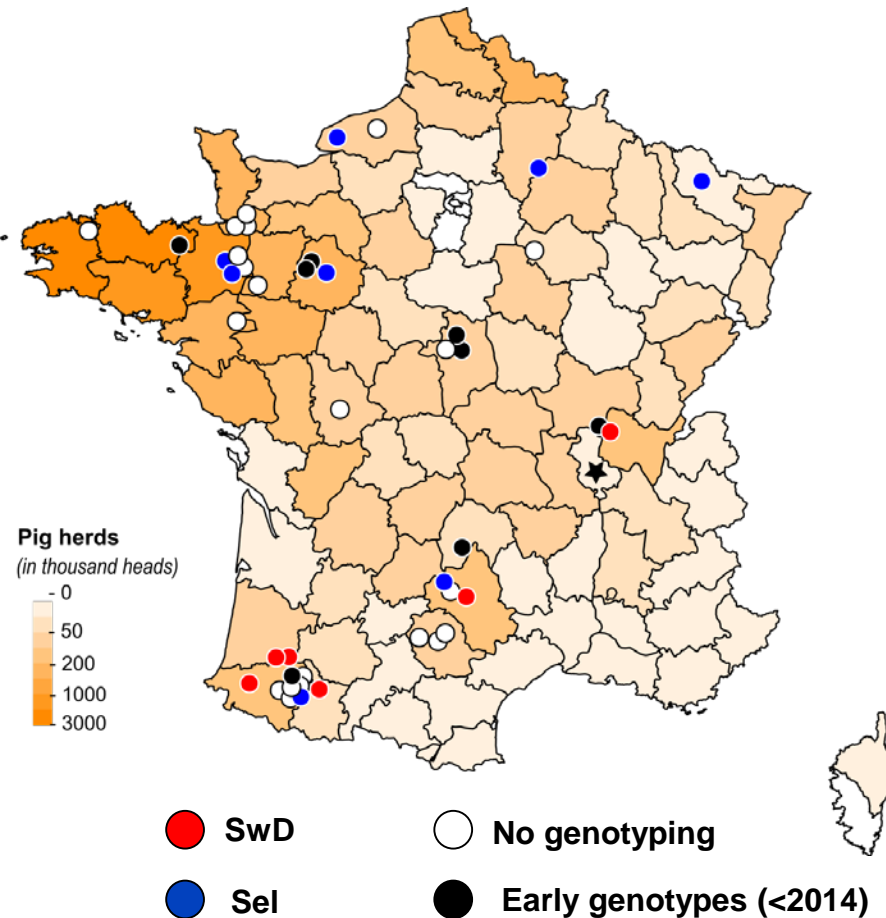
Evolution du H1N1pdm isolé chez le porc en France

