



INSTITUT PASTEUR

# Facteurs virologiques intervenant dans le risque de l'apparition d'un virus influenza adapté à l'Homme en Asie

Le virus de l'influenza aviaire:

Quel risque pour l'Homme

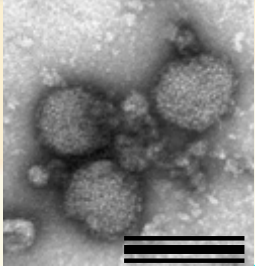
IX èmes Journées Régionales d'Infectiologie, Toucoing

27 septembre 2005



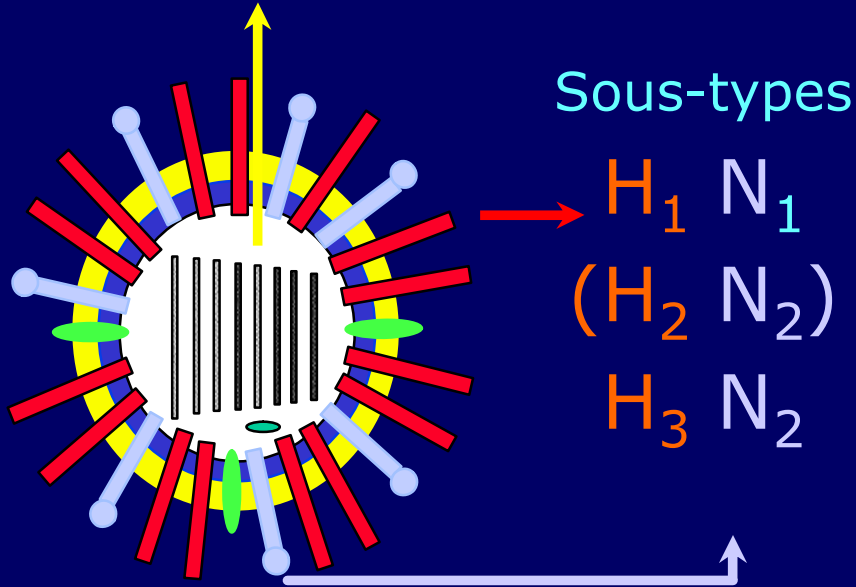


# Virus grippaux humains

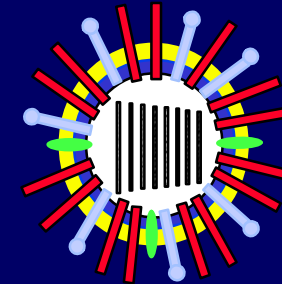


200 nm

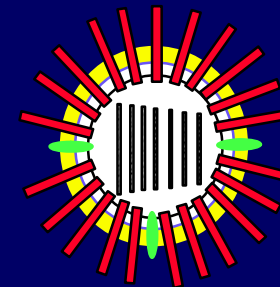
## Type A



## Type B

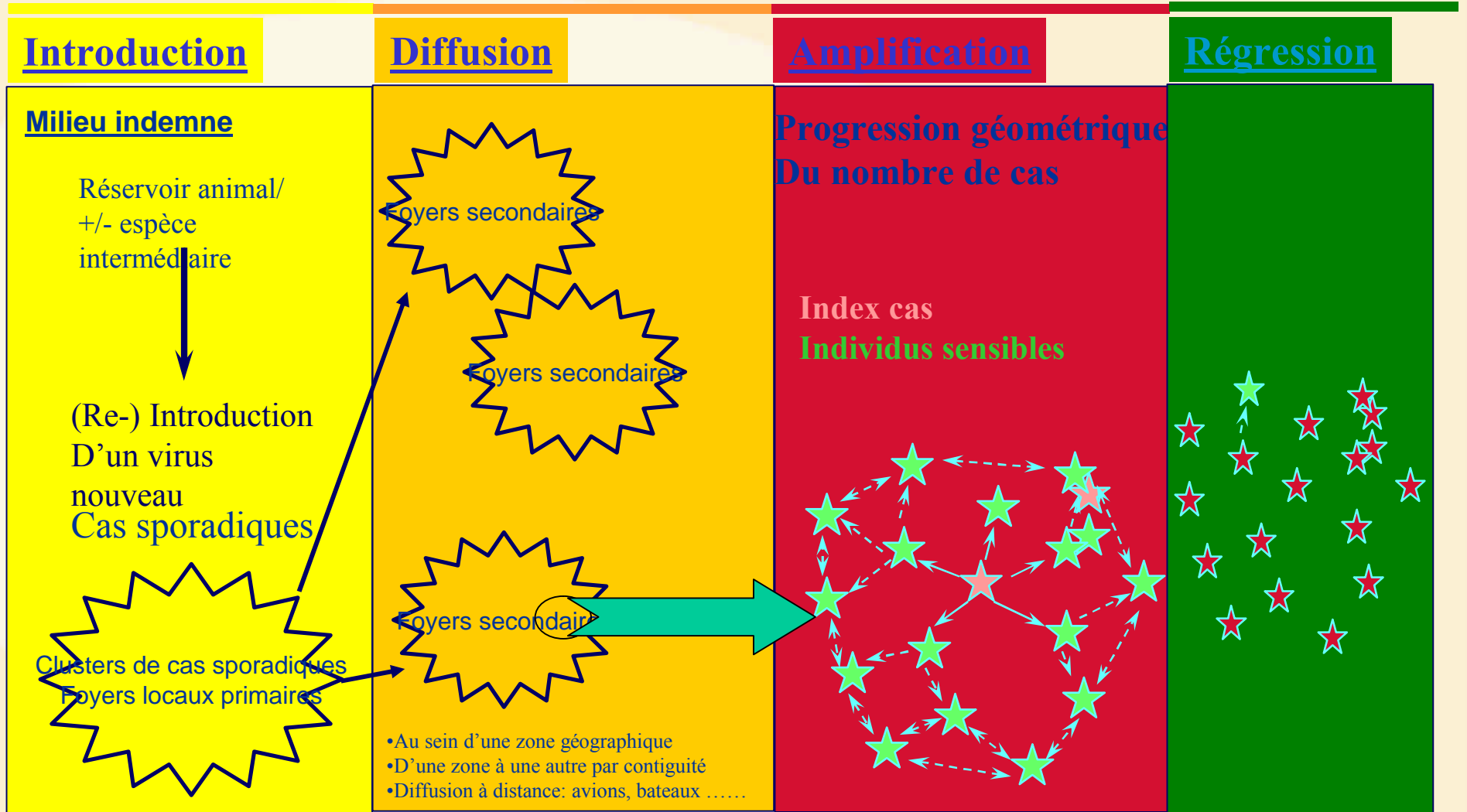


## Type C



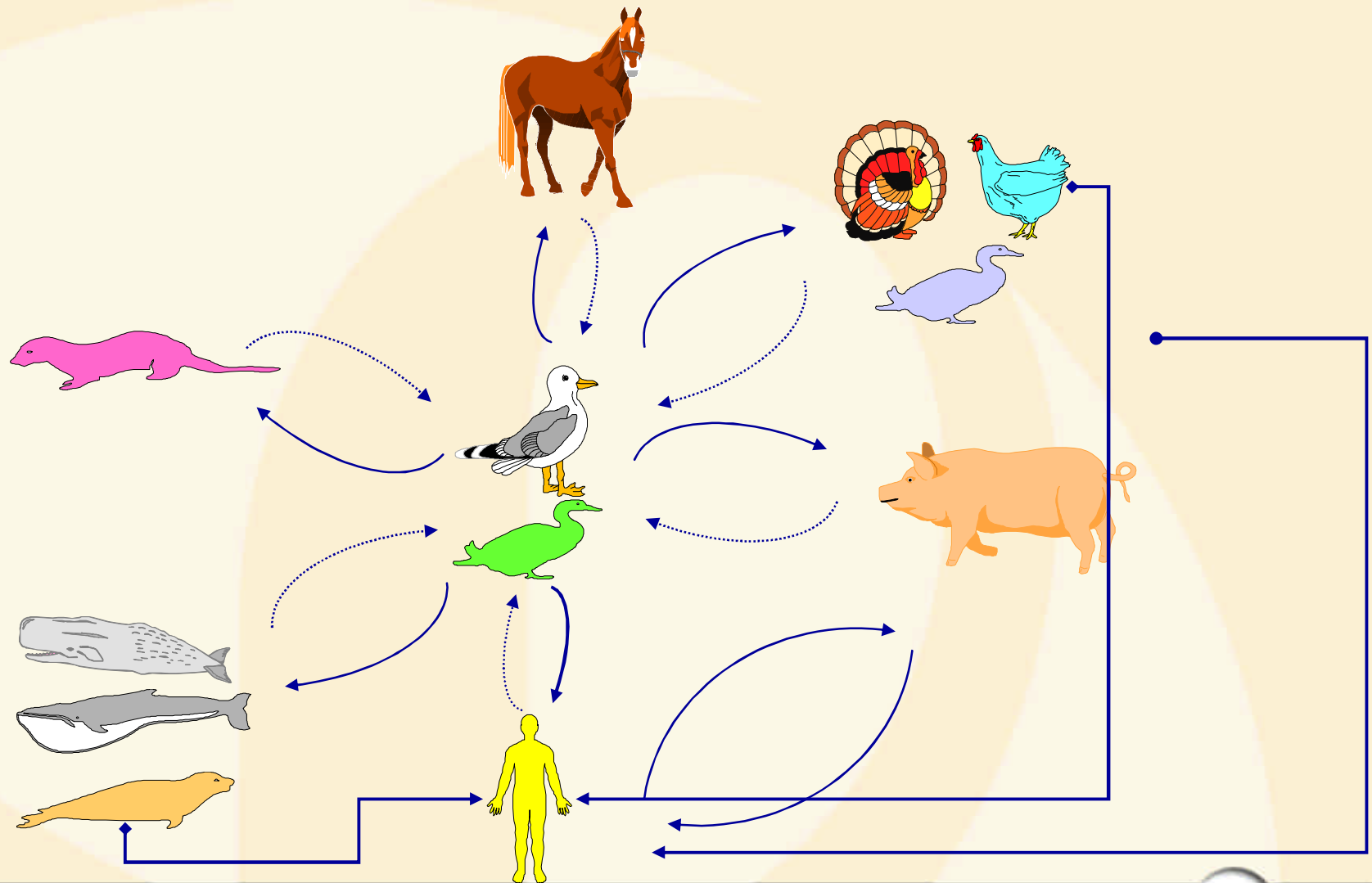


