

Publication anticipée du numéro trimestriel de septembre 2016

Distinction de plusieurs sous-populations de virus influenza porcins H1_{av}N2 en France

Distinction of several subpopulations of H1_{av}N2 swine influenza viruses in France

Emilie Bonin (1), Séverine Hervé (1), Stéphane Quéguiner (1), Nicolas Barbier (1), Stéphane Gorin (1), Emmanuel Garin (2)*, Sébastien Wendling (3)*, Gaëlle Simon (1) (gaelle.simon@anses.fr)

(1) Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, Unité Virologie immunologie porcines, Laboratoire national de référence influenza porcine, Ploufragan, France

(2) Coop de France, Paris, France

(3) Direction générale de l'Alimentation, Bureau de la santé animale, Paris, France

* Membre de l'équipe opérationnelle de la plateforme nationale d'épidémiosurveillance en santé animale (Plateforme ESA)

Mots-clés : virus influenza A, grippe, porc / **Key-words :** *Influenzavirus A, Flu, Pig*

Les virus influenza porcins qui circulent actuellement chez le Porc en Europe de manière enzootique sont issus de quatre lignages génétiques : i) H1_{av}N1 d'origine aviaire ii) H3N2 issu d'un réassortiment entre le virus H1_{av}N1 et un virus H3N2 d'origine humaine iii) H1_{hu}N2 né d'un réassortiment entre le virus H3N2 porcine et un virus H1N1 d'origine humaine iv)– H1N1pdm – ayant pour origine le virus humain responsable de la pandémie de 2009, lui-même issu d'un réassortiment entre deux virus porcins, un triple-réassortant américain et le H1_{av}N1. Ces virus co-circulent dans certaines zones géographiques, aussi les co-infections ne sont-elles pas rares et des virus issus de réassortiments entre virus enzootiques sont identifiés via les actions de surveillance événementielle (Simon *et al.*, 2014).

La surveillance menée en France, notamment dans le cadre de Résavip (réseau national de surveillance des virus influenza A chez le Porc) depuis 2011, a montré la présence des quatre virus européens enzootiques en proportions différentes. De plus, tous ces virus ne semblent pas circuler de manière uniforme sur le territoire (Simon *et al.*, 2013 ; Hervé *et al.*, 2014 ; Garin *et al.*, 2015 ; Garin *et al.*, 2016). Des virus réassortants entre virus enzootiques, notamment des virus H1_{av}N2, sont également détectés sporadiquement depuis plusieurs années. Les analyses approfondies menées en aval de la surveillance par le Laboratoire de Ploufragan-Plouzané de l'Anses aux niveaux génétique et antigénique ont révélé plusieurs sous-populations de virus H1_{av}N2, lesquelles indiquent des origines diverses en fonction des quatre grandes zones géographiques (Nord-Ouest/Nord-Est/Sud-Ouest/Sud-Est).

Les virus H1_{av}N2 isolés depuis plus de dix ans dans le Nord-Ouest portent une hémagglutinine (HA) génétiquement et antigéniquement proche de la HA des H1_{av}N1 contemporains en circulation en France. Leur neuraminidase (NA) est, quant à elle, génétiquement proche de celle des virus H1_{hu}N2 enzootiques qui co-circulent avec les H1_{av}N1 dans cette région, suggérant un phénomène de réassortiment génétique entre ces deux virus enzootiques à l'occasion de co-infections (Simon *et al.*, 2013 ; Simon *et al.*, 2014 ; Watson *et al.*, 2015).

En 2015, deux souches H1_{av}N2 ont été détectées à quatre mois d'intervalle dans deux élevages du Sud-Ouest, région où il n'avait jamais été détecté de virus HxN2 jusque-là (Garin *et al.*, 2016). Ces deux réassortants ont révélé un phénotype particulier. Des tests d'inhibition de l'hémagglutination les confrontant à des sérums de référence ont montré qu'ils sont antigéniquement distants des virus H1_{av}N1 et H1_{av}N2 habituellement identifiés sur le territoire. Le séquençage complet de leur génome a confirmé que ces deux souches sont identiques, mais qu'aucun de leurs gènes n'appartient au même sous-groupe génomique que les autres souches détectées en France possédant une H1_{av} (H1_{av}N1 ou H1_{av}N2) ou une N2 (H1_{hu}N2, H1_{av}N2 ou H3N2). Globalement, elles sont issues du lignage dit « H1_{av}N2 danois », virus établis au Danemark depuis 2003 et isolés depuis dans d'autres pays européens comme la Suède, l'Allemagne ou l'Italie (Trebbien *et al.*, 2013). Ceci suggère une introduction *in toto* sur le territoire depuis un autre pays européen. Les HA de ces deux souches H1_{av}N2 détectées dans le Sud-Ouest présentent cependant des modifications génétiques notables par rapport aux H1_{av} du lignage « H1_{av}N2 danois », avec des mutations et des délétions dans plusieurs sites antigéniques et/ou dans le site de fixation au récepteur.