Génomes complets

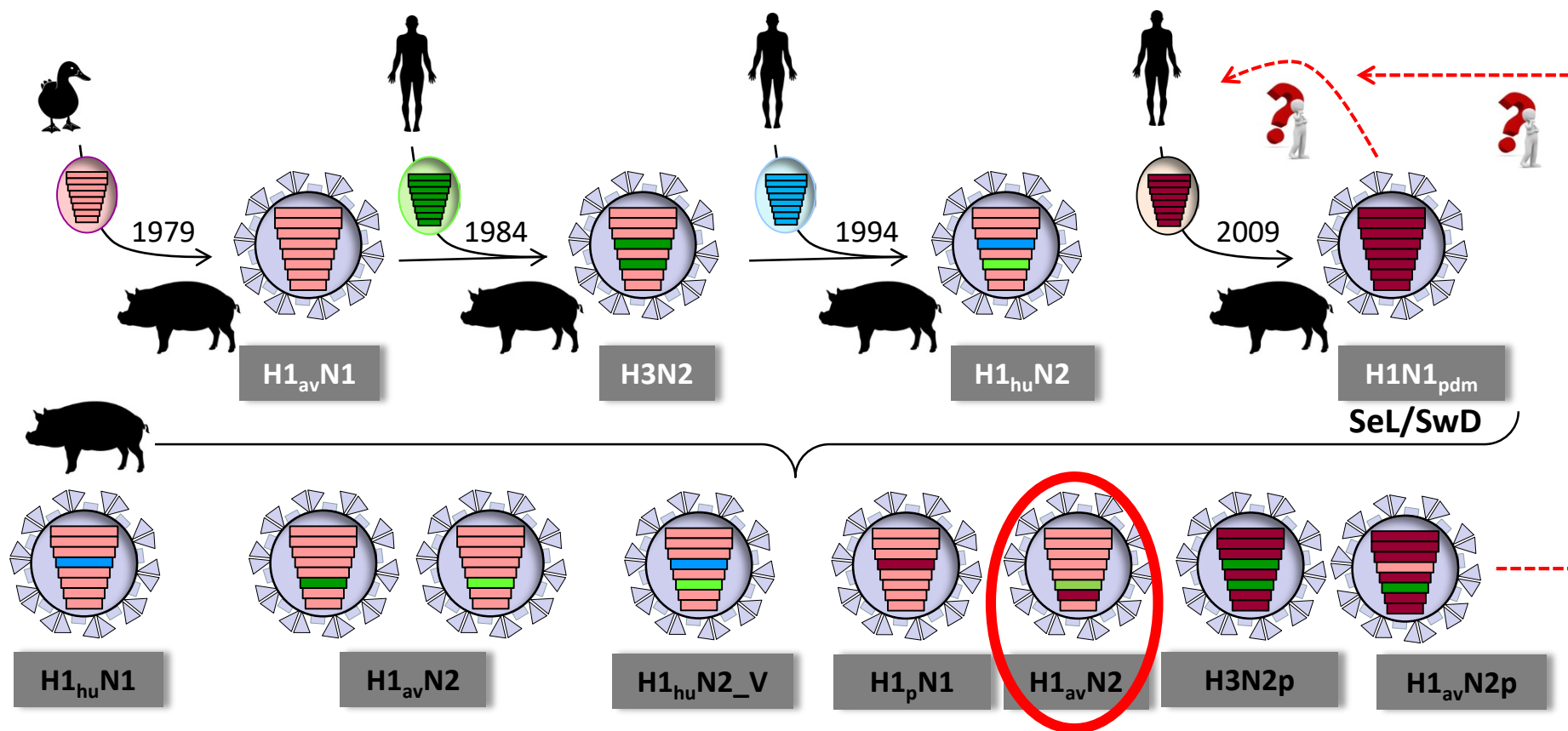


2 génogroupes :
seasonal-like (SeL)
swine-divergent (SwD)

divergence en
2010-2011?



Souches SwD proches des souches SeL d'un point de vue
antigénique malgré des mutations spécifiques dans H1