# Genèse et phases des épidémies





# Transmission interespèces des virus de grippe A





# Une cinquantaine d'ordres d'Oiseaux: 12 infectés naturellement par les virus grippaux



Deux ordres très importants: Ansériformes et Galliformes

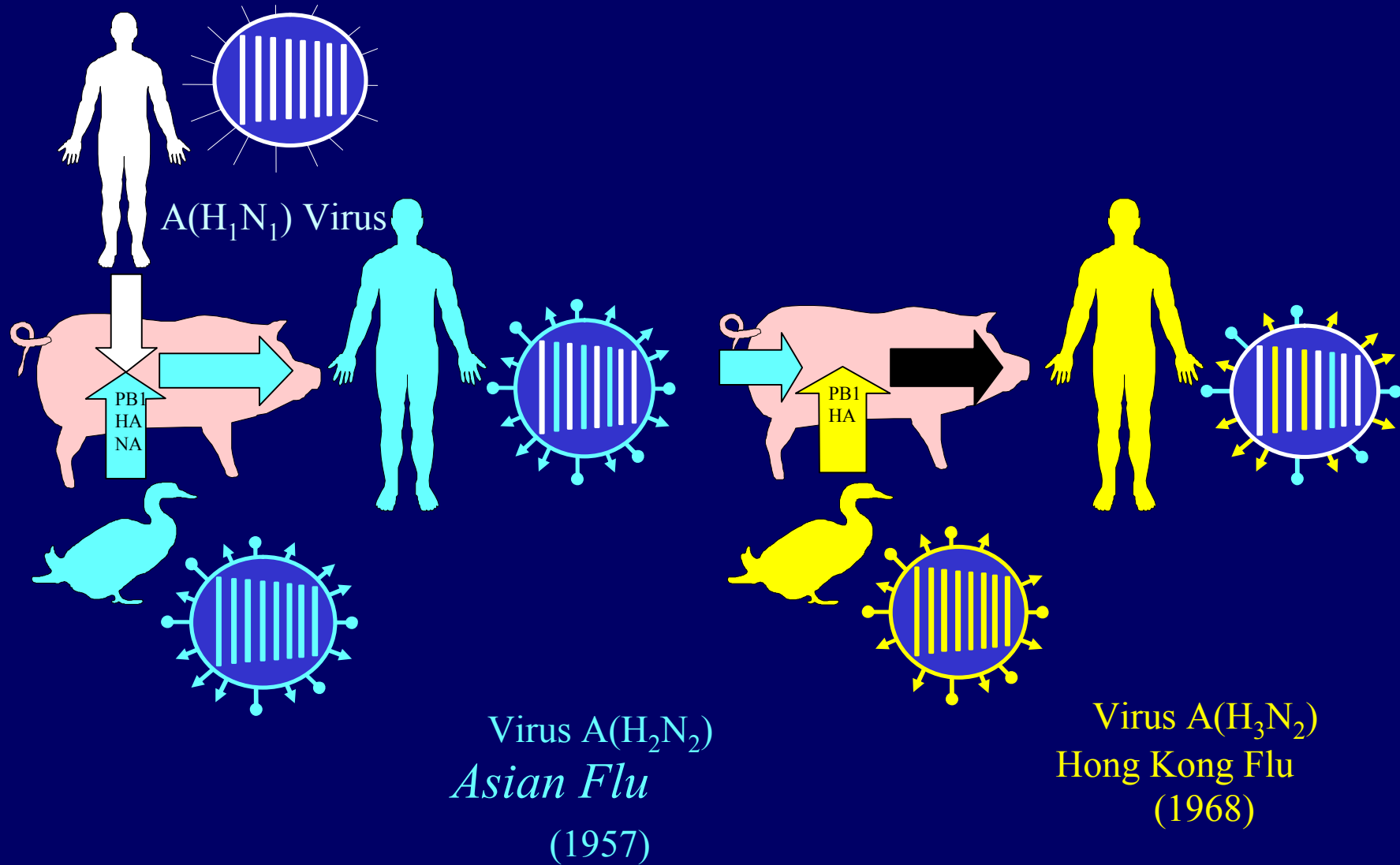
Classes/Ordres <i>Familles</i>	Types d'hémagglutinines « inféodés »	Types de neuraminidases « inféodés »
<b>Classe des Oiseaux</b>	<b>TOUS</b>	<b>TOUS</b>
Ordre des Ansériformes <i>Famille des Anatidés</i>	<u>H1</u> , <u>H2</u> , <u>H3</u> , H4, <u>H5</u> , H6, H7, H8, H10, H11, H12, H14, H15 Peu fréquent : <u>H9</u> Jamais à très rare : H13	<u>N1</u> , <u>N2</u> , N3, N4, N5, N6, N7, <u>N8</u> , N9
Ordre des Galliformes <i>Famille des Phasianidés</i>	<u>H5</u> , H7, <u>H9</u> ,	<u>N1</u> , <u>N2</u> , N3, N7
Ordre des Passériformes	<u>H3</u> , H4, H7	<u>N1</u> , N7, N8
Ordre des Charadriiformes <i>Famille des Laridés</i>	<u>H5</u> , <u>H2</u> , H4, H7, H11 H13	<u>N1</u> , <u>N2</u> , N3, N6, <u>N8</u> , N9
Ordre des Psittaciformes	<u>H3</u> , H4, H7	<u>N1</u> , N6
Ordre des Struthioniformes	<u>H3</u> , H4, <u>H5</u> , H7, <u>H9</u> , H10	<u>N1</u> , <u>N2</u> , N3, N6, N9
Ordre des Procellariiformes	<u>H5</u> , H6, H15	N3, N5, N9
Ordre des Pelicaniformes	<u>H3</u>	<u>N8</u>
Ordre des Columbiformes	<u>H9</u>	<u>N2</u>
Ordre des Falconiformes	H6	N4
Ordre des Upupiformes	H4	<u>N8</u>
Ordre des Ciconiiformes	<u>H3</u>	<u>N8</u>

