



La grippe à travers les âges

Bruno LINA

Laboratoire de Virologie de l'IAI et CNR des virus respiratoires, HCL,
Virpath (CIRI) INSERM U1111, CNRS 5308, ENS Lyon, UCBL,
Lyon, France

Liens d'intérêts

- Expert auprès de l'OMS et de l'ECDC
- Responsable du GEIG au sein de la SFM
- Président du CS d'Immuniser.Lyon
- Président du CS du GIHSN de la Fondation for Influenza Epidemiology
- Co-Président du CS du Global Influenza and RSV Initiative

- Prise en charge de déplacement pour réunions scientifiques par Sanofi-Pasteur et Abbott

- Aucune rémunération personnelle depuis 2010

Les dates clefs de la grippe

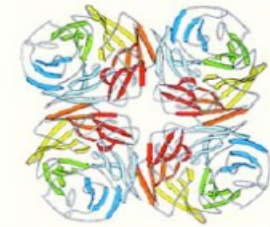
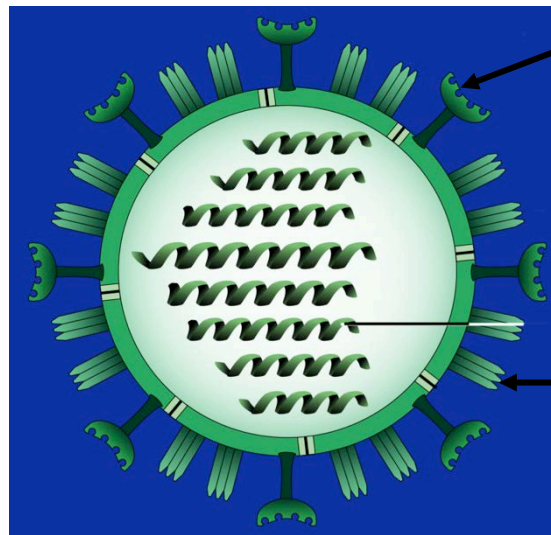
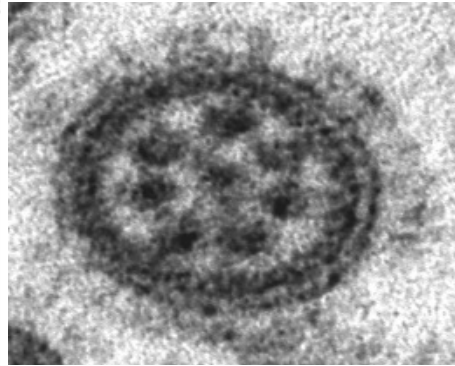
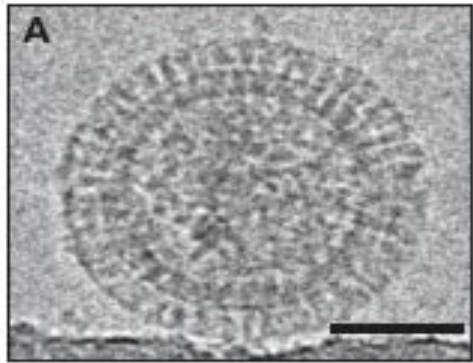
- - 410 Hippocrate fait la première description d'une « épidémie » de grippe
- 1173 description d'une épidémie d'infection respiratoire en Europe avec 10% de mortalité
- 1357 première utilisation du mot influenza « Influenza di fredo » en Italie
- 1414 description d'une épidémie massive a Paris
- 1580 description d'une vague épidémique arrivant d'Asie et se répandant en Europe et en Afrique
- 1666 première définition d'une pandémie en Grande Bretagne
- 1729 Louis XV est touché par une vilaine infection respiratoire surnommée « follette »
- 1768 Voltaire présente une infection respiratoire sévère lors de son séjour a St Petersburg qu'il appelle la Grippe (analogie avec Grippen des Allemands)
- 1837 50% de la population parisienne est « au lit », Paris étant un gigantesque hôpital

Les dates clefs de la grippe

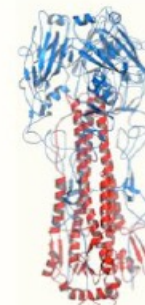
- 1889 description d'une épidémie venant de Russie.
- 1918 Grippe espagnole : 40 millions de morts, entre 600 et 1000 millions de cas. Décès de nombreuses personnalités (Edmond Rostand, Guillaume Apollinaire, Gustave Klimt, Aegon Schiele). Impact sur la guerre?
- 1934 premier virus influenza cultivé (influenza porcin) : PR8
- 1945 premiers vaccins contre la grippe
- 1949 épidémie massive suspectée a tort d'être une pandémie. Réflexion sur l'impact de la grippe
- 1957 Grippe Asiatique : Pandémie a virus A2
- 1968 Grippe de Hong Kong : Pandémie a virus A3
- 1977 Pseudo pandémie Russe : ré-introduction du virus H1N1 (Monto)
- 1981 description de la structure de la HA et du mécanisme de fusion (Skehel)
- 1983 description de la structure de la NA (Coleman)

Les dates clefs de la grippe

- 1994 première théorie du réassortiment génétique et du vecteur porcin (Scholtissek)
- 1996 développement du système de génétique inverse (Garcia Sastre)
- 1997 premiers cas de H5N1 (grippe aviaire) a Hong Kong (CDC)
- 2005 reconstruction complète du virus H1N1 de 1918 (Tumpey)
- 2003-2006 réapparition du H5N1 a Hong Kong et dissémination en Asie, en Europe et en Afrique
- 2005 mise en route des plans Pandémiques Nationaux
- 2009 pandémie de Grippe Porcine H1N1
- 2015 émergence du concept de vaccination universelle (Palese)
- 2018 centenaire de la pandémie H1N1

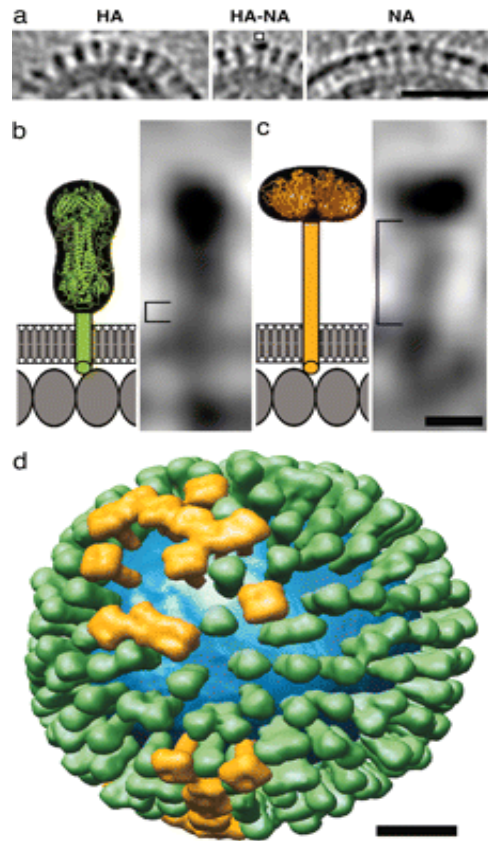


Neuraminidase (N)

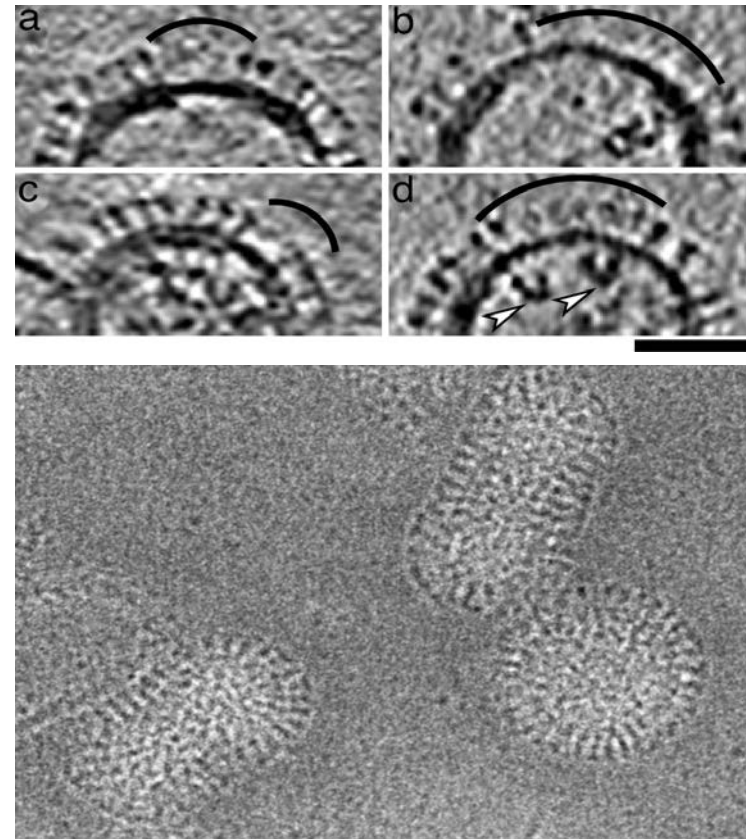


Haemagglutinin (H)

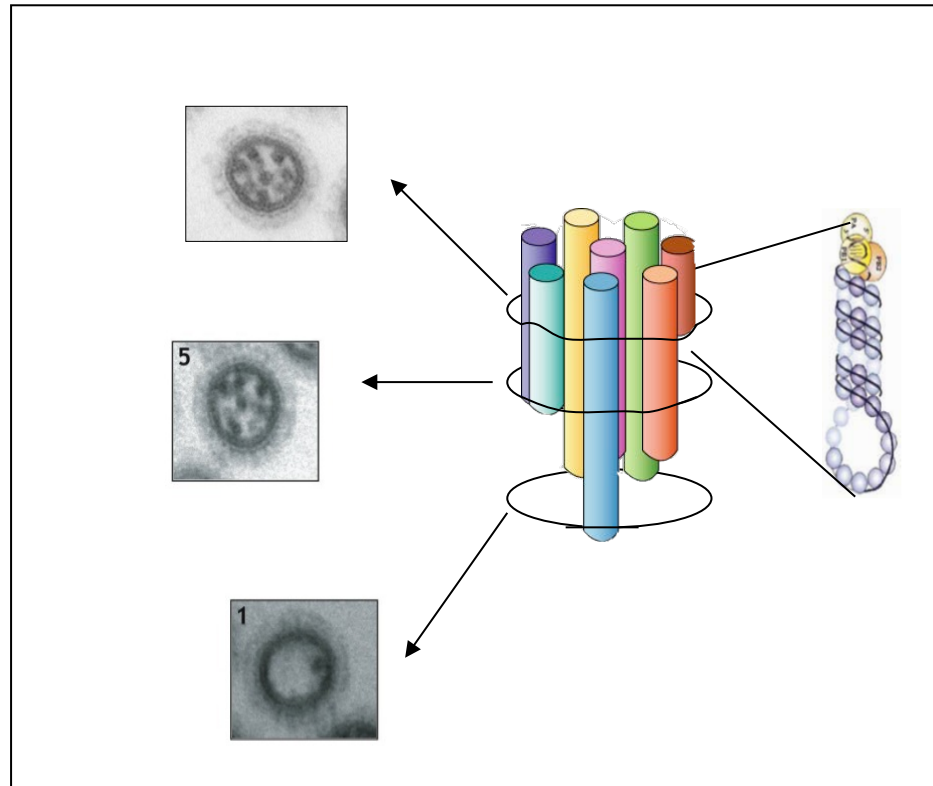
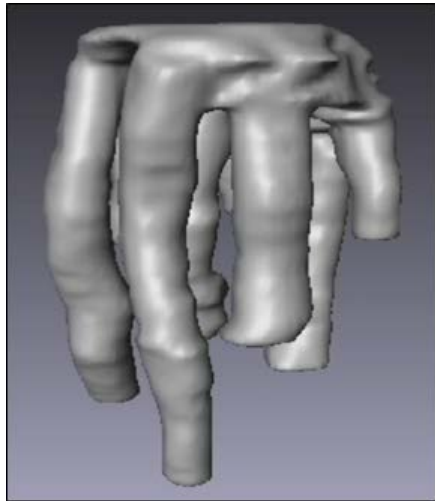
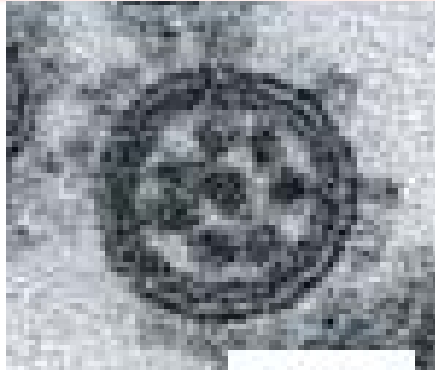
Influenza virus et ses glycoprotéines de surface



A Harris, 2006, V Moules 2010

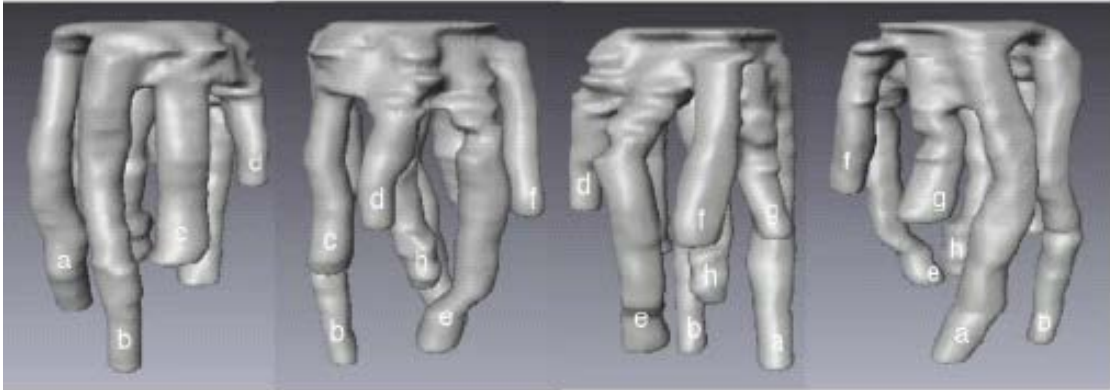


Influenza type A : organisation interne

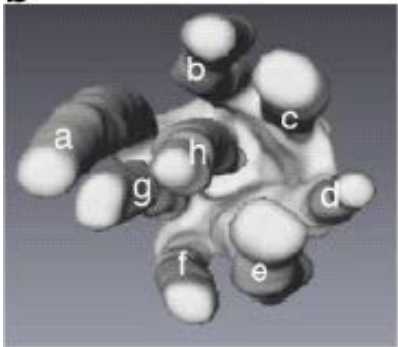




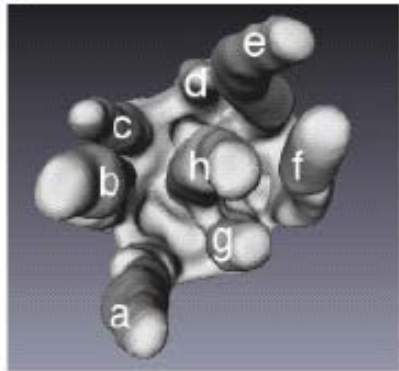
a



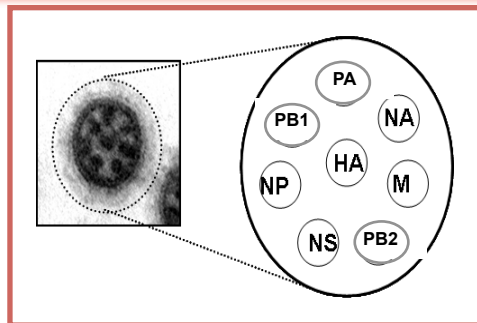
b



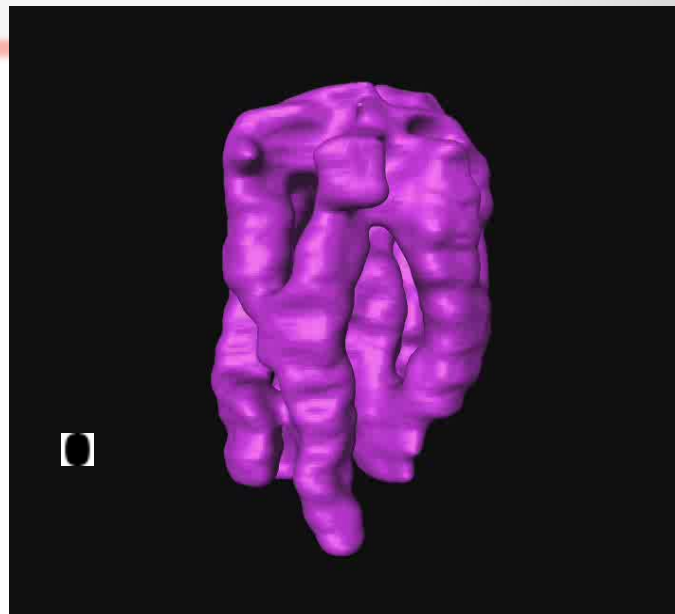
c



Incorporation sélective des segments de gène : réseau d'interactions (1)