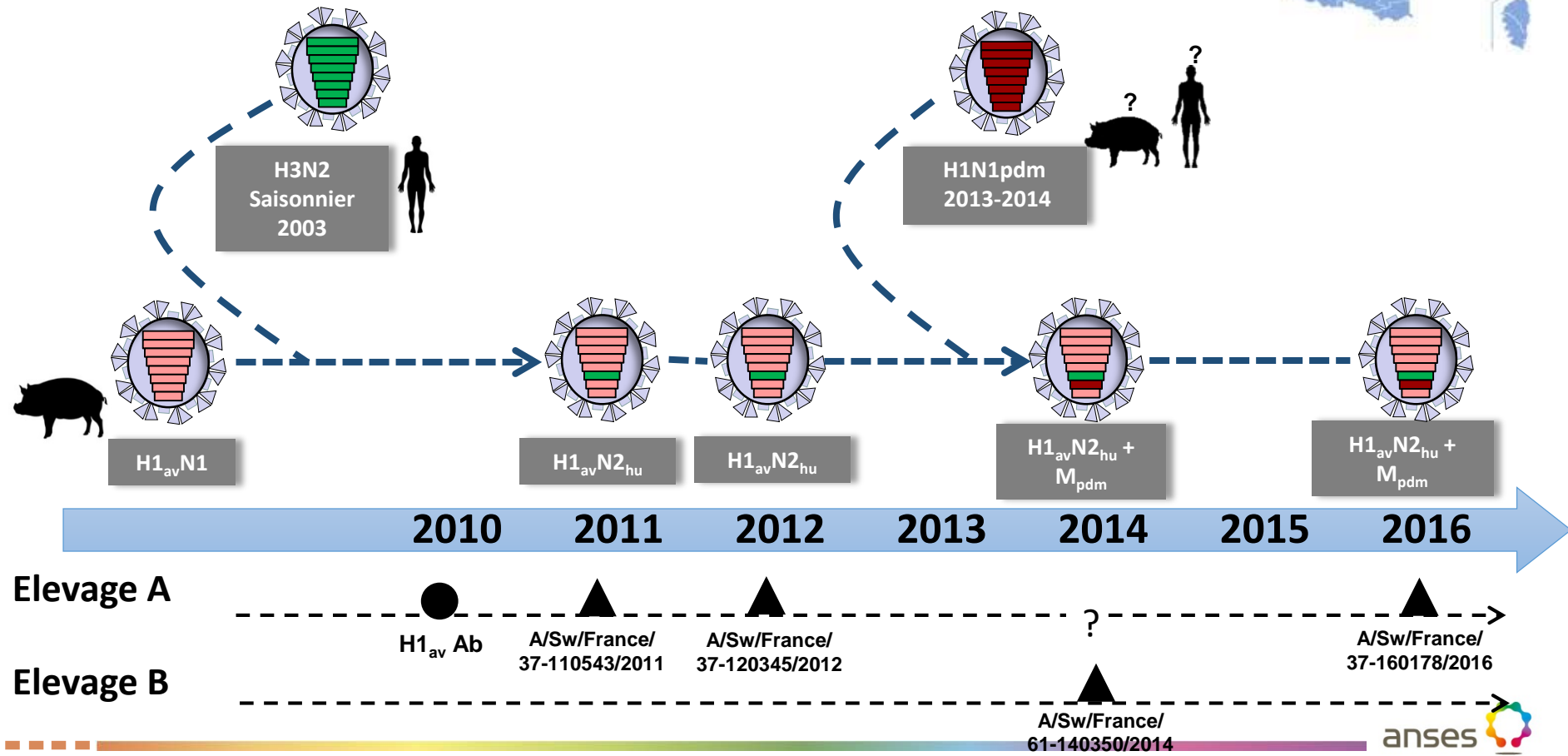


- ✓ H1N1pdm = 4^{ème} virus enzootique (2 génogroupes : SeL versus SwD)
- ✓ Plusieurs cas de co-infections avec d'autres swlAVs
- ✓ Identifications de nouveaux virus réassortants avec un ou plusieurs gènes du H1N1pdm à partir de 2014
- ✓ Quel devenir pour ces nouveaux swlAVs ? Potentiel zoonotique ?

Persistence des swIAVs en élevage et réassortiments successifs

Elevage A : Naisseur-Engraisseur, ~2100 truies, Indre-et-Loire
Complexe Respiratoire Porcin sévère
Suivi sérologique et virologique 2010-2012 puis 2016-2017

Elevage B : Détection événementielle, Orne
Pas de lien épidémiologique connu avec l'élevage B

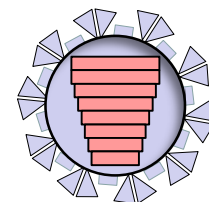


Anciens swIAV enzootiques

Ex : Infections sévères à virus porcin EA-H1_{av}N1

- En Chine en 2010-2011, jeunes enfants (*Qi et al., 2011; Yang et al., 2012*)
- En Italie en 2016, un adulte immunocompétent, indirectement exposé à des porcs (*Rovida et al., 2016*)
- Aux Pays-Bas en 2016, un enfant après visite d'un élevage infecté (*Fraail et al., 2016*)

EA-H1_{av}N1



H1N1pdm > transmissions bi-directionnelles

- En Asie (*Ma et al., 2018*)
- En Afrique (*Adeola et al., 2019*)
- En France, en 2018 (*Chastagner et al., 2019*)
 - **Elevage naisseur**, ≈ 1000 truies ; 5 salariés
 - Biosécurité : douche obligatoire à l'entrée; vêtements dédiés zone de travail



janvier : 1 salarié « grippé »