Espèces migratrices, colonies sédentaires + domestiques

Espèces domestiques très sensibles à la peste aviaire + contact avec Ansériformes

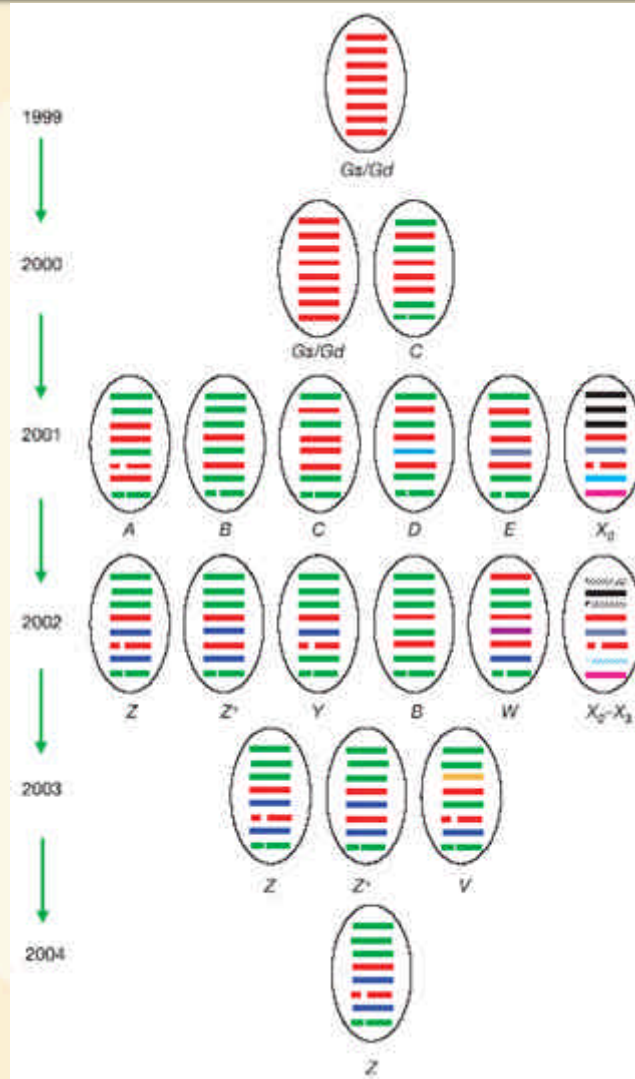


# Hypothetical mechanism having led to the emergence of A(H2N2) and A(H3N2) subtypes of influenza A viruses





## Les génotypes de virus grippaux A(H5N1) réassortants en Asie orientale



• Les huit segments génomiques sont de haut en bas: **PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, M et NS.**

Chaque couleur représente un lignage (le rouge indique Gs/Gd/1/96). Les génotypes (indiqués par des lettres) sont définis sur la base de la phylogénie du gène.

• Les génotypes **A, B et C** résultent du réassortiment de Gs/Gd/1/96 et de un ou plus virus d'oiseau aquatique.

• Le génotype **D** a été créé quand le gène NP du génotype C a été remplacé par celui de virus proches de Dk/HK/Y280/97(H9N2).

• Le génotype **E** a été créé quand le gène NP du génotype C a été remplacé par un gène d'un autre virus d'oiseau.

