

DIFFUSION EN 2020, DANS LES ELEVAGES DE PORCS DU NORD-OUEST DE LA FRANCE, D'UN VIRUS INFLUENZA PORCIN H1_{AV}N2 D'UN GENOTYPE NOUVELLEMENT INTRODUIT EN BRETAGNE

DISSEMINATION IN 2020, IN SWINE HERDS FROM NORTH-WESTERN FRANCE, OF A H1_{AV}N2 SWINE INFLUENZA VIRUS OF A GENOTYPE NEWLY INTRODUCED IN BRITTANY

Séverine Hervé ¹, Amélie Chastagner ¹, Stéphane Quéguiner ¹, Nicolas Barbier ¹, Stéphane Gorin ¹, Yannick Blanchard ², Nicolas Rose ³, Agnès Jardin ⁴, Laure Dommergues ^{5,6}, Gaëlle Simon ¹

Auteur correspondant : severine.herve@anses.fr

- 1 Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort, Unité Virologie immunologie porcines, Laboratoire national de référence Influenza porcin, Ploufragan, France
- 2 Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort, Unité Génétique virale et biosécurité, Ploufragan, France
- 3 Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort, Unité Epidémiologie, Santé et Bien Etre, Ploufragan, France
- 4 Ceva Santé Animale, Libourne, France
- 5 La Coopération Agricole, Paris, France
- 6 Plateforme d'Epidémiosurveillance Santé Animale

Mots clés : grippe, porc, H1N2

Keywords: influenza, pig, H1N2

La surveillance évènementielle des virus influenza A porcins (swIAVs) menée en France depuis le début des années 2000 montrait, jusqu'en 2018, une prédominance des virus de sous-types H1_{av}N1 et H1_{hu}N2, lesquels comptaient en moyenne pour environ 65 % et 20-25 % des virus identifiés chaque année (Chastagner *et al.*, 2020). En 2019, le nombre de cas de grippe dus à des souches H1_{hu}N2 a diminué, mais le nombre de virus H1_{av}N2 a augmenté, ce qui a conduit à

une légère modification des proportions des divers sous-types viraux (Figure 1). En 2020, le nombre total d'épisodes grippaux investigués par le réseau national Résavip, par Ceva Santé Animale ou par l'Anses (lors d'audits spécifiques) a nettement augmenté, conduisant à l'identification de 219 souches virales entre janvier et mi-novembre 2020, presque deux fois plus qu'en 2019 sur douze mois (119 souches) ou que les années précédentes (139 en 2018 et 110 en 2017). Les proportions des différents lignages de swIAVs, dont l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) ont été caractérisées par sous-typage moléculaire, apparaissent fortement modifiées puisque parmi eux on décompte 133/219 H1_{av}N2 mais seulement 63/219 H1_{av}N1 et 12/219 H1_{hu}N2 (Figure 1). La proportion de H1N1pdm (9/219) a également diminué, en dépit d'un nombre stable de foyers d'infection par ce virus comparativement à 2019, et deux souches réassortantes H1_{pdm}N2 ont été identifiées.

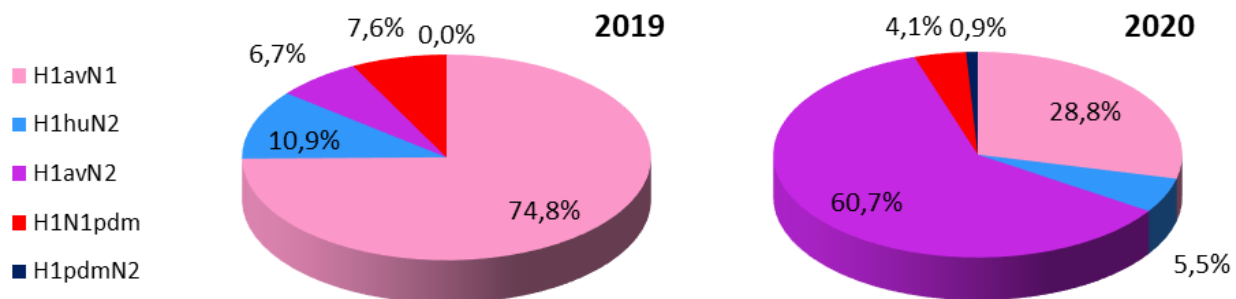


Figure 1. Proportions des sous-types de virus influenza A porcins identifiés en France en 2019 (n = 119 souches) et en 2020 (janvier à mi-novembre, n = 219 souches).