- **syndrome grippal** pour ~30% des **truies gestantes**
- **vétérinaire et technicien « grippés »** après avoir manipulé et écouvillonné les truies
- auto-écouvillonnage par le vétérinaire

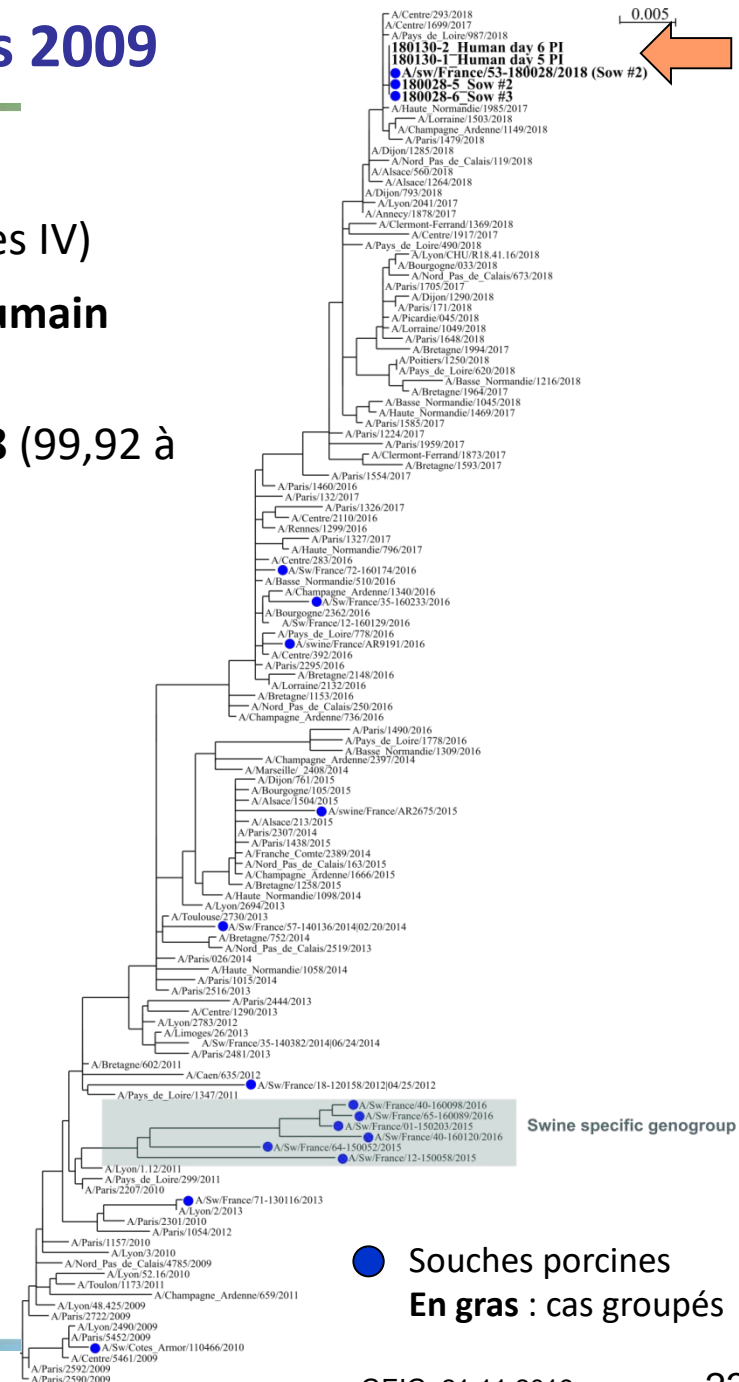
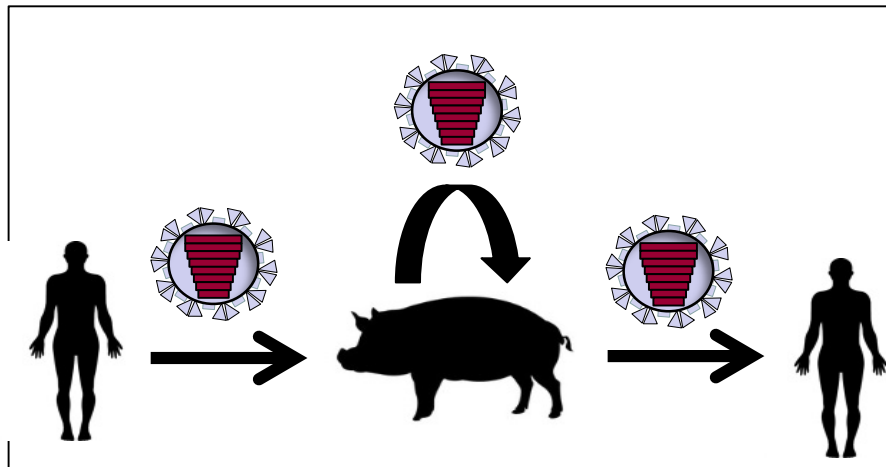