• Des réassortiments supplémentaires du génotype **E** avec d'autres virus d'oiseaux aquatiques ont donné naissance aux génotypes **X0-X3**, qui se distinguent entre eux par l'origine des segments: PB2, NP et M.

• Des réassortiments supplémentaires des génotypes **A ou B** avec d'autres virus d'oiseaux aquatiques ont permis la création des génotypes **V, Y, Z et Z+**. Il est aussi possible que le Gen. V résulte du réassortiment du génotype Z avec d'autres virus aquatiques sauvages

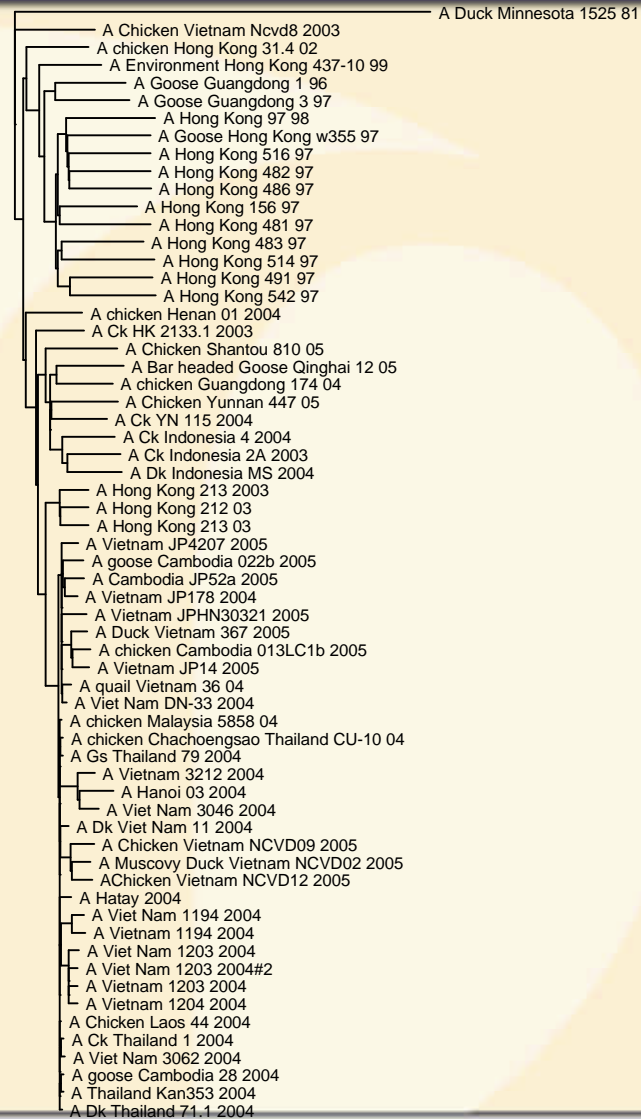
Source: Li K.S. et al, Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia, 2004, Nature, vol 430, p 209-213