Reconstruction des données tomographiques

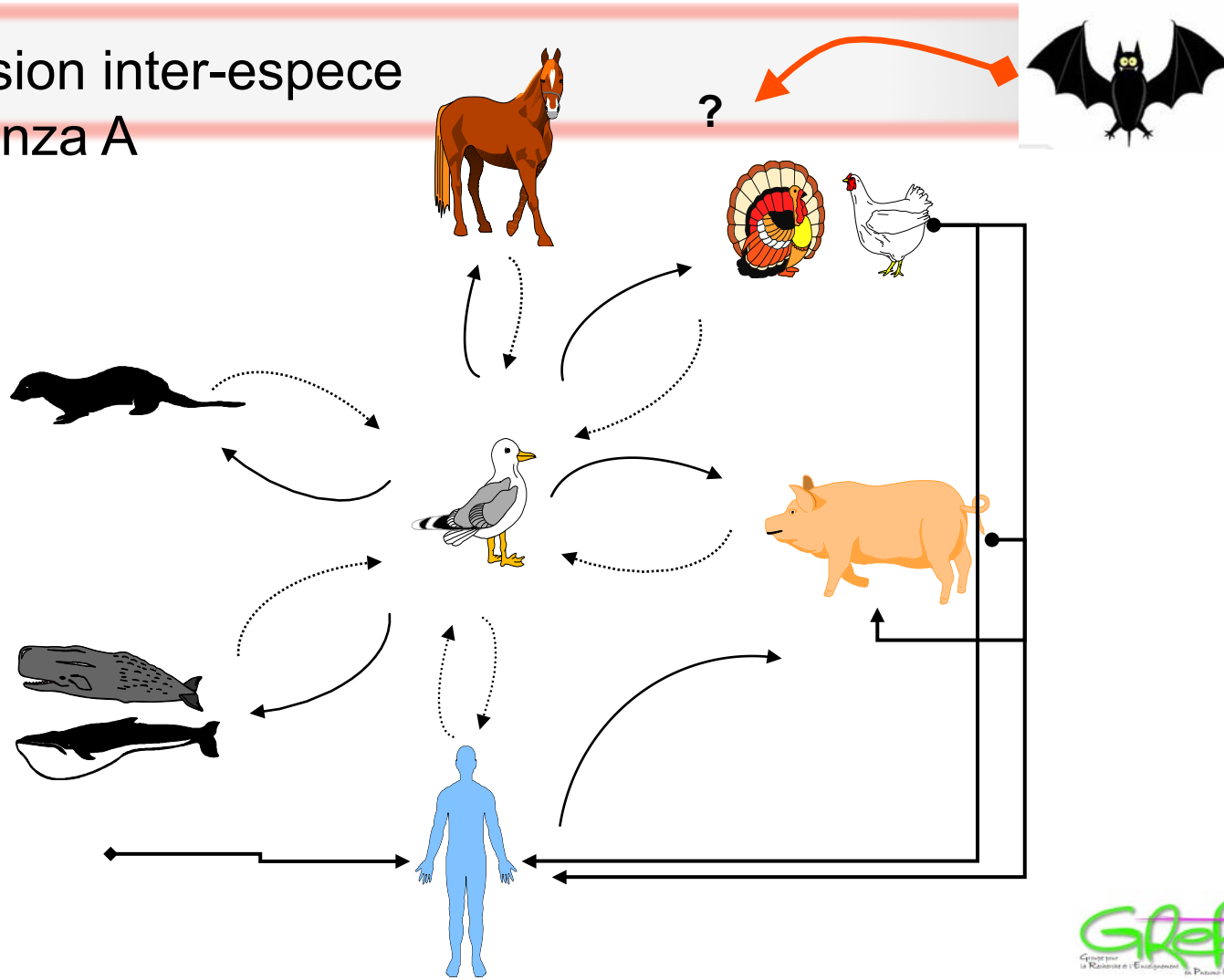

































Interconnexions entre les 8 vRNPs dans la particule virale : interaction ARN/ARN, ARN/protéine et/ou protéine/protéine



Naissance d'un virus pandémique

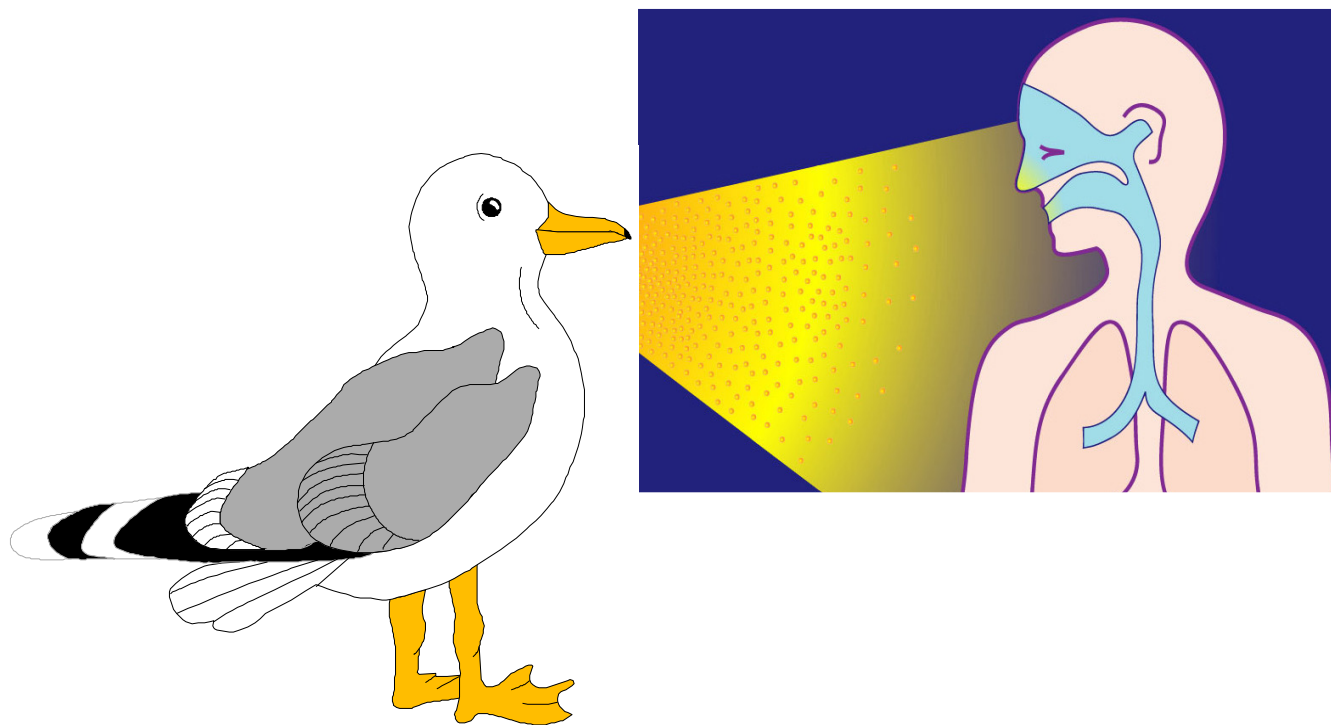
Transmission inter-espece des Influenza A



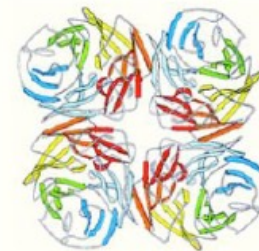
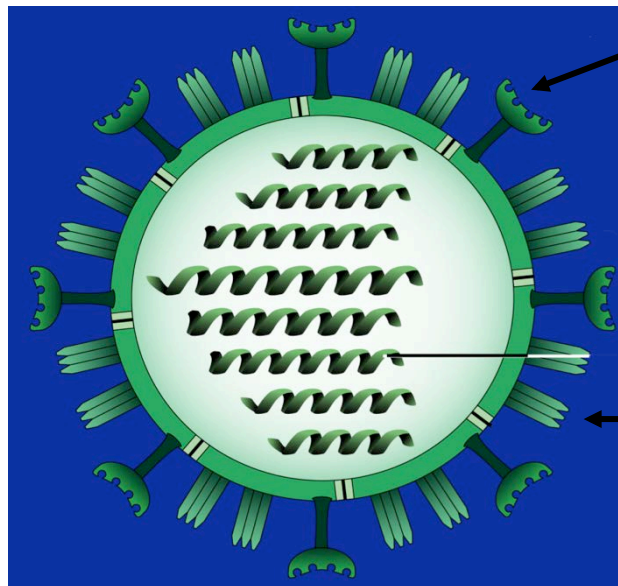
H1				
H2				
H3				
H4				
H5				
H6				
H7				
H8				
H9				
H10				
H11				
H12				
H13				
H14				
H15				
H16				
H17-18				

**Nouvelle classification
et distribution par hôte
des hémagglutinines des
virus Influenza de type A**

La grippe aviaire: une infection impossible



Elements clef du virus

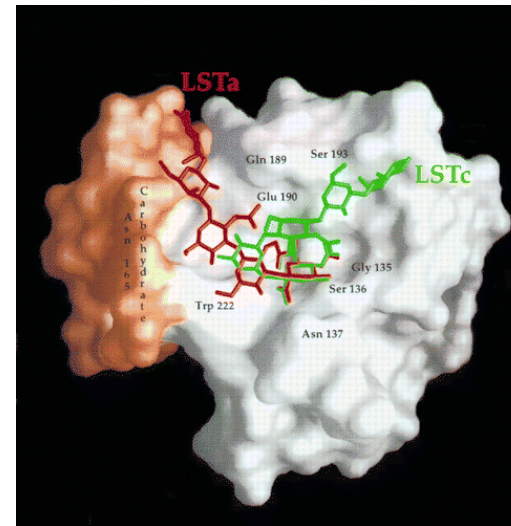
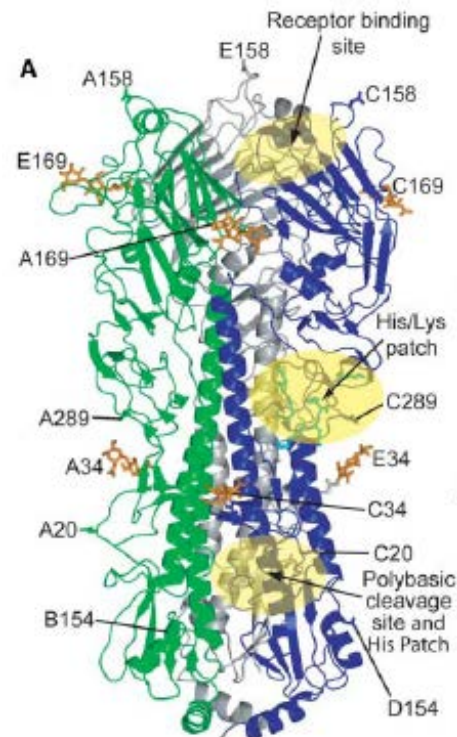


Neuraminidase (N)



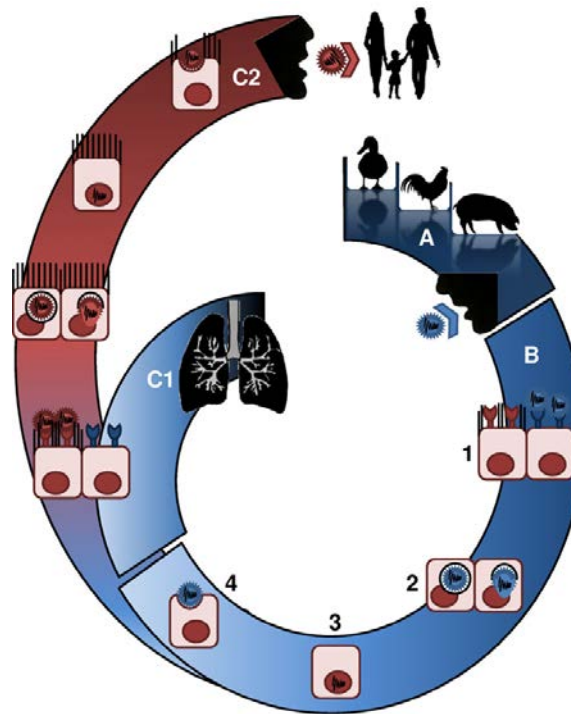
Haemagglutinin (H)