Début 2016, un autre virus H1_{av}N2 a été détecté pour la première fois dans le Nord-Est. Son HA est antigéniquement et génétiquement proche de celle des virus H1_{av}N1 enzootiques, comme les H1_{av}N2 trouvés dans le Nord-Ouest, mais les reconstructions phylogénétiques montrent que sa NA provient du virus enzootique H3N2 qui circule dans cette région (Hervé *et al.*, 2012), contrairement au virus H1_{hu}N2 qui n'y a jamais été détecté et qui n'est pas ici le virus donneur de la NA.

A noter enfin qu'un virus H1_{av}N2 isolé dans le Nord-Ouest en 2012 portait une NA provenant d'un virus H3N2 humain contemporain, illustrant là un réassortiment faisant suite à la transmission d'un virus humain au Porc (Watson *et al.*, 2015).

Ainsi, ce sont donc quatre sous-populations de virus H1_{av}N2 qui ont à ce jour été distinguées en France : i) des virus issus de réassortiments entre virus porcins enzootiques dans le Nord-Ouest (H1_{av}N1 x H1_{hu}N2) ii) et le Nord-Est (H1_{av}N1 x H3N2) iii) des virus issus du lignage « H1_{av}N2 danois » dans le Sud-Ouest iv) ainsi qu'un virus issu d'un réassortiment entre virus porcins et humains dans le Nord-Ouest (H1_{av}N1 x H3N2 humain). La poursuite de la surveillance, principalement grâce à Résavip, devrait permettre de savoir si l'une ou l'autre de ces sous-populations de virus H1_{av}N2 tend à s'installer ou non dans l'hexagone. En tout état de cause, leur identification illustre la diversité génétique et antigénique des virus influenza A responsables de cas de grippe dans les élevages de porcs en France, diversité qui pourrait continuer à augmenter la probabilité d'émergence d'autres nouveaux virus, notamment à la faveur des co-infections.

Remerciements. Les auteurs remercient l'ensemble des membres de Résavip pour leur contribution et en particulier les acteurs locaux ayant permis l'identification de ces virus.

Références

- Garin E., Hervé S., Rose N., Marcé C., Simon G., 2015. Réseau national de surveillance des virus influenza chez le porc (Résavip) – Bilan de la surveillance menée en 2014. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim.* 72, 31-34.
- Garin E., Hervé S., Rose N., Locatelli C., Ngwa-Mbot D., Wendling S., Bournez L., Calavas D., Simon G., 2016. Réseau national de surveillance des virus influenza A chez le Porc (Résavip) – Bilan de la surveillance menée en 2015. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim.*, sous presse.
- Hervé S., Quéguiner S., Barbier N., Gorin S., Saulnier A., Simon G., 2012. Isolement d'un virus influenza porcine de sous-type H3N2 dans un élevage de porcs localisé dans le département du Nord. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim.*, 51, 22.
- Hervé, S., Garin, E., Rose, N., Marcé, C., Simon G., 2014. Réseau national de surveillance des virus influenza chez le porc (Résavip) – Résultats des trois premières années de fonctionnement. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim. Anses-DGAI*, 63, 10-14.
- Simon G., Hervé S., Rose N., 2013. Epidémiologie de la grippe chez le porc en France entre 2005 et 2012 : Dispositifs, virus détectés et données épidémiologiques associées. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim.* 56, 17-22.
- Simon, G., Larsen, L.E., Dürrwald, R., Foni, E., Harder, T., Van Reeth, K., Markowska-Daniel, I., Reid, S.M., Dan, A., Maldonado, J., Huovilainen, A., Billinis, C., Davidson, I., Agüero, M., Vila, T., Hervé, S., Breum, S.Ø., Chiapponi, C., Urbaniak, K., Kyriakis, C.S., ESNIP3 consortium, Brown, I.H., Loeffen, W., 2014. European surveillance network for influenza in pigs: surveillance programs, diagnostic tools and swine influenza virus subtypes identified in 14 European countries from 2010 to 2013. *PLoS One*, 9(12):e115815.
- Trebbien, R., Bragstad, K., Larsen, L.E, Nielsen, J., Bøtner, A., Heegaard, P.M, Fomsgaard, A., Viuff, B., Hjulsager, C.K., 2013. Genetic and biological characterisation of an avian-like H1N2 swine influenza virus generated by reassortment of circulating avian-like H1N1 and H3N2 subtypes in Denmark. *Virol. J.*, 10:290.
- Watson SJ, Langat P, Reid SM, Lam TT, Cotten M, Kelly M, Van Reeth K, Qiu Y, Simon G, Bonin E, Foni E, Chiapponi C, Larsen L, Hjulsager C, Markowska-Daniel I, Urbaniak K, Dürrwald R, Schlegel M, Huovilainen A, Davidson I, Dán Á, Loeffen W, Edwards S, Bublot M, Vila T, Maldonado J, Valls L, ESNIP3 Consortium, Brown IH, Pybus OG, Kellam P., 2015. Molecular Epidemiology and Evolution of Influenza Viruses Circulating within European Swine between 2009 and 2013. *J. Virol.*, 89:9920-31.