INSTITUT PASTEUR



# Phylogénie des HA des virus A(H5N1) humains et animaux

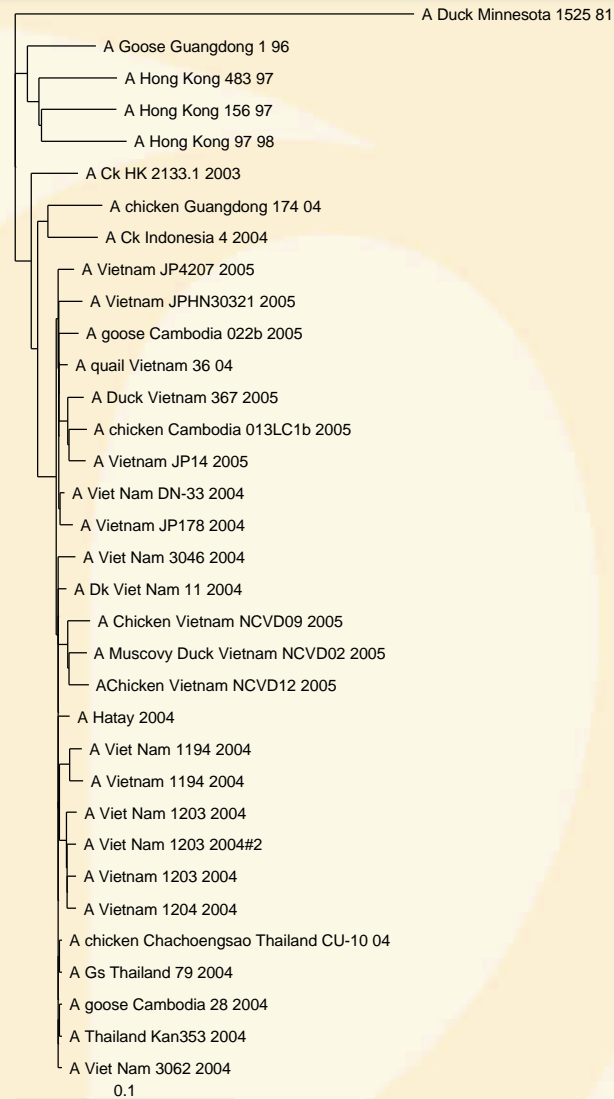


0.1



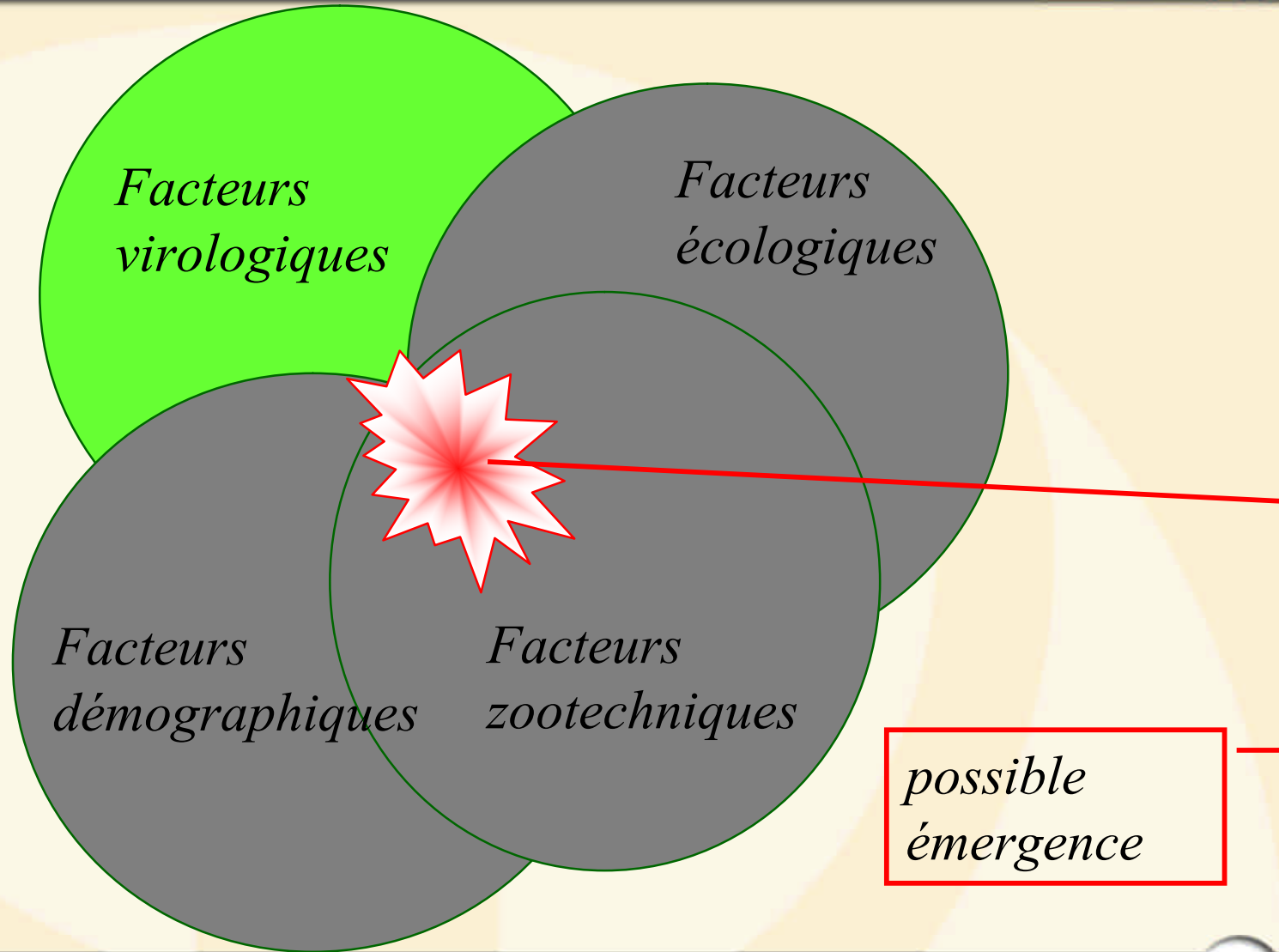


# Phylogénie des HA des virus A(H5N1) humains et animaux





# Facteurs impliqués dans l'émergence possible de souches de virus grippaux à potentiel pandémique





## Risque de réassortiment



- **Si une épidémie de grippe humaine dans une région dure en moyenne 12 semaines**
- **Si la prévalence dans la population totale de cette grippe humaine sur cette période est de 10%**
- **Si la fenêtre de co-infection par un virus aviaire pendant la phase précoce de l'infection grippale par un virus humain est de 1 jour**
- **Alors la proportion de la population susceptible d'abriter une co-infection est de 0,12%**





## Risque de réassortiment



- Si le réassortiment arrive dans tous les cas de co-infection, alors la probabilité de réassortiment pour n cas humains d'infection par la grippe aviaire est de:

$$1-(1-0,0012)^n$$

- Pour un risque de réassortiment de 50%, n = 600
- Pour un risque de réassortiment de 5%, n = 45
- Ici n=114, soit un risque de 13%