Variations sur le RBS : $\alpha 2,3$ et $\alpha 2,6$

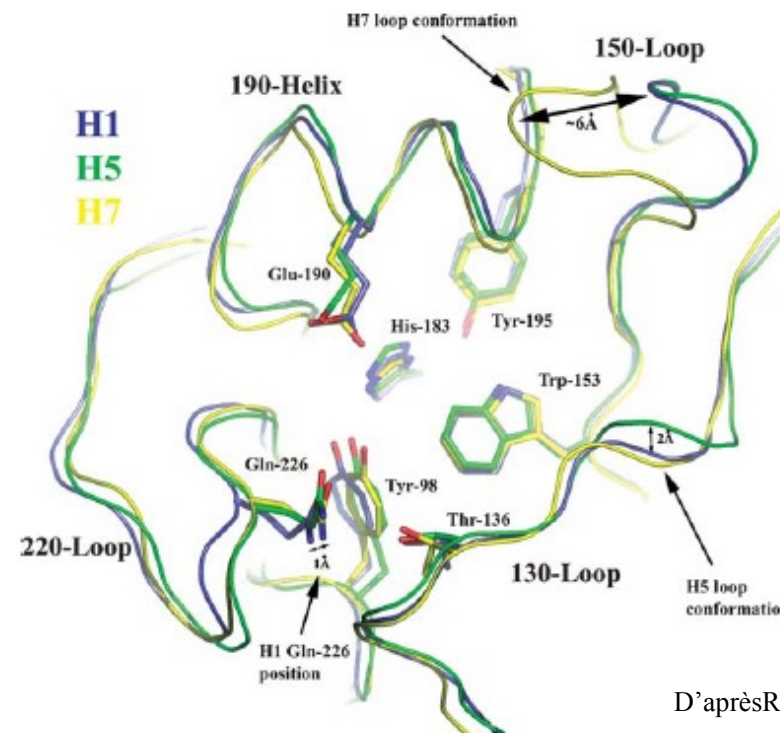


D'après Skehel & Wiley, 2000

Les étapes du franchissement

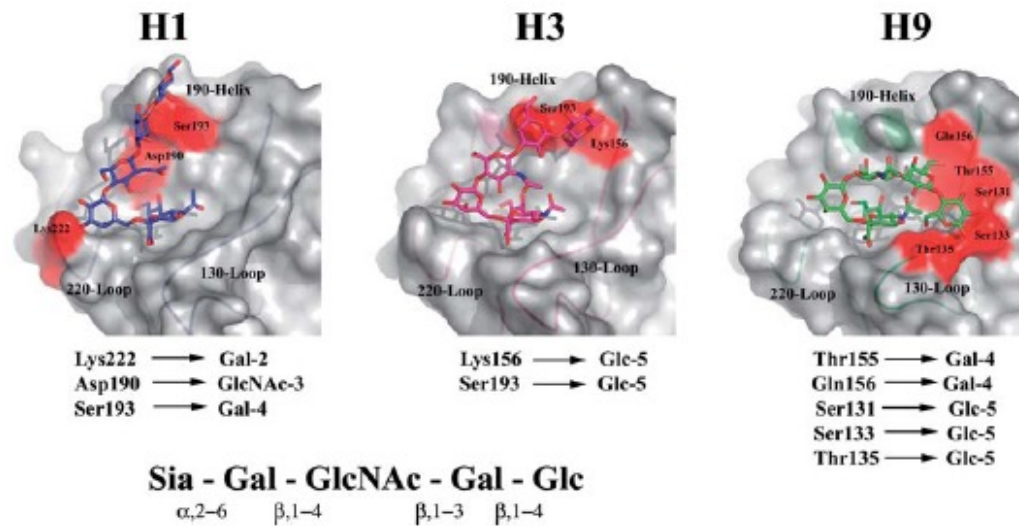


Zones clef du RBS



D'après RJ Russell, G. Iucocconi, J. 2006

Zones d'interaction entre RBS et acides sialiques $\alpha 2,6$



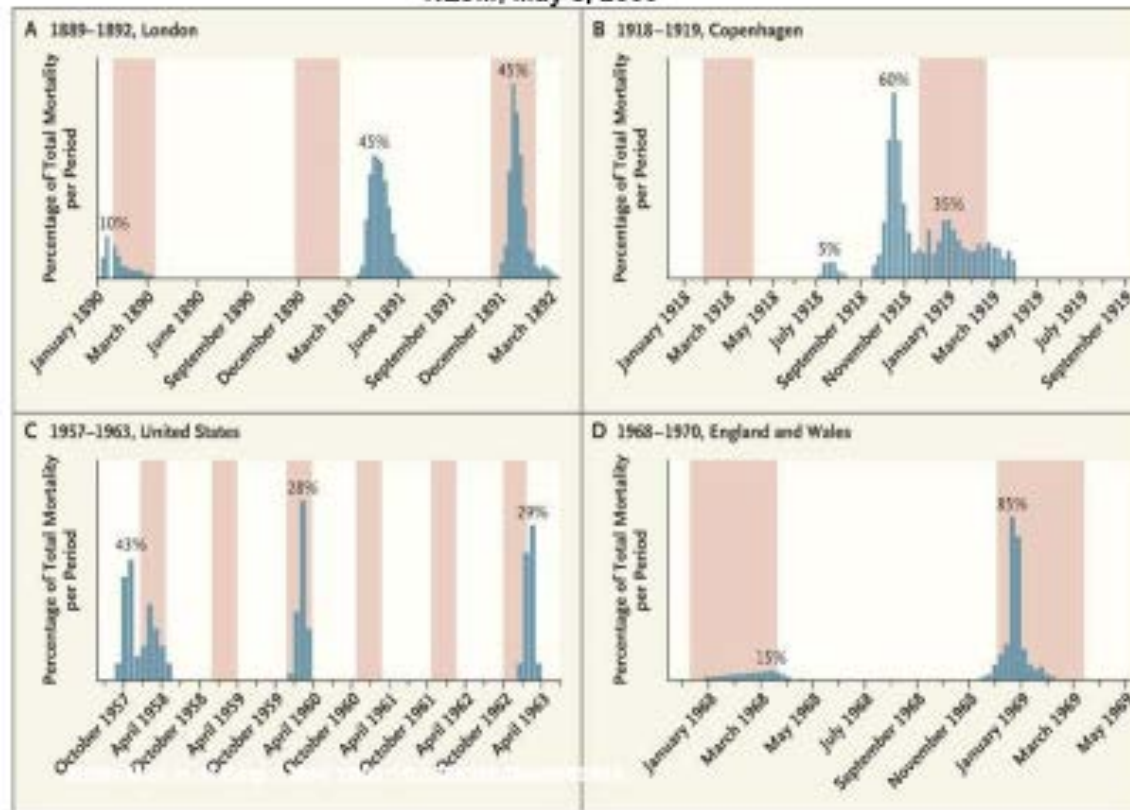
D'après RJ Russell, G lucoconj J 2006



Que connaît-on des pandémies?

Signature Features of Prior Pandemics

NEJM, May 8, 2009



Mortality Distributions and Timing of Waves of Previous Influenza Pandemics

Pandémie grippales du XXe siècle



1918: “Spanish Flu”

40-50 million décès

H1N1



1957: “Asian Flu”

1-4 million décès

H2N2

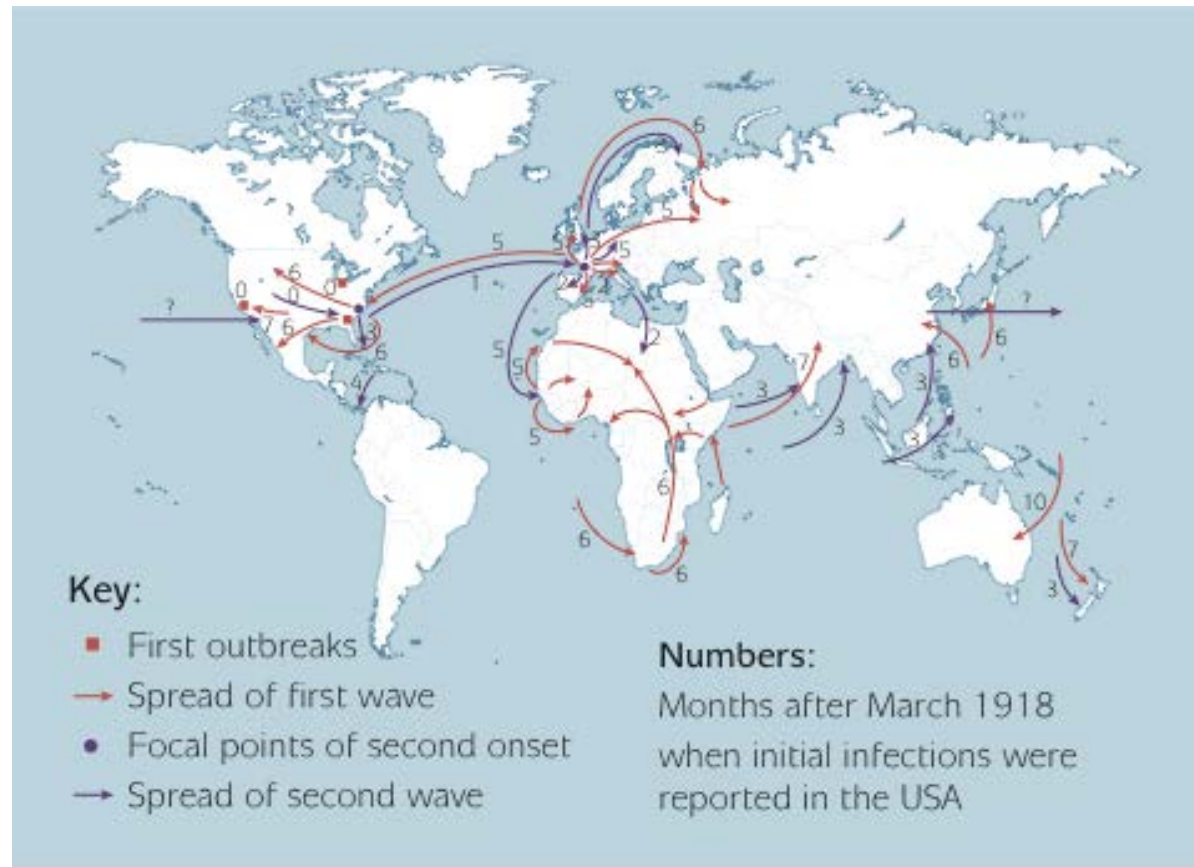


1968: “Hong Kong Flu”

1 million décès

H3N2

Influenza A H1N1 ; La grippe espagnole



23

Origine de l'épidémie

- Debut de la pandémie de 1918 :
 - Mars 1918 Camp Fuston USA



Diffusion de l'épidémie

- Debut de la pandémie de 1918 :
 - Mars 1918 Camp Fuston USA

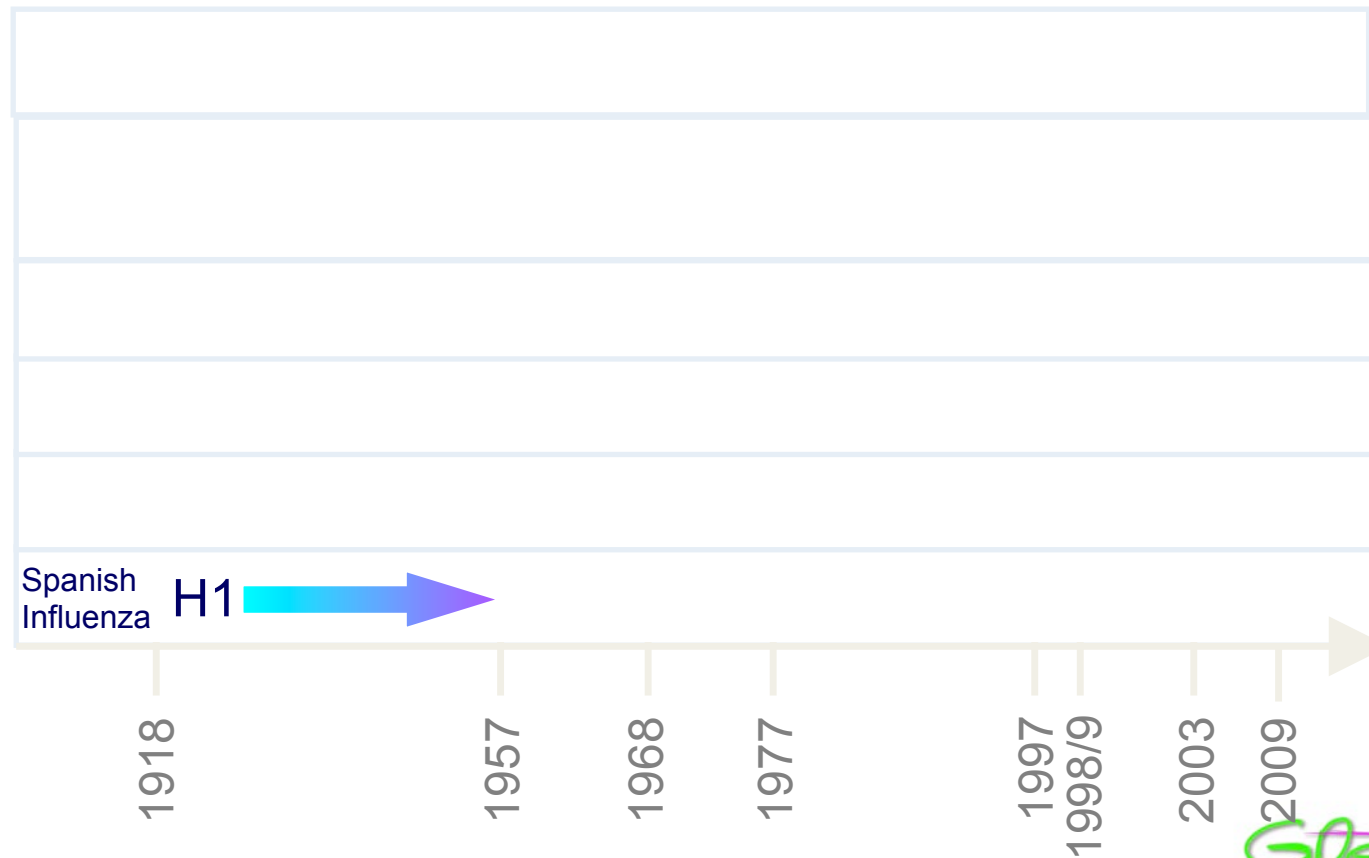


- Dissémination du virus : plusieurs millions de soldats en bateau
 - Ex : Agamemnon



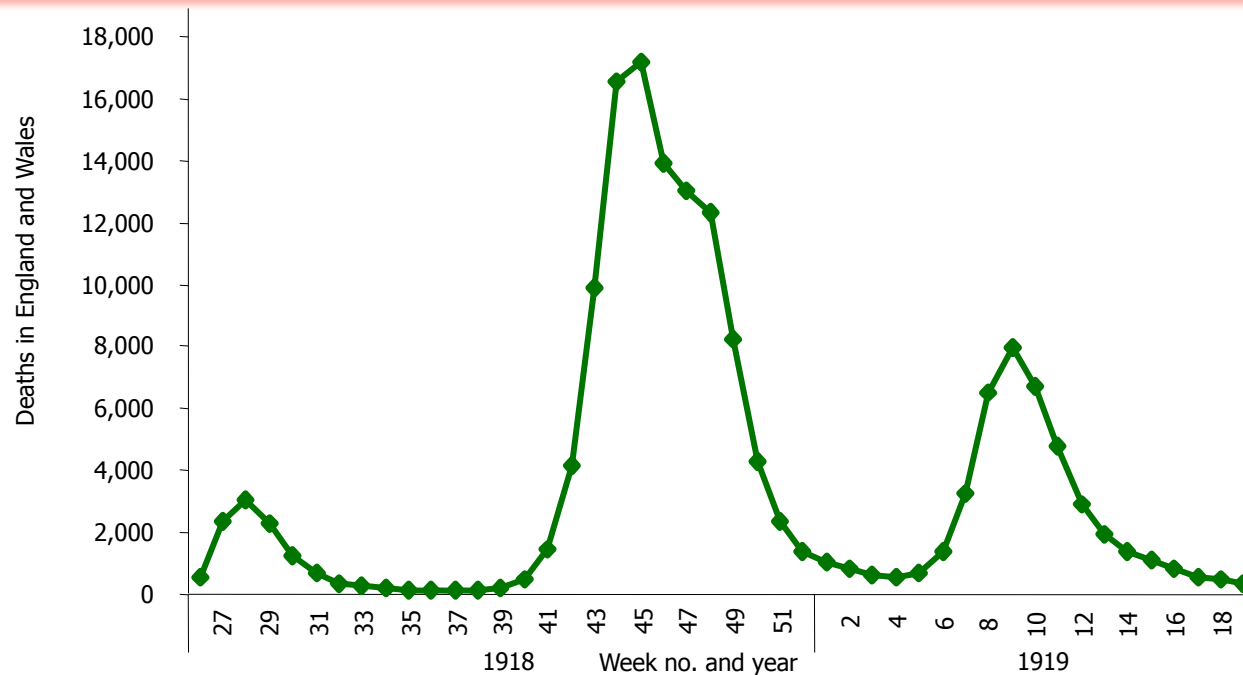


Historique et origine des virus circulants



Adapted from: McFee et al. Avian influenza: the next pandemic? Dis Mon. 2007 Jul;53(7):348-87.