Parmi les 133 souches H1_{av}N2 détectées entre janvier et mi-novembre 2020, 104 ont, à la date de rédaction de cet article, fait l'objet d'un séquençage de leur génome (8 segments d'ARN). Ces analyses ont révélé la présence de trois génotypes (Figures 2 et 3). Le génotype #A, issu de réassortiment entre virus H1_{av}N1 (HA de clade 1C.2.1) et H1_{hu}N2 enzootiques en France, a été détecté deux fois en 2020, comme en 2019 (Hervé *et al.*, 2020). Le génotype #F (également appelé DK-pdm), comportant une HA-1C.2 et une NA d'origine danoise, ainsi que six gènes du virus H1N1pdm, a été identifié à cinq reprises en 2020 après avoir été détecté pour la première fois en Bretagne fin 2018 et cinq fois en 2019 (Hervé *et al.*, 2020). Mais c'est le génotype #E (également appelé DK-EA), comportant des gènes HA-1C.2 et NA proches de ceux du génotype #F et six gènes du lignage « *Eurasian avian-like* » qui a surtout été détecté en 2020 (97/104). Deux souches similaires avaient été isolées dans le Sud-Ouest en 2015 mais n'avaient plus été repérées sur le territoire depuis (Bonin *et al.*, 2016).

En 2020, le premier cas d'infection par un H1_{av}N2 #E a été rapporté dans le Morbihan au mois de février, suivi de cas en Ille-et-Vilaine et dans les Côtes d'Armor aux mois de mars-avril. Ce virus s'est propagé rapidement dans la population porcine puisqu'il a ensuite été responsable de nombreux foyers d'infections, le nombre mensuel maximal de cas ayant été enregistré au mois de juillet (Figure 2). Ainsi, entre février et mi-novembre 2020, le H1_{av}N2 #E a été identifié dans neuf départements du nord-ouest de la France (Figure 3).