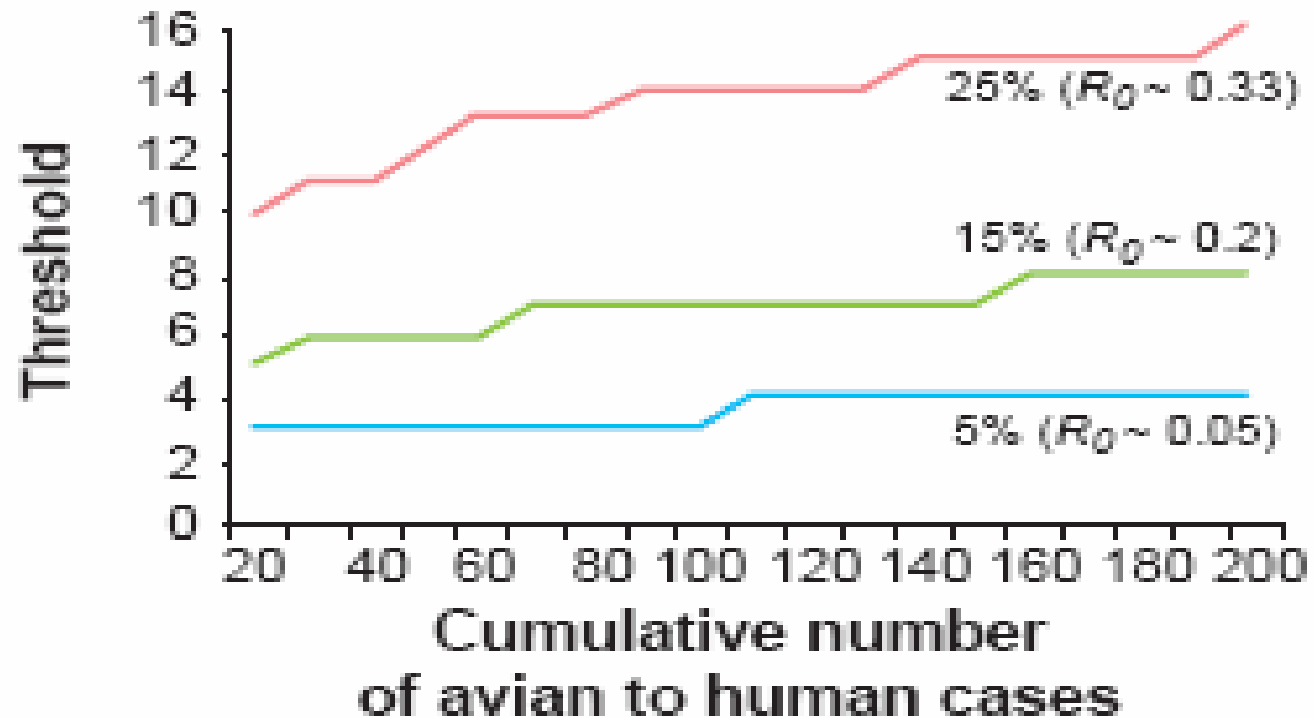




## Surveillance de la taille des «clusters» des cas groupés



Ici, 2 cas de transmission inter-humaine possible:  
 $R_0=0,06$



Threshold size of the largest cluster expected by chance for a range of levels of human-to-human transmission, as quantified by the proportion of avian-to-human cases generating secondary cases (approximate  $R_0$  values are also shown). Anomalous behavior might be suspected if a cluster exceeds this threshold size. Note how the expected maximum cluster size increases cases accumulate.



## Diversité génétique virale



Les deux causes principales de la diversité génétique virale sont:

- les mutations (y compris les échanges génétiques) et
- la taille des populations

• Quand les deux augmentent, le spectre des hôtes disponibles pour les descendants viraux en font autant.

**La taille des populations virales est dépendante de celle des populations d'hôtes (animaux et hommes) et du territoire tissulaire dans lequel le virus peut se multiplier.**





## Taille des populations et probabilité d'émergence d'un virus adapté à l'homme par mutation



- Si l'on considère le taux de mutation du génome des virus grippaux de type A (basé sur la portion HA1 de l'hémagglutinine) soit  $5 \times 0,001$  par nucléotide et par an
- Si l'on considère qu'il faut
  - Une mutation pour adapter le virus à l'homme (ex A: Position 226 HA et spécificité d'attachement)
  - Deux mutations ( A + B: Position 627 PB2, thermodépendance)
  - Trois mutations (A+B+C)
- Alors la probabilité de voir apparaître, sur un an, un virus adapté est: 0,005;  $5 \times 10^{-6}$ ;  $5 \times 10^{-9}$  s'il en faut quatre  $5 \times 10^{-12}$