1918/1919 : A(H1N1) décès, England and Wales



1918/19: 'Influenza deaths', England and Wales.
The pandemic affected young adults, the very young
and older age groups.

Transmissibility: estimated Basic Reproductive Number (R_0)

$R_0 = 2-3$ (US) Mills, Robins, Lipsitch (Nature 2004)

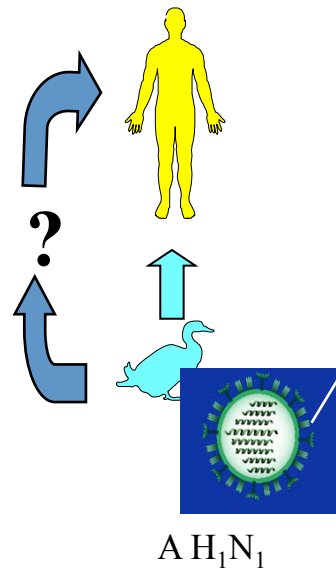
$R_0 = 1.5-2$ (UK) Gani et al (EID 2005)

$R_0 = 1.5-1.8$ (UK) Hall et al (Epidemiol. Infect. 2006)

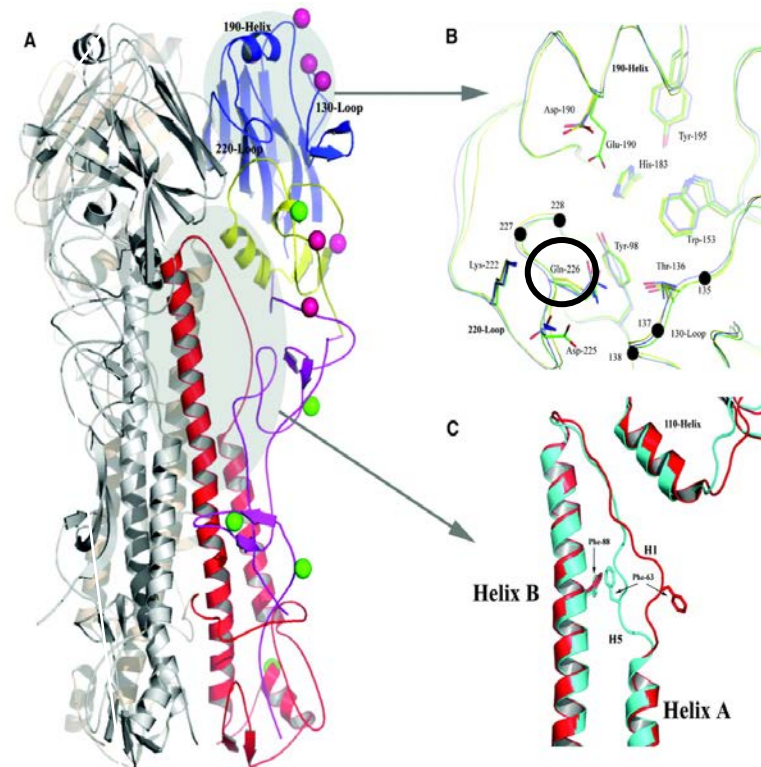
$R_0 = 1.5-3.7$ (Geneva) Chowell et al (Vaccine 2006)



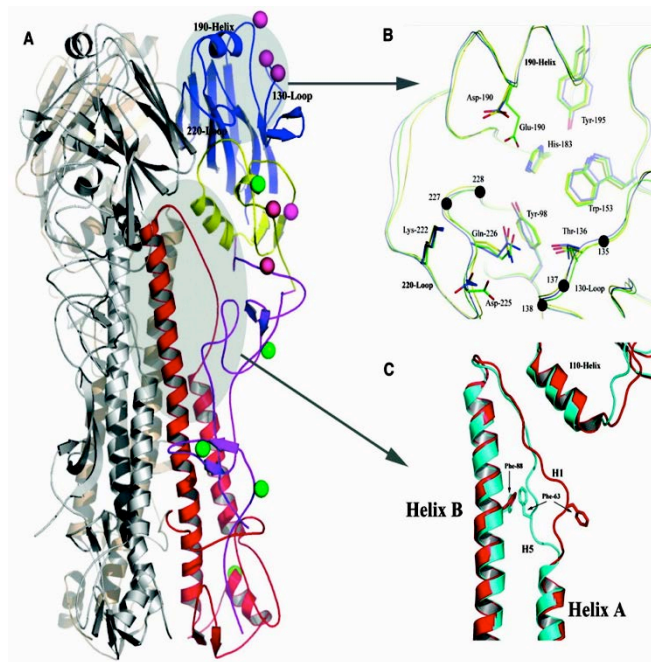
Mécanisme de l'émergence de A H1N1 : mutation du RBS



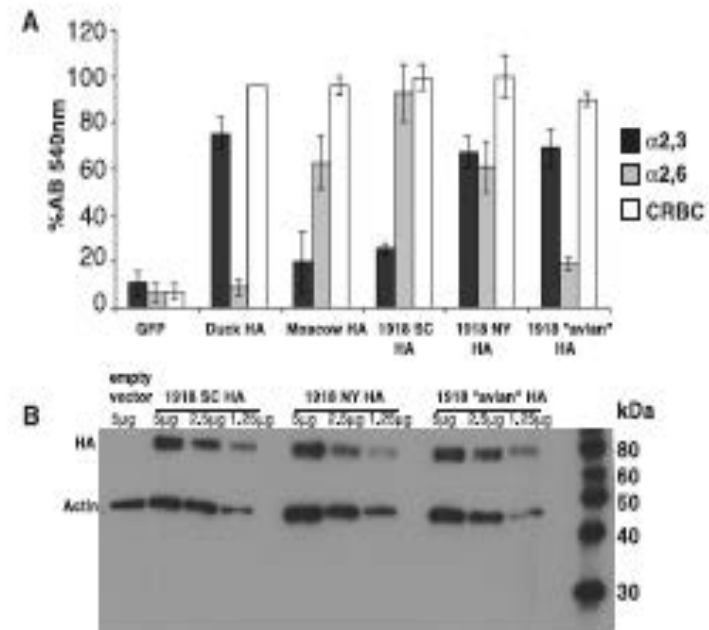
D'après Taubenberger



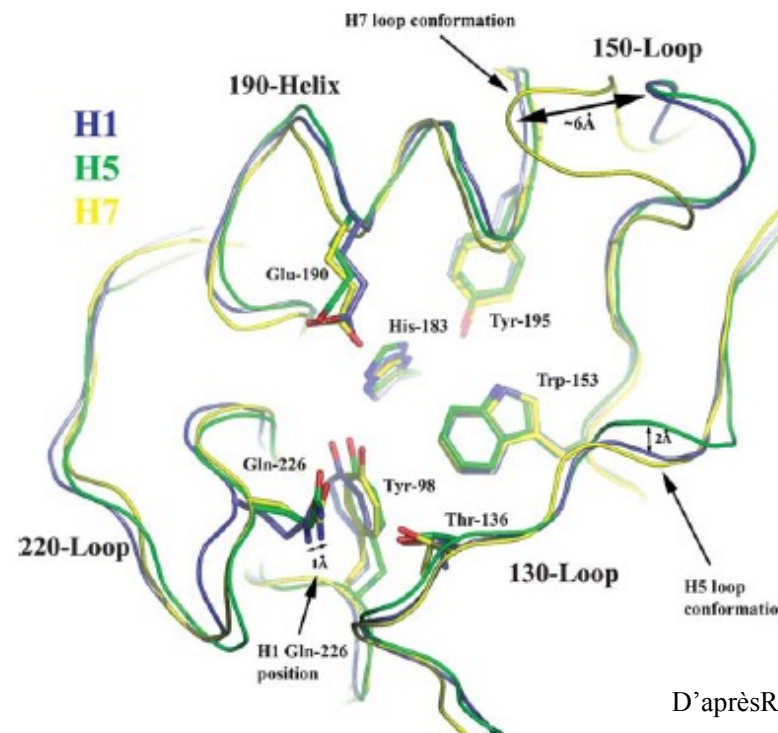
Bascule de l'attachement de H1N1 en 1918



D'après Taubenberger

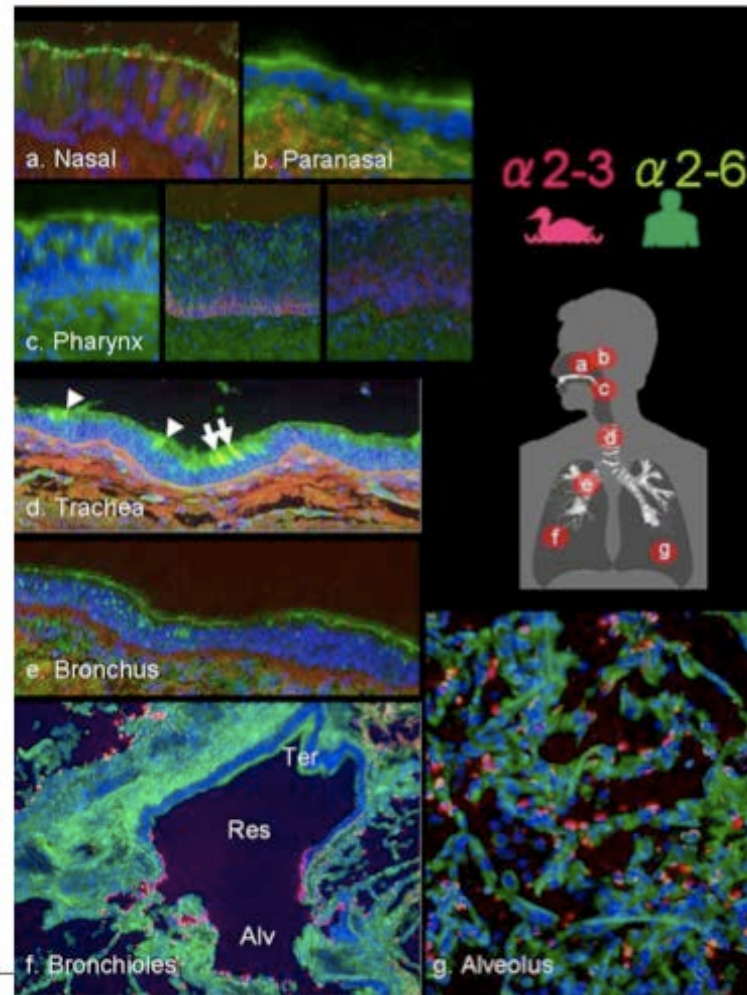


Zones clef du RBS

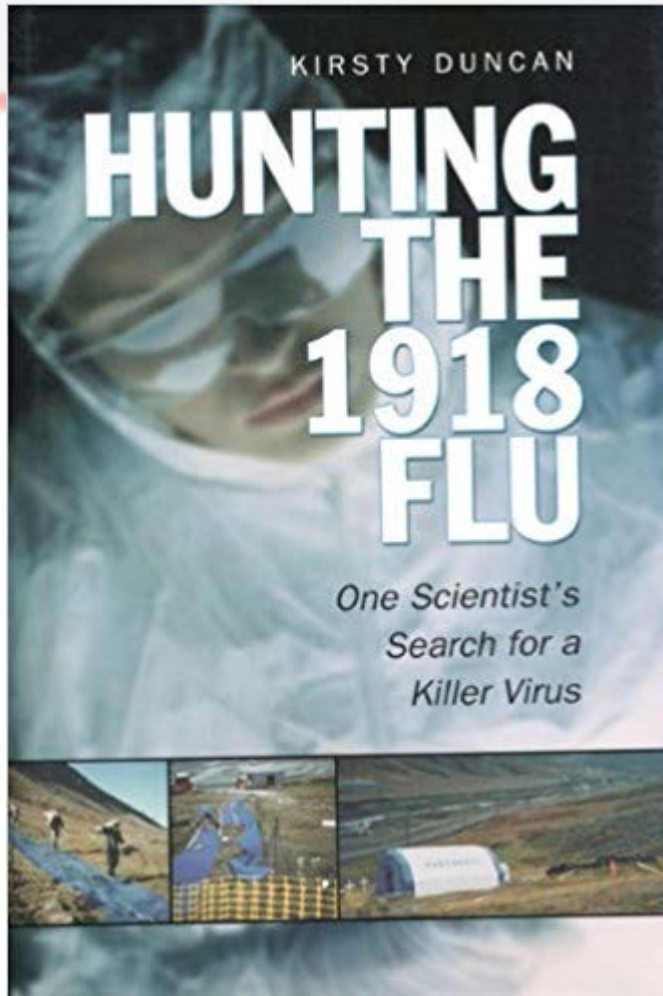


D'après RJ Russell, G lucoconj J 2006

Distribution des récepteurs α 2-6 et α 2-3 dans l'arbre respiratoire humain

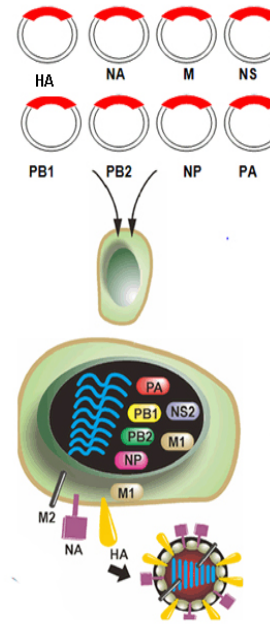
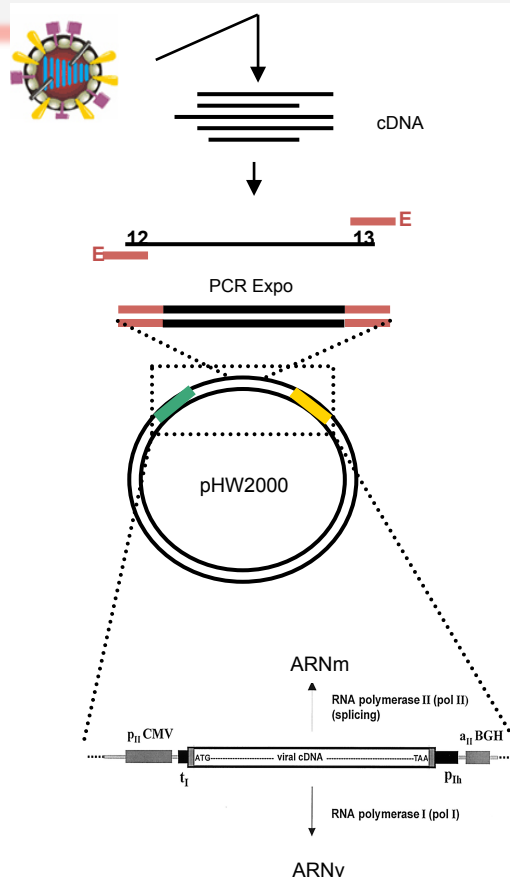