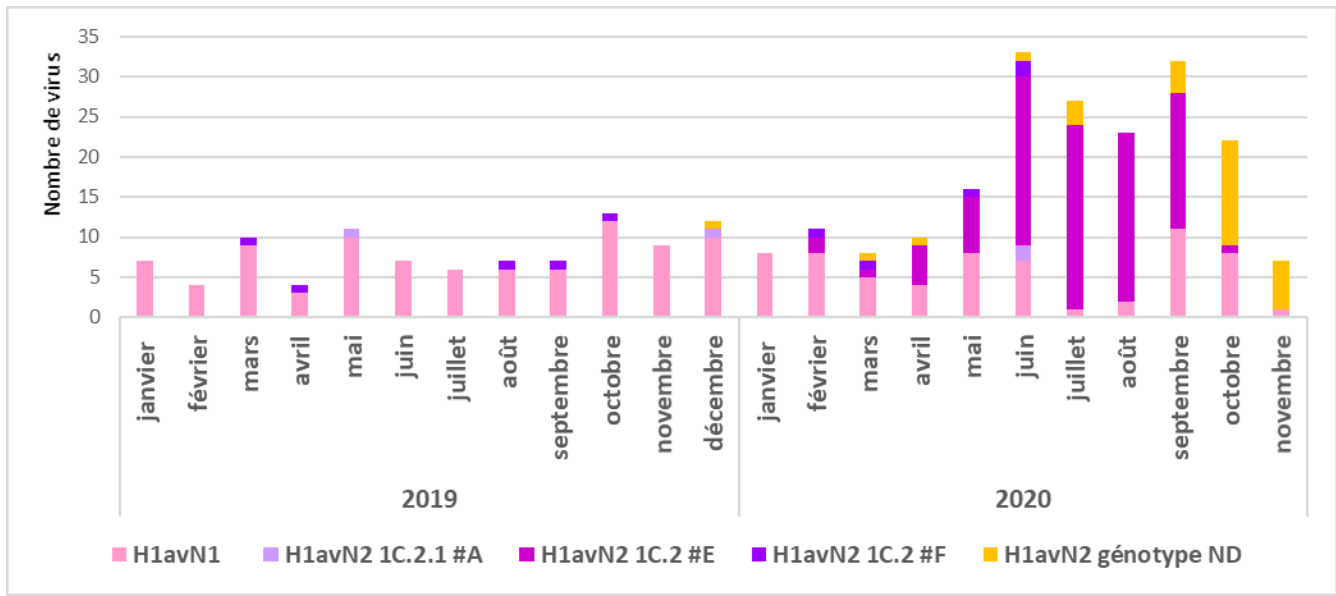


Figure 2. Répartition mensuelle des nombres de souches virales de sous-types H1_{av}N1 (tous génotypes) et H1_{av}N2 de génotypes #A, #E, #F ou ND (non déterminé/en cours d’analyse) détectées en 2019 et 2020 (jusqu’à mi-novembre) en France.

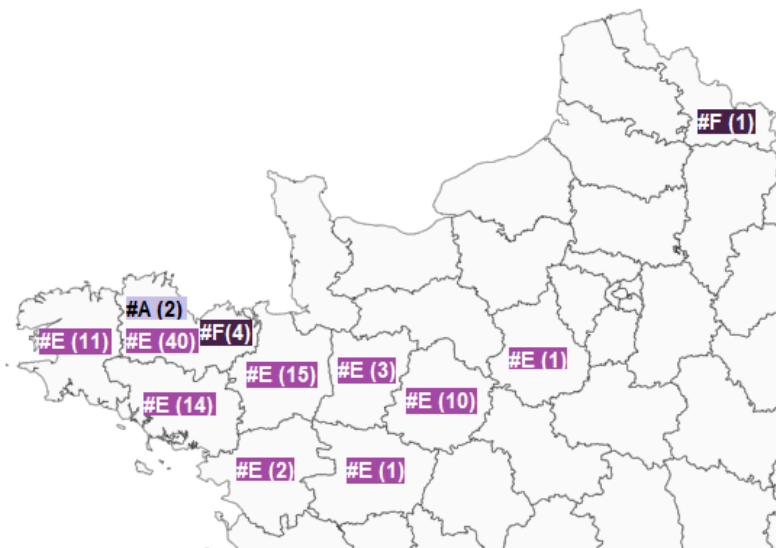


Figure 3. Répartition géographique (à l’échelle du département) des élevages trouvés infectés par les virus H1_{av}N2 de génotypes #A, #E et #F entre janvier et mi-novembre 2020 (nombres de cas entre parenthèses).

Parmi les souches de 2020 qui ont été séquencées, dix-huit souches H1_{av}N2 de génotype #E, sept souches H1_{av}N1 et une souche H1_{av}N2 #A ont été isolées en culture cellulaire puis confrontées à six sérums hyperimmuns (SHI) de référence et à un sérum post-vaccinal (SPV) issu d’une truie vaccinée (vaccin trivalent RespiporcFlu3®) dans des tests d’inhibition de

l'hémagglutination (IHA), ceci afin d'évaluer leur proximité antigénique avec des HA de différents lignages (Tableau 1). Le titre IHA moyen obtenu après réaction des souches H1_{av}N2 #E avec des anticorps anti-H1_{av} du clade 1C.2 est apparu trois à huit fois plus élevé que ceux obtenus après réaction avec des anticorps anti-H1_{av} du clade 1C.2.1. Inversement, les souches portant une HA-1C.2.1 ont obtenu un titre IHA moyen quatre à huit fois moins élevé vis-à-vis du SHI anti-HA-1C.2 que des deux SHI anti-HA-1C.2.1. Une distance antigénique est donc observée entre le virus H1_{av}N2 #E et les virus H1_{av}N1 et H1_{av}N2 #A. Par ailleurs, les souches H1_{av}N2 #E ont obtenu des titres IHA moyens en dessous du seuil de positivité (<20) vis-à-vis des sérums anti-H1N1pdm, H1_{hu}N2 et H3N2, même si quelques titres individuels ont été trouvés supérieurs à 20. Enfin, les souches H1_{av}N2 #E ont montré une plus faible réaction avec le SPV (titre IHA moyen <20) que les souches portant une HA-1C.2.1, révélant une plus grande distance antigénique avec l'antigène H1_{av}N1 contenu dans le vaccin, lequel porte une HA de clade 1C.2.2.