Photos : D. Peroz

Transmissions de swIAVs à l'Homme depuis 2009

- Séquençage des génomes complets des 2 virus (2 pipelines NGS ; plusieurs échantillons ; avant et après IV)
- **Virus porcin A/Sw/France/53-180028/2018 et virus humain A/France/53-180130/2018 100% identiques**
- **Très proches du virus H1N1pdm saisonnier 2017-2018 (99,92 à 99,94% d'identité en fonction des gènes)**
- Virus porcin « SeL » et non « SwD »

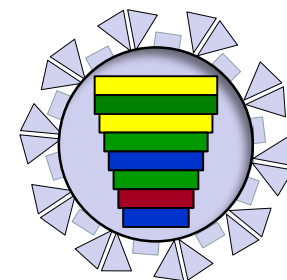
> Illustre (confirme) les transmissions inter-espèces



swIAVs réassortants avec gène(s) du H1N1pdm

> Plusieurs centaines de cas d'infections humaines par des virus « H3N2v », « H1N2v » et H1N1v » (USA, depuis 2011)

- Virus porcins réassortants : NA-tr ayant acquis le gène M du H1N1pdm
- Personnes ayant visité des foires (jeunes essentiellement)
- Transmission inter-humaine limitée mais mise en évidence
- Transmission porc > Homme facilitée par l'acquisition du gène M du H1N1pdm ?
- Saisine EFSA *Scientific Opinion on the possible risks posed by the Influenza A(H3N2v) virus for animal health and its potential spread and implications for animal and human health. EFSA Journal 2013;11(10):3383.*
- **Sélection d'un antigène** (par l'OMS en lien avec OFFLU) pour déclenchement d'une préparation vaccinale si besoin



Risque zoonotique peu/mal perçu.
Difficile de faire changer les habitudes.
Stewart et al., 2017; Nolting et al., 2017

swlAVs réassortants avec gène(s) du H1N1pdm

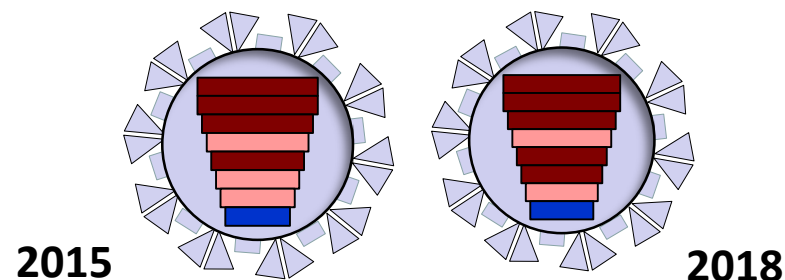
Asie (Chine)