- Shynia, Nature 2006





Production de virus influenza *in vitro* : génétique inverse



www.aht.org.uk

Influenza pandemics in the XXth century



1957: “Asian Flu”

1-4 million

H2N2

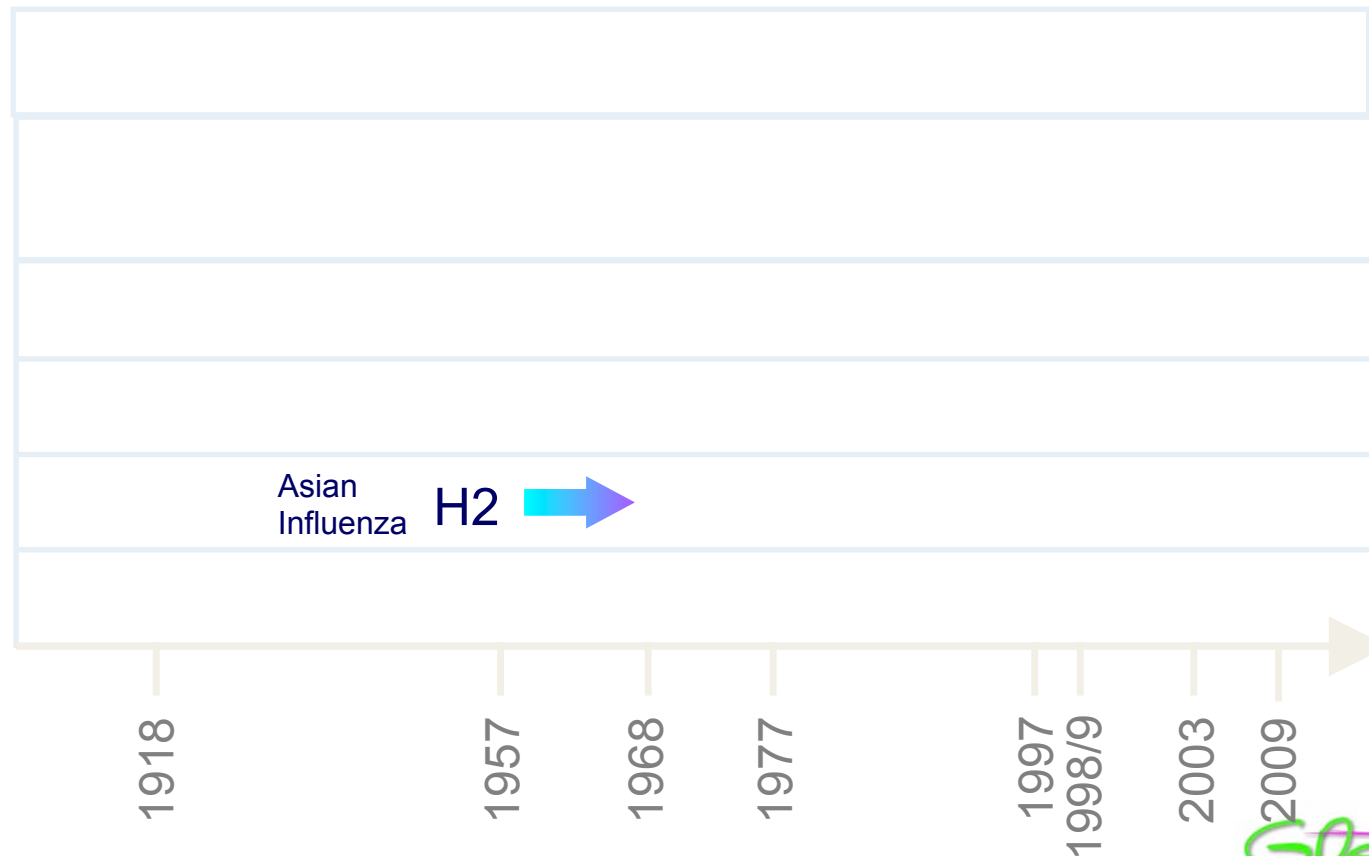


1968: “Hong Kong Flu”

1 million

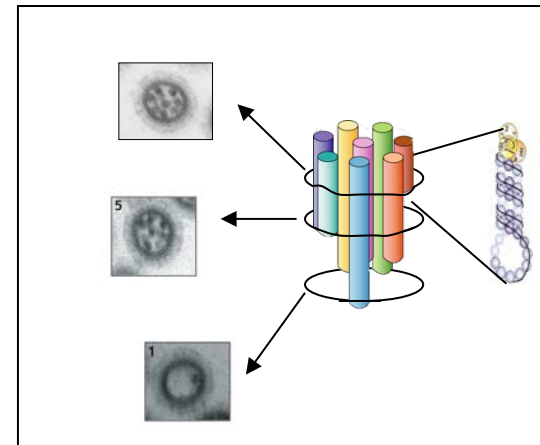
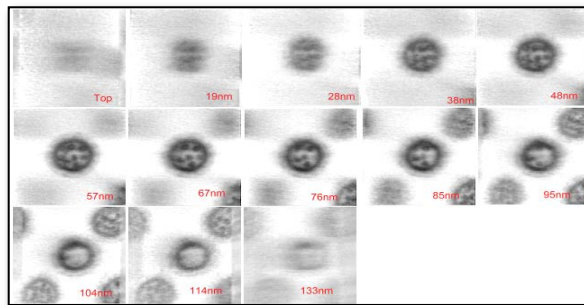
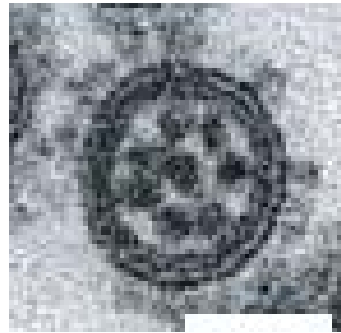
H3N2

Historique et origine des virus circulants

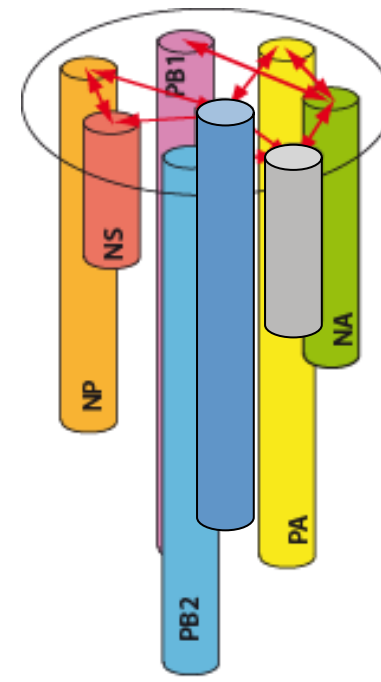
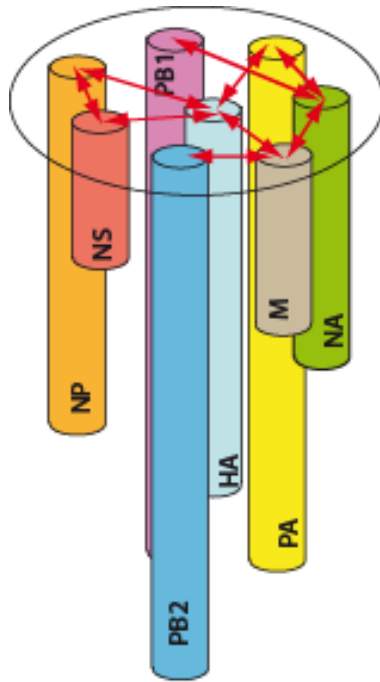


Adapted from: McFee et al. Avian influenza: the next pandemic? Dis Mon. 2007 Jul;53(7):348-87.

Influenza A : internal organisation

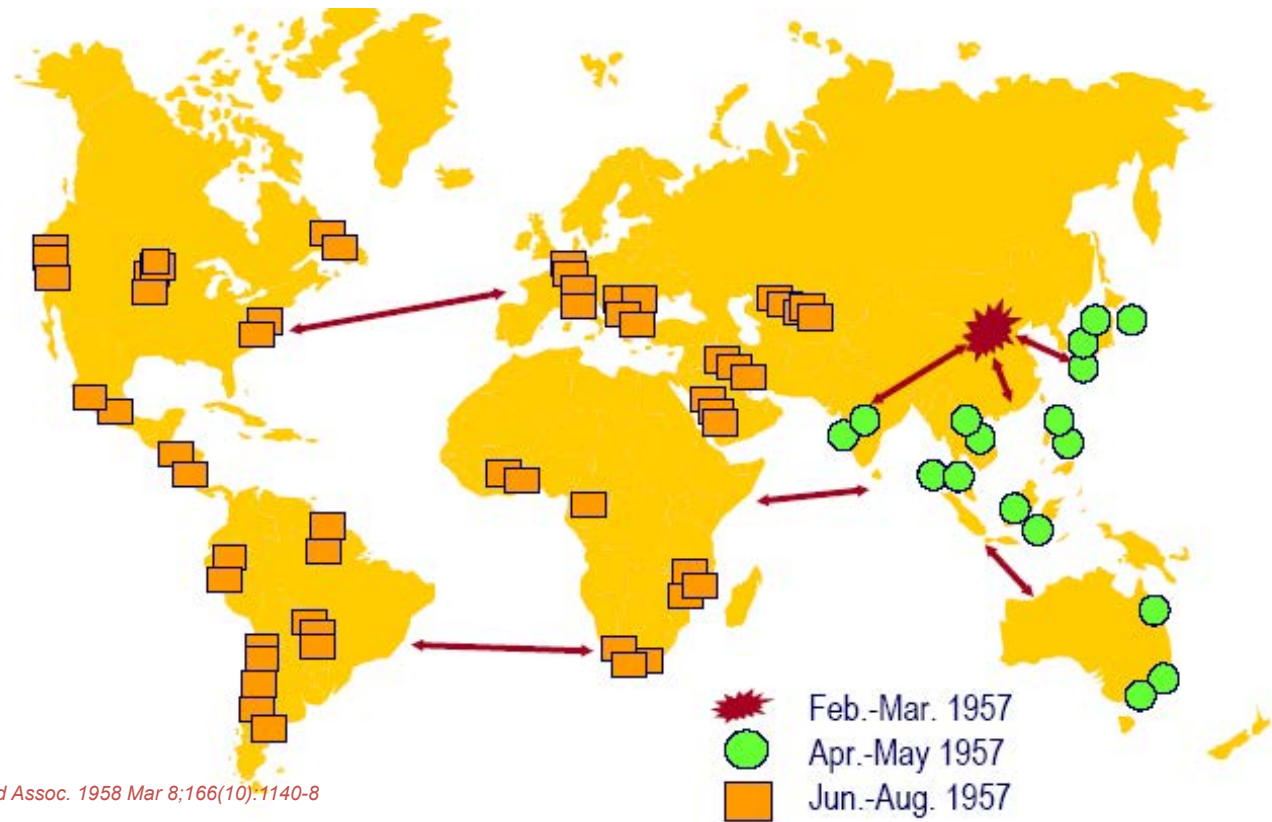


Genetic reassortment: how to introduce 2 foreign genes



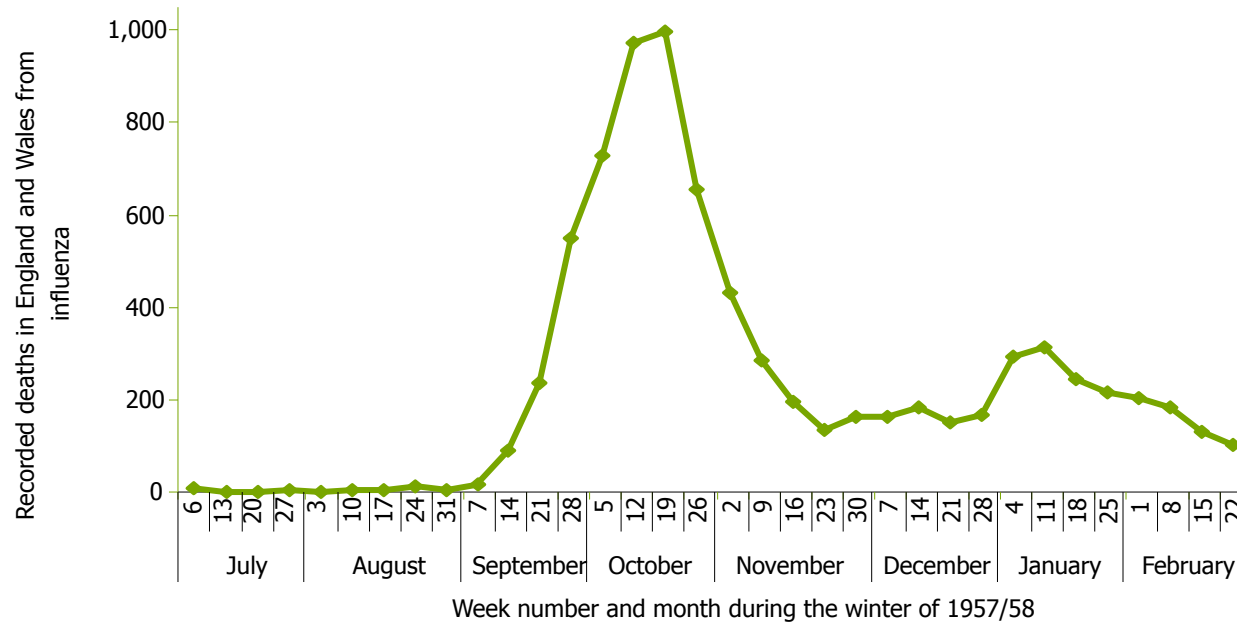
Emilie FOURNIER (Strasbourg) ; Dr Daniel THOMAS (Rennes) ; Dr Vincent MOULES (Lyon)