Tableau 1. Tests d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) confrontant virus H1_{av}N1 et H1_{av}N2 isolés en France en 2020 à des sérums hyperimmuns (SHI) de référence et à un sérum post-vaccinal (SPV). La moyenne des titres IHA obtenus pour les virus testés est indiquée en gras, l'étendue des titres IHA entre crochets et le nombre de virus testés entre parenthèses. Les six premières lignes présentent les résultats des tests réalisés avec les antigènes de référence (nt = non testé).

Sous-type	Clade H1	Souche de référence	Titre IHA obtenu vis-à-vis des SHI ou SPV produits contre les virus :						
			H1 _{av} N1 CA/0388/ 09	H1 _{av} N2 CA/0186/ 10	H1 _{av} N2 Fr/65- 150242/1 5	H1N1pd m Sarthe/02 55/10	H1 _{hu} N2 Scot/410 440/94	H3N2 Fl/1/98	Antigène s Respor cFlu3 H1 _{av} N1, H1 _{hu} N2, H3N2
			1C.2.1	1C.2.1	1C.2	1A.3.3.2	1B.1	-	1C.2.2 1B.1.2.1
H1 _{av} N1	1C.2.1	A/Sw/Cotes d'Armor/0388/09	640	320	20	<10	<10	<10	320
H1 _{av} N2	1C.2.1	A/Sw/Cotes d'Armor/0186/10	320	320	nt	nt	<10	<10	nt
H1 _{av} N2	1C.2	A/Sw/France/65- 150242/15	80	<10	2560	<10	<10	<10	nt
H1N1pdm	1A.3.3.2	A/Sw/France/57- 140136/14	20	20	nt	1280	20	<10	20
H1 _{hu} N2	1B.1	A/Sw/Scotland/4 10440/94	<10	<10	<10	<10	1280	<10	320
H3N2	-	A/Sw/Flandres/1 /98	<10	<10	nt	<10	<10	2560	160
Souches H1 _{av} N1 et H1 _{av} N2 #A (1C.2.1) 2020			349 [160-640] (8)	174 [80-320] (8)	44 [10-80] (8)	21 [<10-160] (8)	8 [<10-40] (8)	2 [<10-40] (8)	61 [20-80] (5)
Souches H1 _{av} N2 #E (1C.2) 2020			41 [<10-160] (18)	16 [10-40] (18)	127 [40-320] (18)	3 [<10-20] (18)	7 [<10-20] (18)	9 [<10-40] (18)	19 [10-40] (18)

Le virus H1_{av}N2 #E a été détecté dans tous les types d'élevages, excepté des exploitations uniquement dédiées au post-sevrage lesquelles sont peu fréquentes en France, et principalement dans des élevages naisseur-engraisseur (70,1 %) et post-sevreur-engraisseur (13,4 %). Dans 57,0 % des cas, les éleveurs ont déclaré que des reproducteurs avaient été vaccinés (vaccination du pré-troupeau ou vaccination de l'intégralité du troupeau reproducteur). Le virus a touché des porcs en croissance (80,2 %) et des reproducteurs (19,8 %). La majorité des porcs charcutiers infectés (64,4 %) avait moins de 10 semaines de vie, et l'âge médian à l'infection était de 7,5 semaines. L'intensité du syndrome grippal a été jugée « normale » dans 36 élevages, mais « élevée » dans 45 autres (16 cas non renseignés). Cette proportion de cas de gripes sévères (55,6 %) est supérieure à celle précédemment rapportée annuellement par Résavip, laquelle est de 25 % environ quel que soit le sous-type viral impliqué (Hervé *et al.*, 2019). Enfin, les vétérinaires ont déclaré une grippe de forme « classique » dans trois quarts des cas concernés et de forme « récurrente » dans seulement 25,3 % d'entre-deux, alors que la grippe récurrente concernait environ 40 % des élevages positifs (tous sous-types confondus) les années précédentes (Hervé *et al.*, 2019).