H1N1v

EA-H1_{av}N1 x CS-H1N1 x H1N1pdm

Jeunes enfants - Cliniques sévères

Wang et al., 2013; Pulit-Pulanoza et al., 2019 ; Li et al., 2019

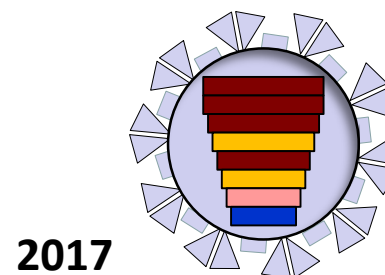


H3N2v

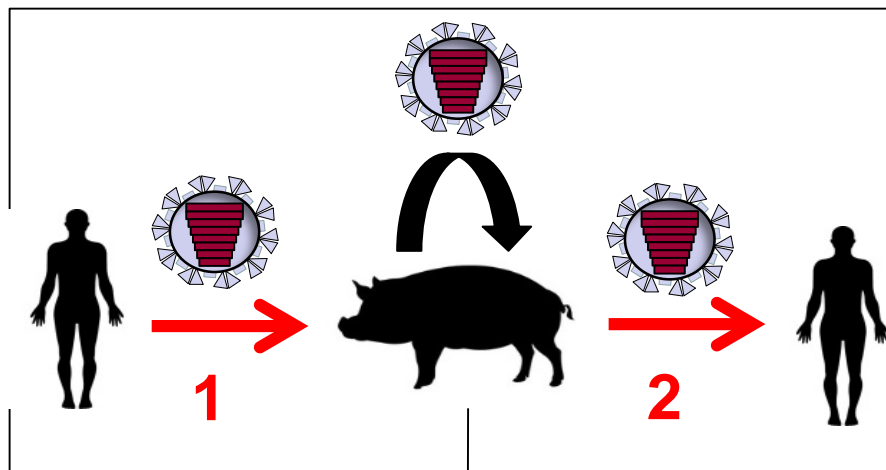
[A-H3N2 x EA-H1_{av}N1] (2013) x H1N1pdm

Fillette

Lu et al., 2019



Conclusion (1)



1. Risques pour le porc (santé animale)

- Introductions de **nouveaux IAVs**
- Génération de **nouveaux swIAVs réassortants** (hu/sw)
- Etablissement de **nouveaux swIAVs enzootiques**
- Pathogénicité
- Diagnostic
- Couverture vaccinale

2. Risques pour l'Homme (santé publique)

- Impact chez les personnes « à risque » ?
- Transmission d'**anciennes souches humaines** (Homme naïf)
- Transmission de **souches d'origine humaine divergentes** (ex. groupe SwD)
- **Transmission de swIAVs réassortants dont ceux avec gène(s) (ex. M) du H1N1pdm**

Conclusion (2)



Limiter (empêcher !) les transmissions inter-espèces des IAVs

- Réduire les circulations virales et les pressions d'infections dans chaque espèce
- Limiter les évolutions virales et l'accroissement de la diversité des swIAVs
- Empêcher les contacts entre
 - Hommes sains et animaux malades
 - Hommes malades et animaux sains
 - Hommes malades et animaux malades

✓ Biosécurité en élevage de porc vis-à-vis du H1N1pdm

« mesures recommandées à tout éleveur porcin dans l'objectif de limiter les risques sanitaires »

« Hygiène du personnel »

- Limiter les entrées dans l'élevage
- Disposer de tenues propres et spécifiques
- Avoir un système de lavage des mains
- Conseiller la douche à l'entrée et à la sortie de l'élevage
- Eviter l'entrée de toute personne présentant un syndrome grippal : fièvre ($>38^{\circ}$ C), courbatures ou asténie, associée(s) à des signes respiratoires (toux ou dyspnée)