Spread of a pandemic: the 1957 example



J Am Med Assoc. 1958 Mar 8;166(10):1140-8

1957/1958 pandemic: A(H2N2) — transmission pédiatrique importante



1957/58: 'Influenza deaths', England and Wales

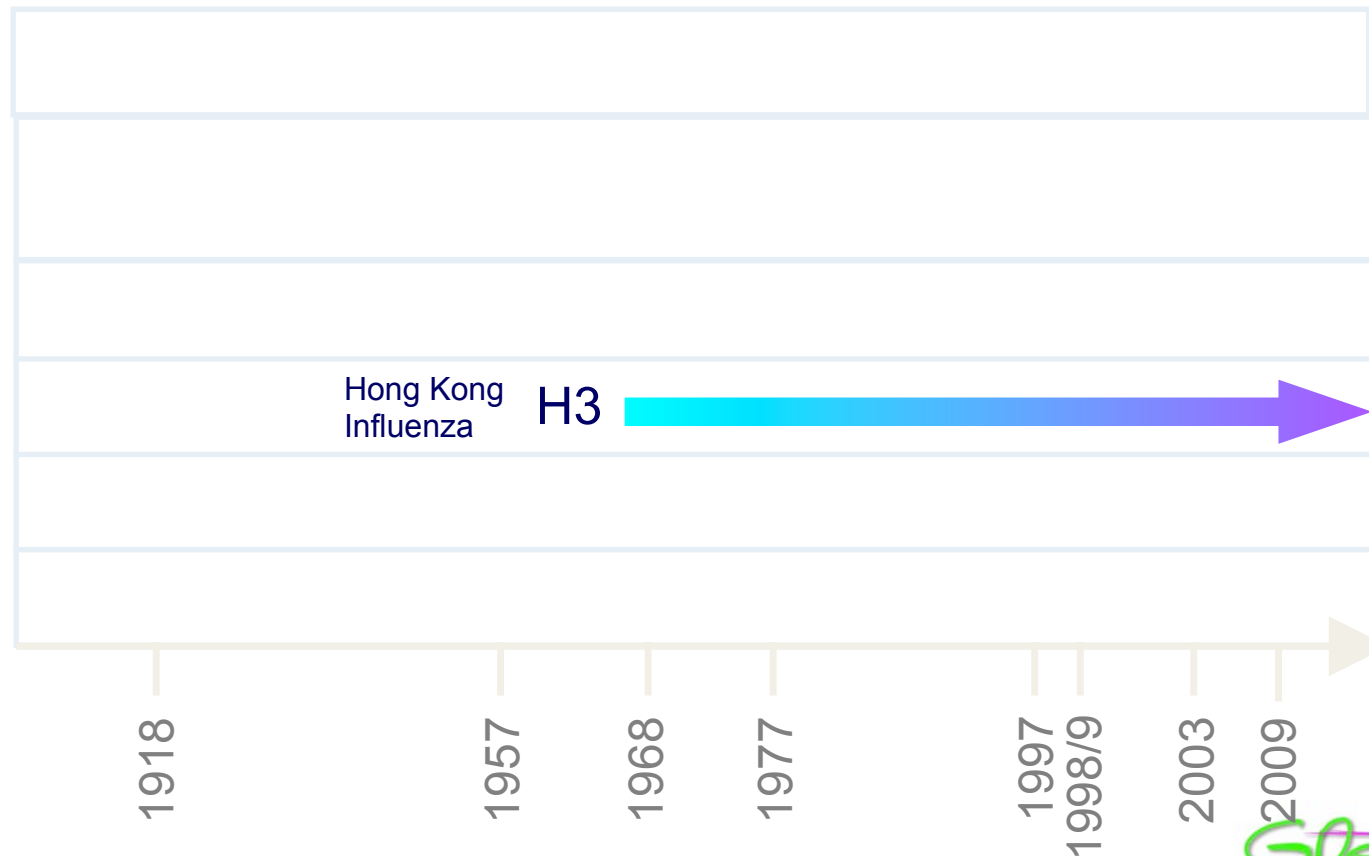
Transmissibility: estimated Basic Reproductive Number (R_0)
 $R_0 = 1.8$ (UK) Vynnycky, Edmunds (Epidemiol. Infect. 2007)
 $R_0 = 1.65$ (UK) Gani et al (EID 2005)
 $R_0 = 1.5$ (UK) Hall et al (Epidemiol. Infect. 2006)
 $R_0 = 1.68$ Longini et al (Am J Epidem 2004)



Groupement
la Recherche & Développement de l'Environnement
et l'Éducation

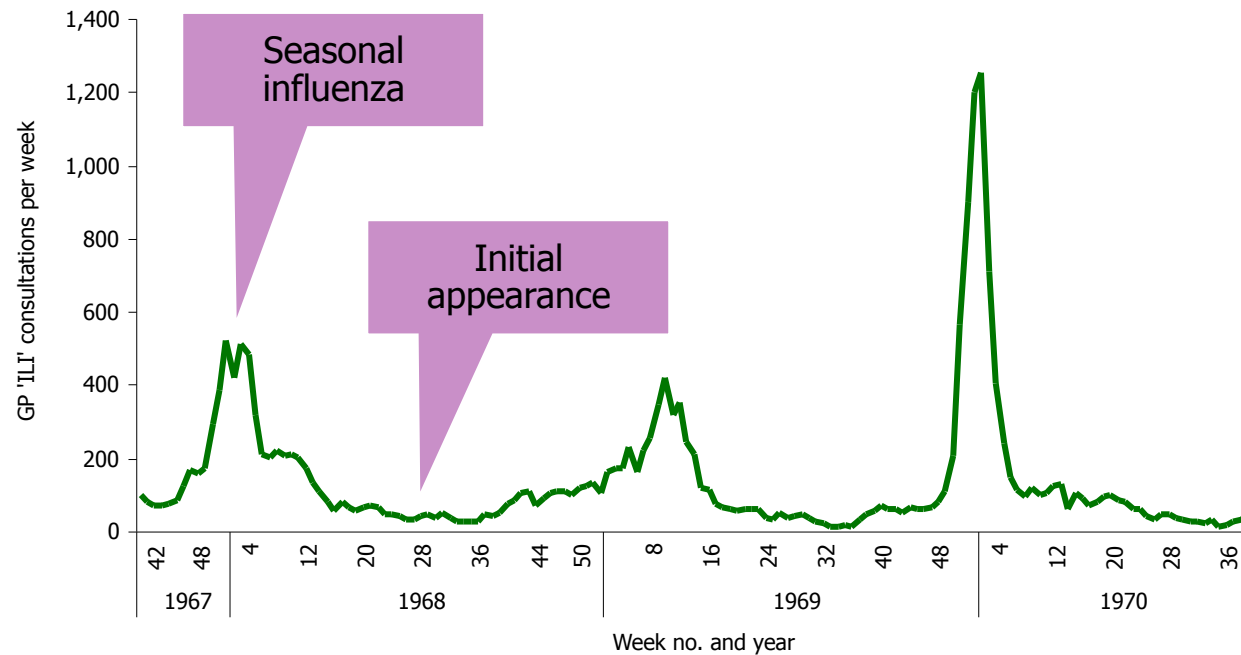


Historique et origine des virus circulants



Adapted from: McFee et al. Avian influenza: the next pandemic? Dis Mon. 2007 Jul;53(7):348-87.

1968/1969 pandemic: A(H3N2) — diffusion/atteinte de tous les groupes d'âge



1968/69: GP consultations, England and Wales

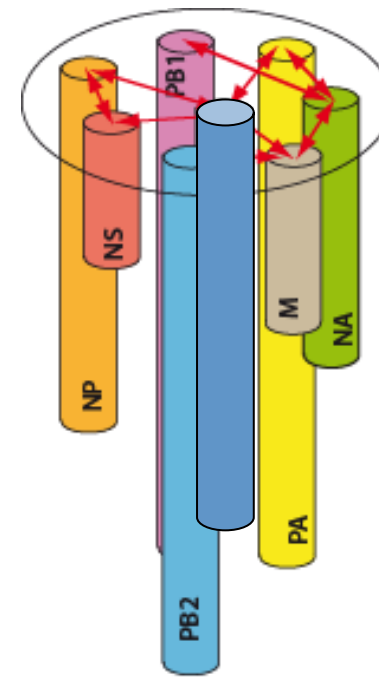
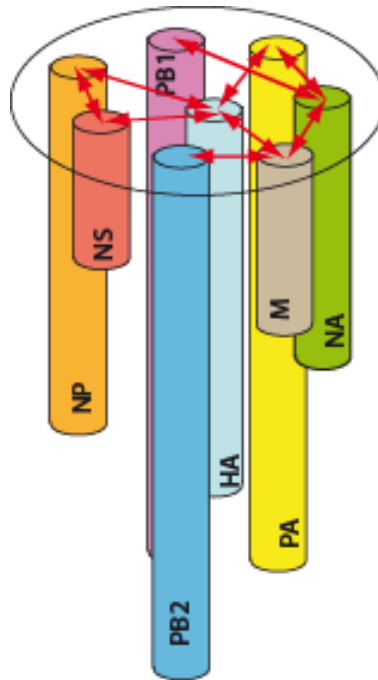
Transmissibility: estimated Basic Reproductive Number (R_0)

$R_0 = 1.5-2.2$ (World) Cooper et al (PLoS Med.2006)

$R_0 = 2.2$ (UK) Gani et al (EID 2005)

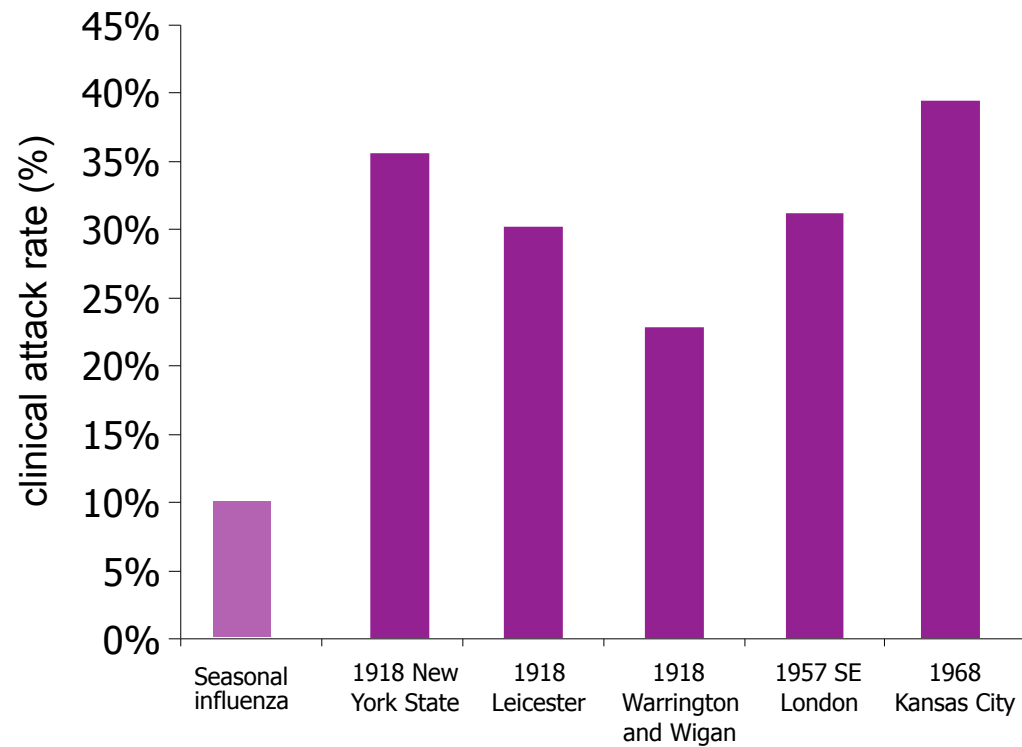
$R_0 = 1.3-1.6$ (UK) Hall et al (Epidemiol. Infect. 2006)

Réassortiment génétique : introduction du gène Ha

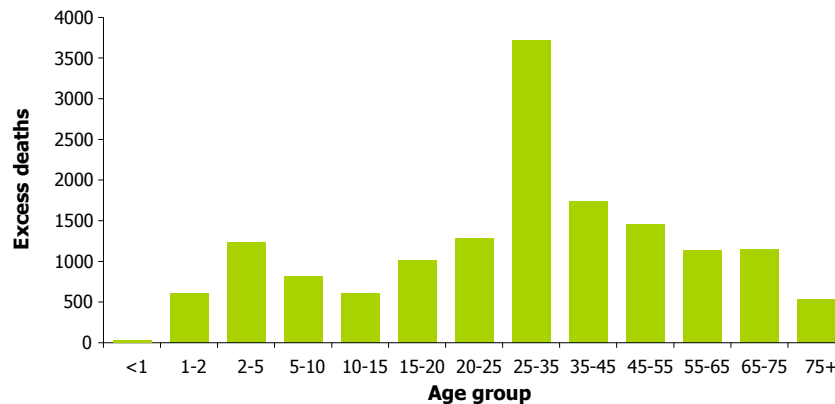


Emilie FOURNIER (Strasbourg) ; Dr Daniel THOMAS (Rennes) ; Dr Vincent MOULES (Lyon)

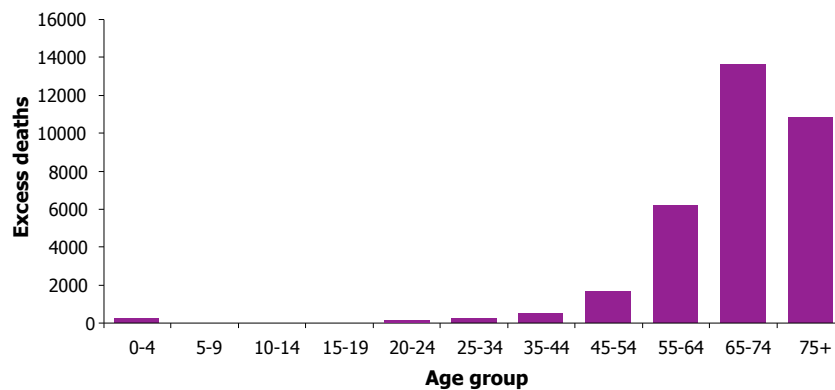
Un taux d'attaque clinique élevé, souvent supérieur à celui des épidémies