En conclusion, il apparaît que le virus H1_{av}N2 de génotype #E a été responsable d'un phénomène épizootique de grippe dans les élevages de porcs du nord-ouest de la France en 2020, supplantant les cas d'infections par le virus H1_{av}N1 qui circule dans la région depuis plus de 40 ans. A ce stade, l'origine du H1_{av}N2 #E et sa date d'introduction en Bretagne ne sont pas déterminées mais les reconstructions phylogénétiques en cours permettront peut-être d'émettre des hypothèses quant à son historique sur le sol français. Sa capacité de transmission inter-élevage et sa diffusion dans une zone géographique de forte densité porcine pourraient avoir été facilitées par une absence d'immunité de population efficace, en lien avec la distance antigénique observée vis-à-vis des virus à H1_{av} de clade 1C.2.1 identifiés en France. La sévérité des syndromes respiratoires aigus associés aux infections pourrait également être liée à une absence d'immunité préalable et/ou à d'autres propriétés virales qu'il conviendra d'étudier afin d'évaluer l'impact de cette émergence d'un point de vue de la santé animale mais aussi de la santé humaine, les swIAVs étant par ailleurs zoonotiques.

Quoi qu'il en soit, cet évènement questionne sur les voies d'introduction des virus grippaux dans les élevages intensifs confinés et invite à appliquer des mesures de biosécurité adéquates pour empêcher les infections par des virus à transmission aéroportée comme les virus influenza. Le virus H1_{av}N2 #E pourrait continuer de se propager sur le territoire national et acquérir un caractère enzootique à plus ou moins long terme. La circulation d'un génotype viral supplémentaire dans les élevages augmente les risques d'infections simultanées par plusieurs virus influenza A différents, lesquelles peuvent elles-mêmes conduire à l'émergence de nouveaux virus réassortants (Chastagner *et al.*, 2019), toujours plus nombreux et dont l'impact ne peut être prédit.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les acteurs des dispositifs de surveillance des virus influenza A chez le porc, notamment les éleveurs, les vétérinaires, les membres du réseau national Résavip, la firme Ceva Santé Animale, LABOCEA, ainsi que le personnel de l'Unité EPISABE de l'Anses. Ils remercient également les collaborateurs de la plateforme NGS de l'Anses pour leur contribution.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bonin E., Hervé S., Quéguiner S., Barbier N., Gorin S., Garin E., Wendling S., Simon G. 2016. "Distinction of several subpopulations of H1avN2 swine influenza viruses in France." *Bulletin Epidémiologique Santé Animale et Alimentation*, 75:11.

Chastagner A, Hervé S, Quéguiner S, Hirchaud E, Lucas P, Gorin S, Béven V, Barbier N, Deblanc C, Blanchard Y, Simon G. 2020. « Genetic and antigenic evolution of European swine influenza A viruses of HA-1C (avian-like) and HA-1B (human-like) lineages in France from 2000 to 2018". *Viruses*, 12, 1304.

Chastagner A., Bonin E., Fablet C., Quéguiner S., Hirchaud E., Lucas P., Gorin S., Barbier N., Béven V., Garin E., Blanchard Y., Rose N., Hervé S., Simon G. (2019) Virus persistence in pig herds led to successive reassortment events between swine and human influenza A viruses, resulting in the emergence of a novel triple-reassortant swine influenza virus. *Veterinary Research*, 50(1):77

Hervé S., Chastagner A., Quéguiner S., Barbier N., Gorin S., Blanchard Y., Jardin A., Dommergues L., Rose N., Simon G. (2020) Identification d'un nouveau virus influenza porcin H1_{av}N2 dans plusieurs élevages en Bretagne. *Bulletin Epidémiologique Santé Animale et Alimentation*, 89 (4).

Hervé S., Garin E., Lecarpentier L., Ngwa- Mbot D., Poliak S., Wendling S., Rose N., Simon G. 2019. "Virological and epidemiological patterns of swine influenza A virus infections in France: cumulative data from the RESAVIP surveillance network, 2011–2018". *Veterinary Microbiology*, 239, 108477.