NS DGAL/SDSPA/N2009-8151 du 27/05/09

NS DGAL/SDSPA/N2011-8287 du 27/12/11

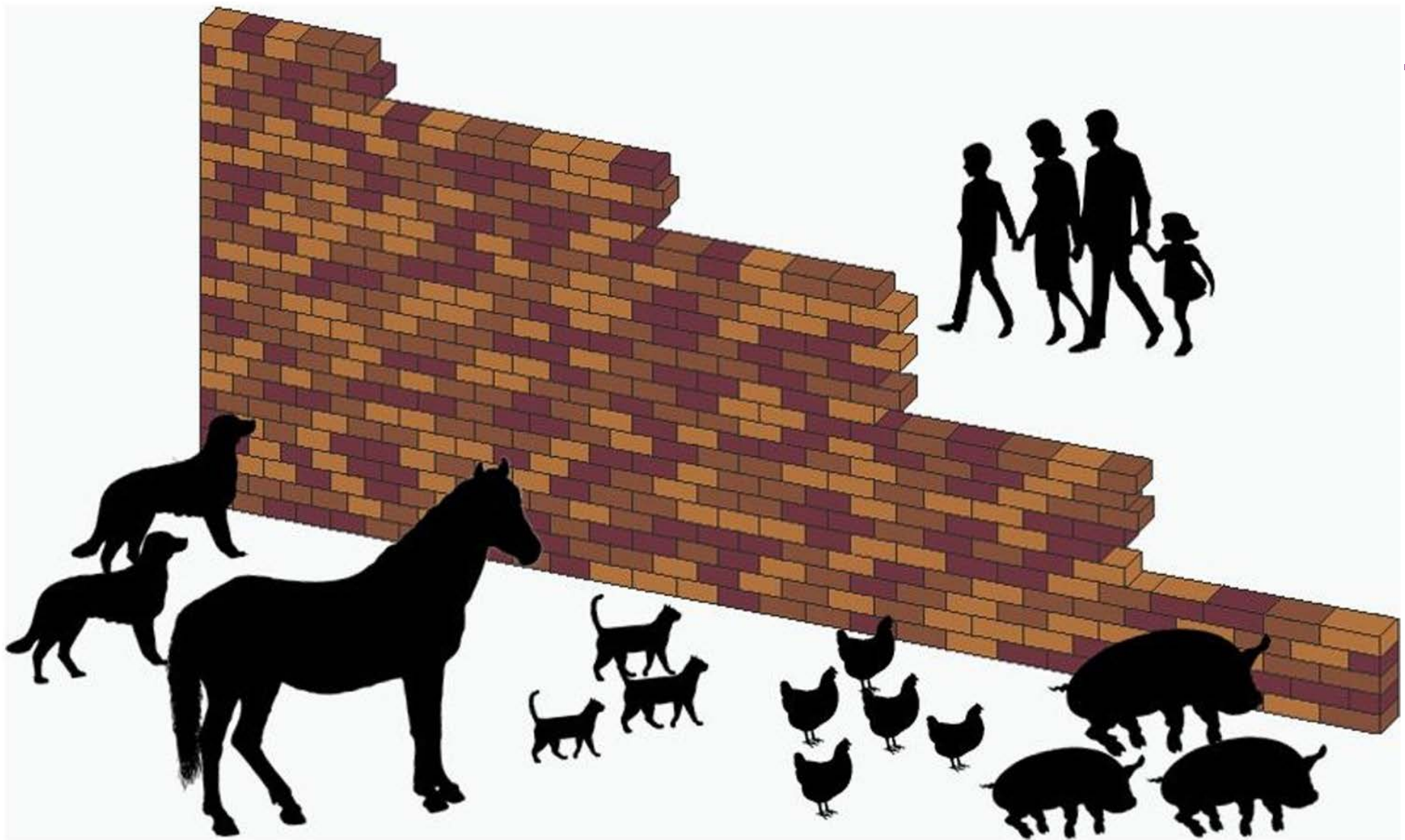
NS DGAL/SDSPA/N2012-8015 du 17/01/12

- Non respectées
- Non suffisantes



> Encourager la vaccination des personnes travaillant au contact des porcs vivants





Merci pour votre attention

Remerciements

Anses Ploufragan

Unité VIP - LNR Influenza Porcin

Séverine Hervé
Amélie Chastagner
Stéphane Quéguiner
Stéphane Gorin
Nicolas Barbier
Céline Deblanc

Unité EPISABE

Nicolas Rose
et coll.

Ptf NGS

Yannick Blanchard
et coll.

SPPAE

Frédéric Paboeu
et coll.



Institut Pasteur



Les vétérinaires, les
éleveurs et tous les
acteurs contribuant à
la surveillance des
swIAVs en France