Un excès de mortalité dans des tranches d'âges spécifiques par pandémie

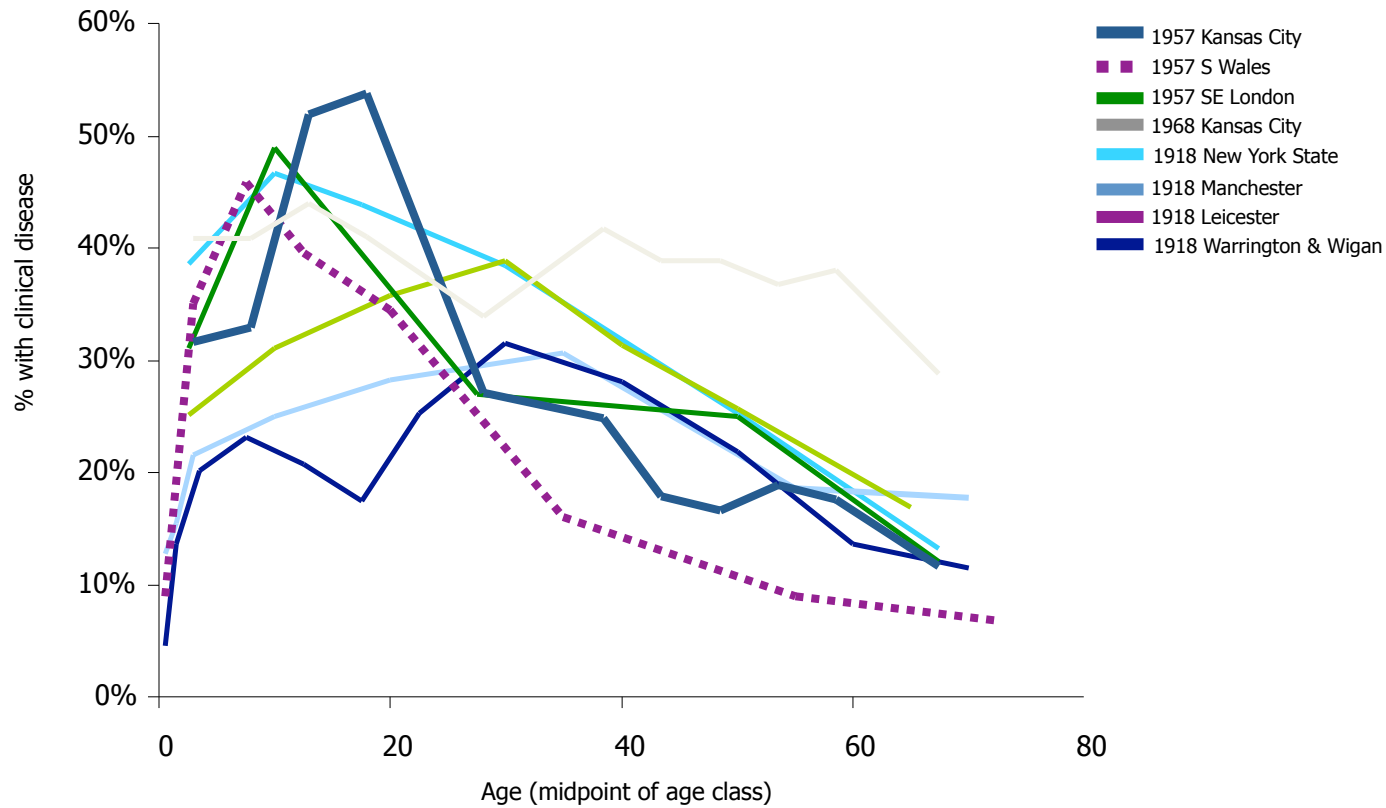


Excess deaths, second wave, 1918 epidemic



Excess deaths second wave 1969 pandemic, England and Wales

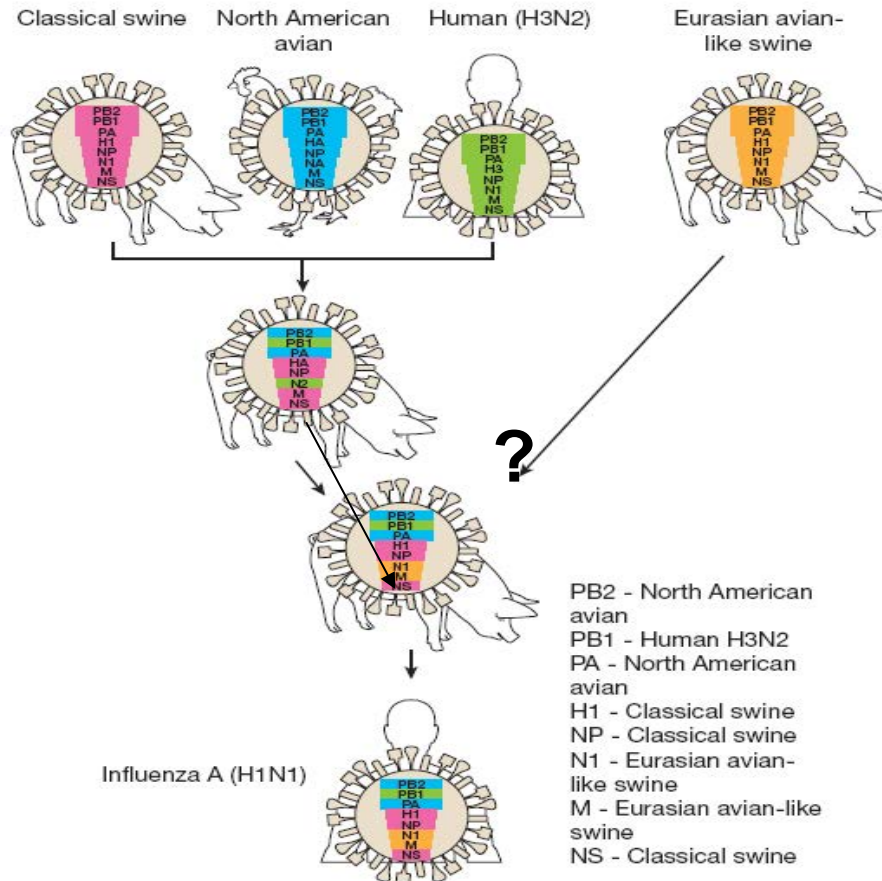
Un excès de mortalité dans des tranches d'âges spécifiques par pandémie



Pandemic H1N1 2009 : grippe porcine



La genèse du virus A(H1N1)2009 (Version 2)

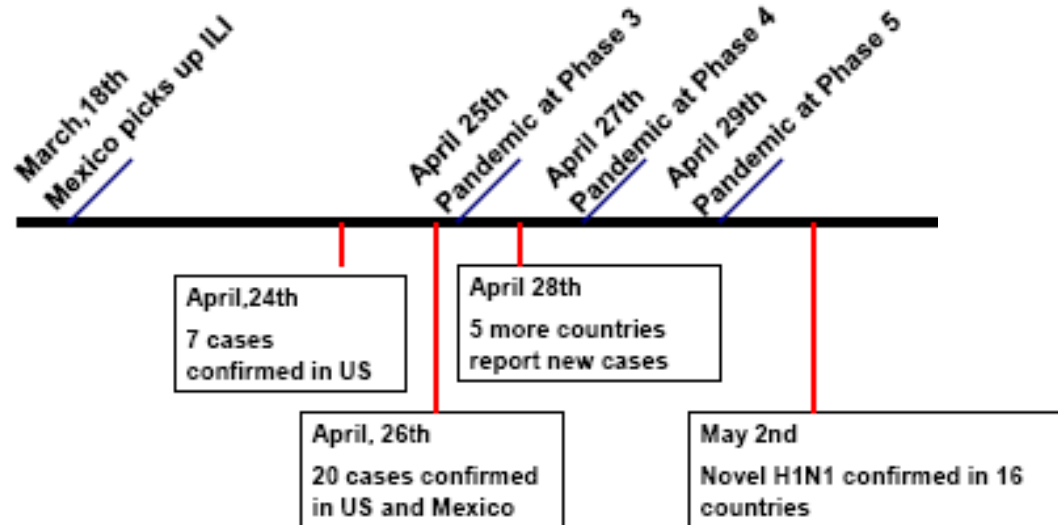


Pandémie H1N1 2009 : émergence

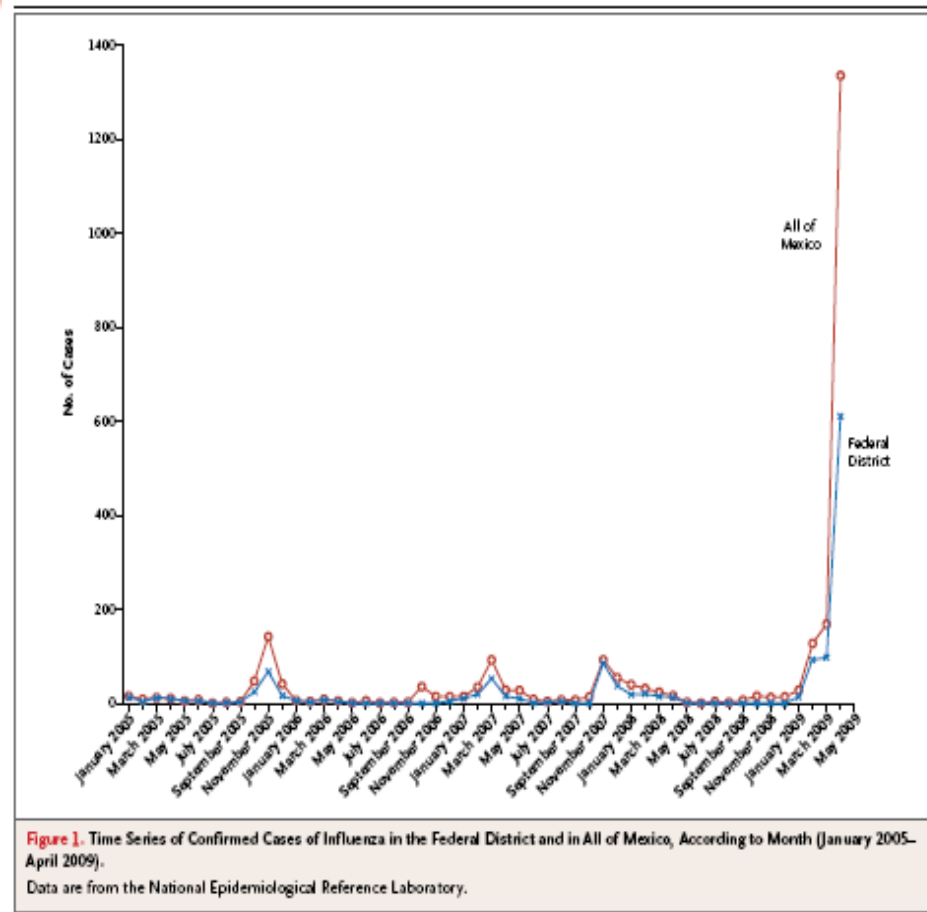


Les dates clés de la pandémie : phase précoce

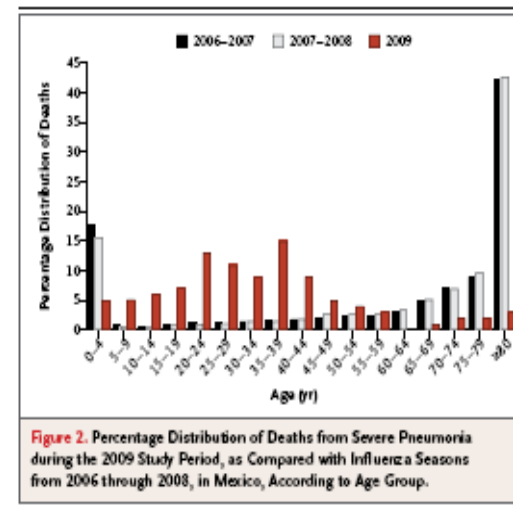
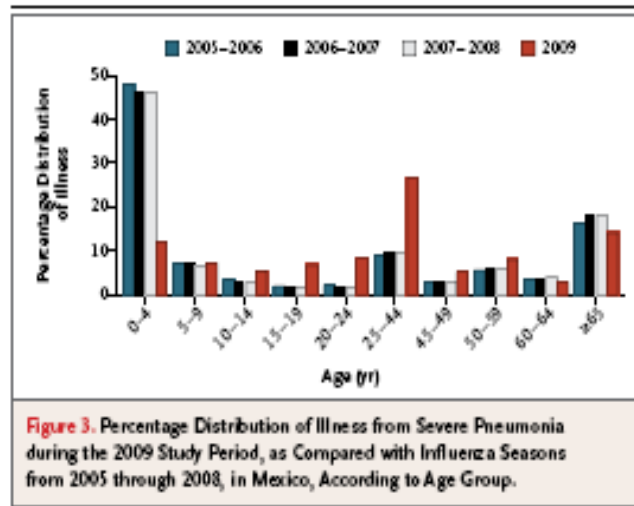
The Timeline of a Pandemic



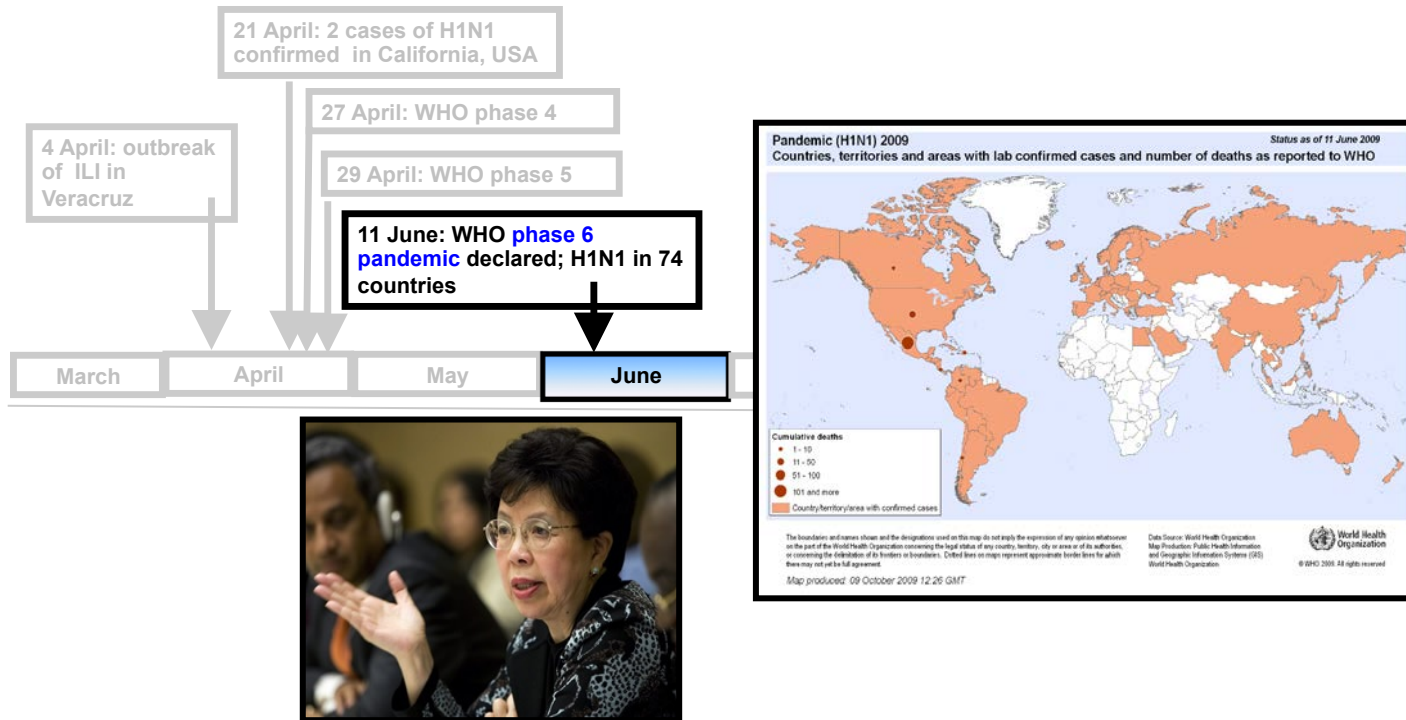
Rapports d'incidence par le Mexique en mai 2009



Formes sévères et décès par tranche d'âge (Mexique)