## Démographie



- **Démographie humaine**

**Chine:  $1,3 \cdot 10^9$**

**Vietnam:  $7,5 \cdot 10^7$**

**Thaïlande:  $5,7 \cdot 10^7$**

**Pays-Bas:  $1,7 \cdot 10^7$**

- **Démographie aviaire domestique**

**Pays-Bas:  $1,2 \cdot 10^8$**

*Lumières des régions habitées sur terre*



INSTITUT PASTEUR



## Taille des populations et probabilité d'émergence d'un virus adapté à l'homme par mutation

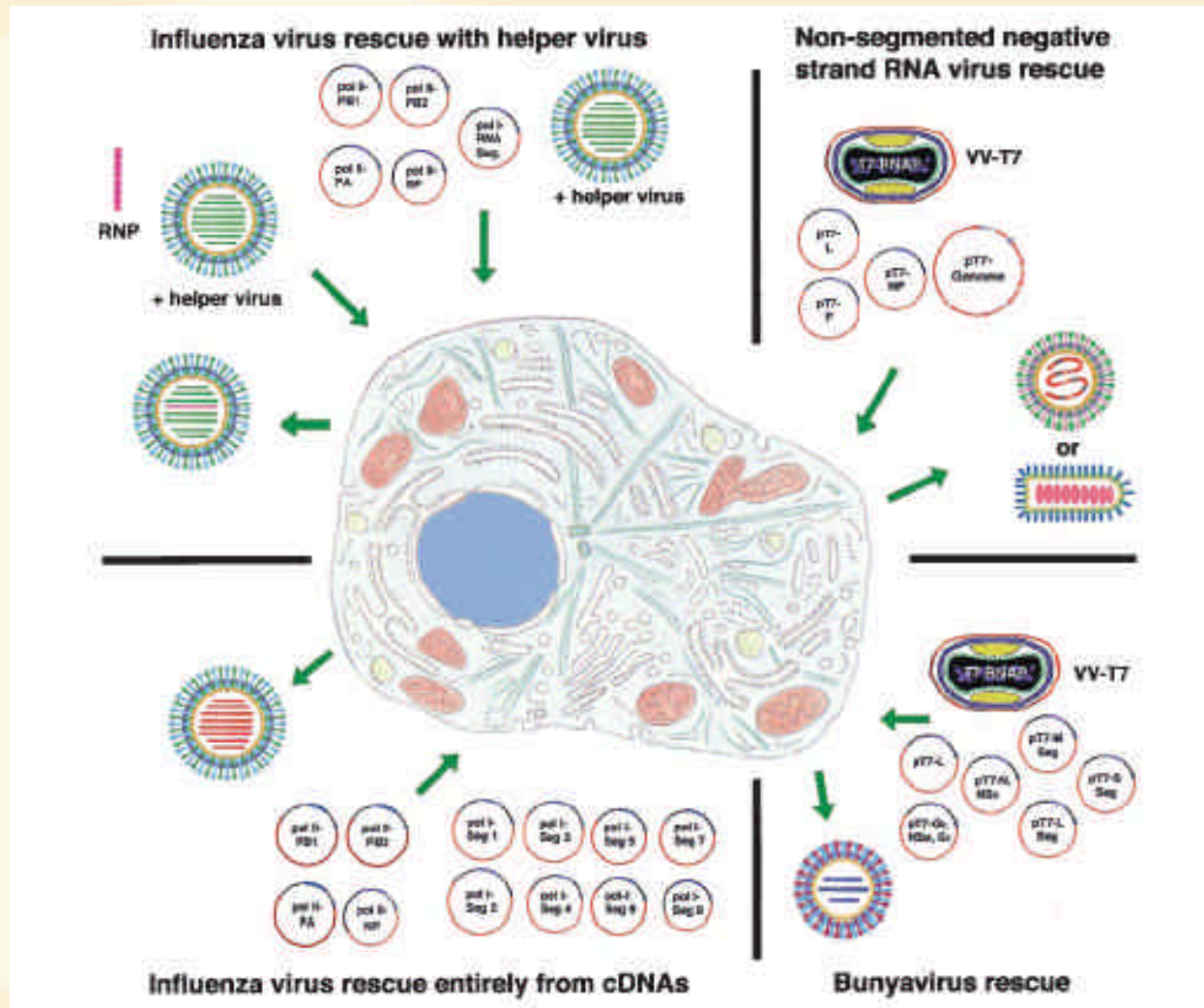


- Si la probabilité de voir apparaître, sur un an, un virus adapté est: 0,005;  $5 \times 10^{-6}$ ;  $5 \times 10^{-9}$  s'il en faut quatre  $5 \times 10^{-12}$
- Si l'on considère que depuis la survenue de l'épizootie de grippe aviaire à virus A(H5N1) en Asie, la population aviaire domestique annuelle infectée par le virus a cru d'un facteur:
  - 10, 100, 1000, 10000, 100000
- Alors la probabilité de voir apparaître, sur un an, un virus adapté à l'homme devient pour  $5 \times 10^{-9}$ 
  - $5 \times 10^{-8}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-4}$ ,  $5 \times 10^{-3}$





# Vaccin antigrippal A(H5N1) pour l'homme et la génétique inverse





# Schémas d'introduction et adaptation virale chez l'homme