Pandemic H1N1 2009 Timeline

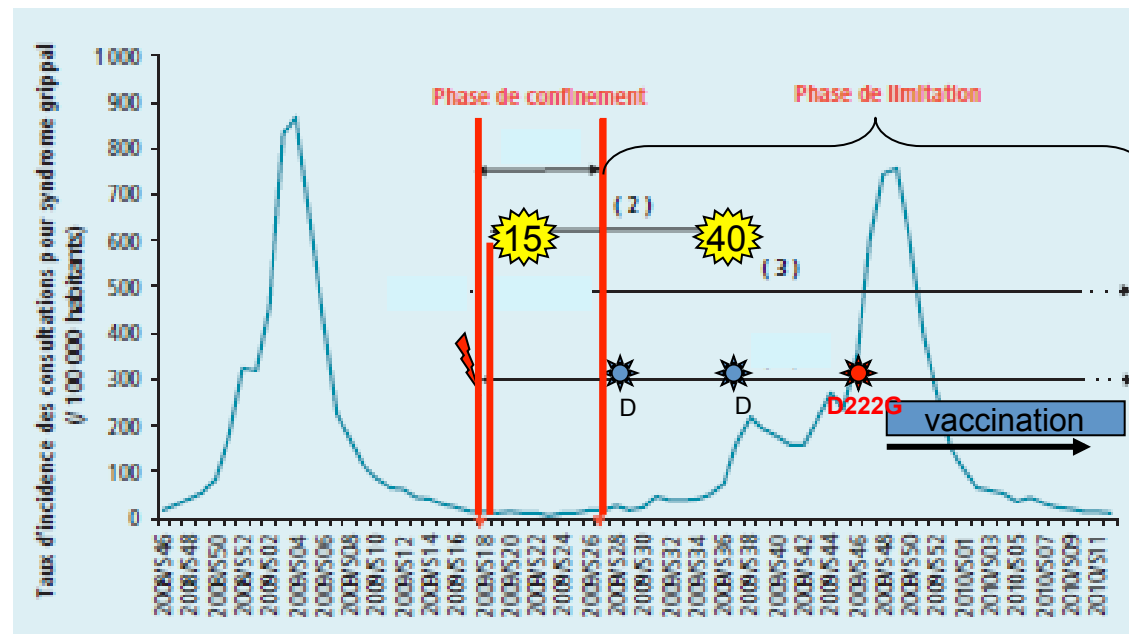


It took 6 week to reach 3 continents as compared to 3 months in 1957

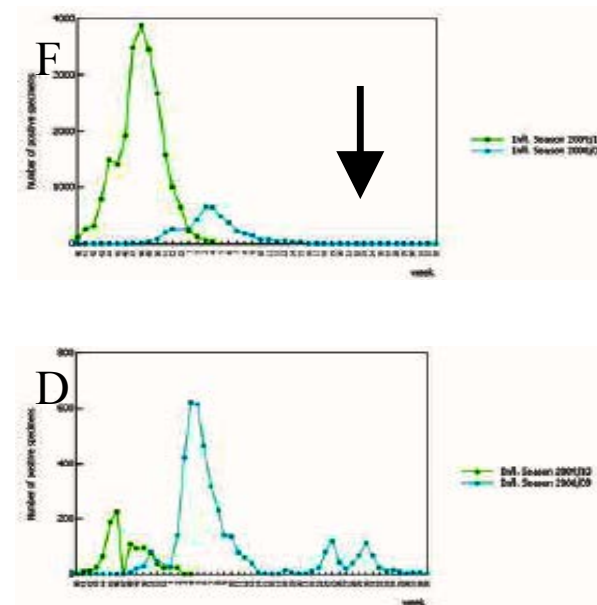
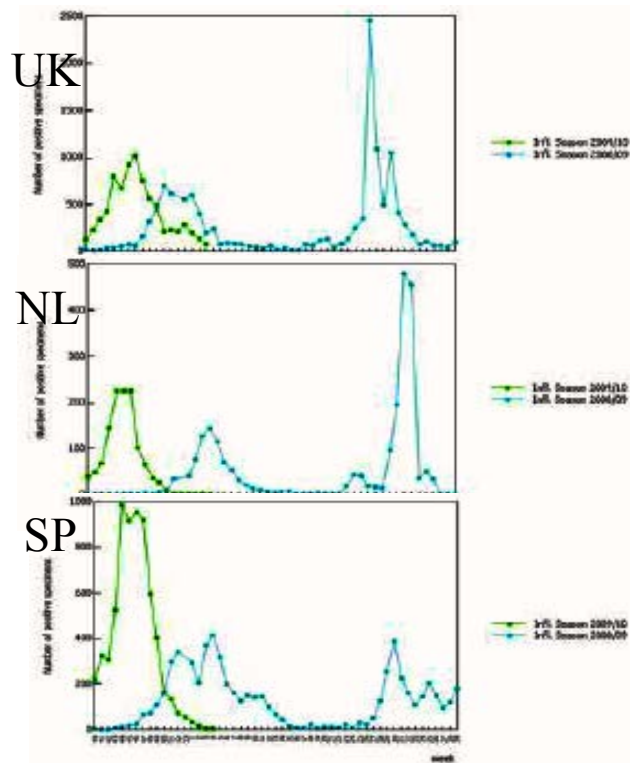
Dates marquantes de la pandémie en France

- Premier cas le 28 avril 2009
- Mise en place d'une procédure unique généralisée le 10 mai
- Confinement/hospitalisation des cas jusqu'en mi-juin
- Quelques fermetures d'école en Juin
- Surveillance communautaire en juillet
- Décès chez un immunodéprimé semaine 20
- Décès d'un non immunodéprimé semaine 37
- Début vague épidémique fin octobre en région parisienne
- Début vague épidémique mi novembre pour le reste de la France
- Début de la vaccination mi novembre
- Fin de vague épidémique en janvier 2010

Pandémie en France : les différentes étapes



Les phases pandémiques en Europe



From WHO CC report feb 2010



Impact de la pandémie H1N1

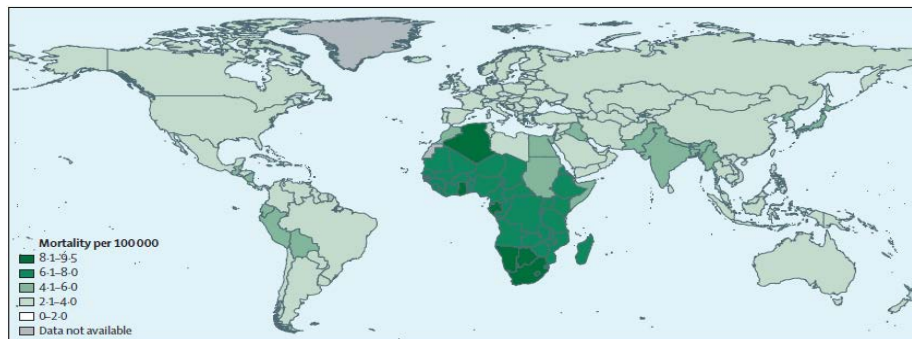


Figure 2: Estimated age-adjusted respiratory and cardiovascular mortality rate associated with 2009 pandemic influenza A H1N1 per 100 000 individuals by country

	Average life expectancy at birth (years) ¹²	YLL due to pandemic influenza A H1N1 respiratory mortality	YLL if age distribution of deaths was similar to seasonal influenza*
Africa	53	2 278 800 (1 194 500–4 196 500)	556 100
Americas	76	1 050 600 (567 600–1 965 100)	361 800
Eastern Mediterranean	65	862 500 (446 100–1 645 900)	219 200
Europe	75	927 600 (506 800–1 756 400)	360 900
Southeast Asia	65	2 725 300 (1 407 900–5 243 400)	738 700
Western Pacific	75	1 862 200 (1 015 800–3 445 500)	605 000
Global	68	9 707 000 (5 138 700–18 252 800)	2 841 700

Data are total of medians (range), unless otherwise indicated. YLL=years of life lost. * Number of 2009 pandemic influenza A H1N1 deaths is redistributed across age groups to approximate the typical age distribution of seasonal influenza deaths in developed countries where estimates were available (90% for people aged >64 years, 9% for age 18–64 years, and 1% for age 0–17 years).

Table 4: YLL because of deaths associated with 2009 pandemic influenza A H1N1 during the first 12 months of virus circulation and YLL that would be lost with a seasonal influenza age distribution of deaths

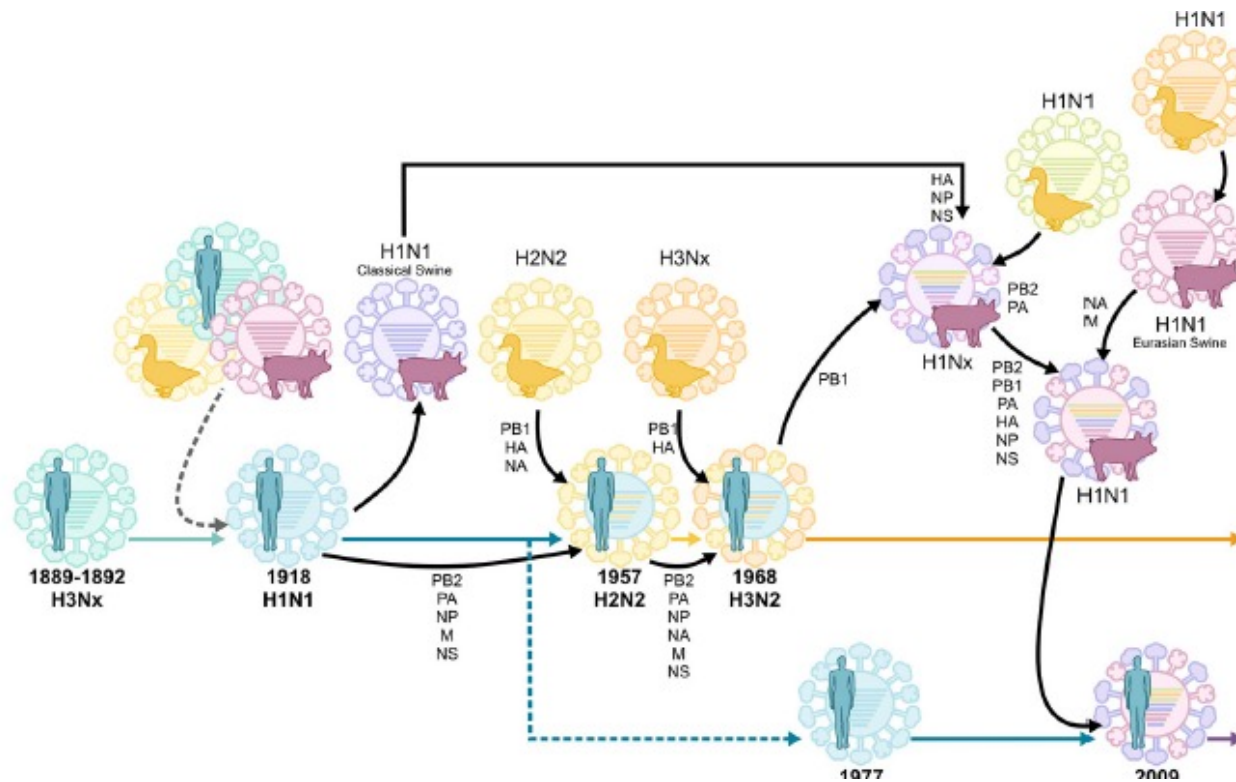
Dawood et al, Lancet (2012)





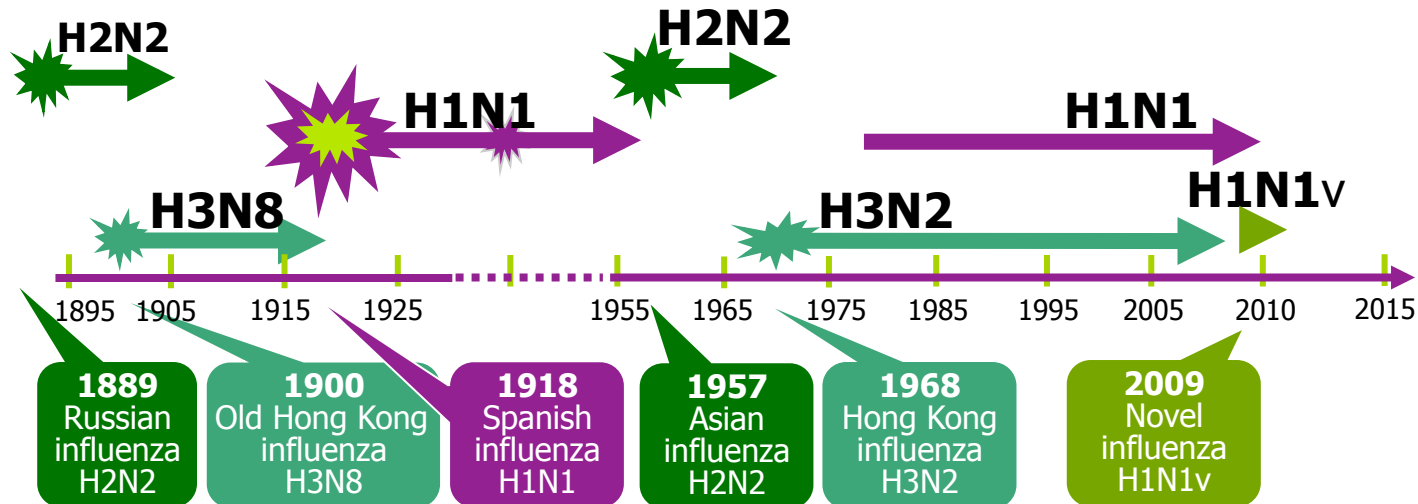
Bilan

Un mécanisme d'émergence permanent

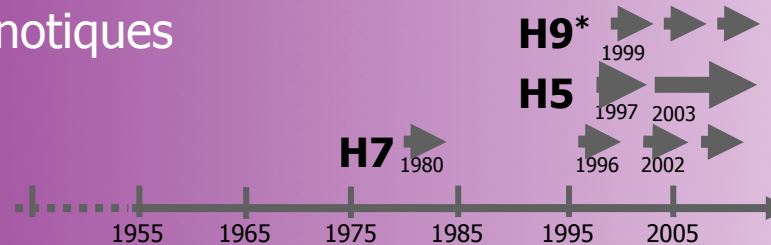


Pandémies influenza

Pandémies influenza du passé
(sous-types précoces déduits par sérologie)



Alertes influenza zoonotiques (exemples)



Et au total, un risque d'émergence permanent



Remerciements

- Les membres de l'équipe du CNR :
 - Martine Valette (Lyon)
 - Vanessa Escuret (Lyon)
 - Maude Bouscambert (Lyon)
 - Jean Sebastien Casalegno (Lyon)
 - Laurence Josset (Lyon)
 - Maxime Pichon
 - L'ensemble des techniciens
 - Vincent Enouf (Paris)
 - Sylvie Van der Werf (Paris)
- Les membres de l'Unité Virpath
 - Manuel Rosa-Calatrava
 - Vincent Moules
 - Michele Ottmann
 - L'ensemble des techniciens
- Les membres du WHO cc a Londres
 - John Skehel
 - Alan Hay
 - John Mc Cauley
 - Rod Daniels
 - Li Pu Yin

