

Épidémiologie des virus influenza : le défi vaccinal permanent

Influenza virus epidemiology: a permanent vaccine challenge

Guy Boivin¹

Bruno Lina^{2,3}

¹ Université Laval, Québec, Canada

² Université Claude-Bernard, Virpath, CIRI Inserm U1111, CNRS, ENS de Lyon, Lyon, France

³ Hôpital de la Croix-Rousse, Institut des agents infectieux des HCL, CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe), Lyon, France
<bruno.lina@univ-lyon1.fr>

À l'échelle planétaire, la grippe sévit en permanence, passant en fonction de la température d'un hémisphère à l'autre en traversant les zones intertropicales. Cette circulation permanente des virus est possible du fait de leur évolution incessante afin d'échapper à la pression immunitaire (phénomène dit de glissement antigénique). Cette évolution permet au virus de réinfecter une personne déjà immunisée si le variant antigénique est suffisamment différent, échappant de ce fait à la réponse immunitaire préexistante. Il y a donc une continuité entre les virus des épidémies des deux hémisphères. Mais au-delà de cette continuité évolutive, il se pose aussi régulièrement la question de savoir si l'intensité faible ou forte de l'épidémie de l'hémisphère Sud présage de celle qui va survenir dans l'hémisphère Nord, et réciproquement.

Situation épidémique actuelle

Cette année, l'Australie a fait l'expérience d'une épidémie inhabituellement précoce (dès juin 2019), avec une majorité de virus A(H3N2), faisant craindre à son début à une répétition de l'épidémie A(H3N2) observée en 2017 qui avait entraîné un nombre de décès très élevé. Très rapidement, cette précocité épidémique a alerté les médias anglosaxons, faisant resurgir le souvenir de la grippe de 2017 qu'ils avaient appelé *the Aussie flu*, et a permis d'agiter le spectre d'une épidémie majeure. Or, si on veut bien comprendre ce qui se passe, il faut cesser d'avoir des réactions spéculatives pseudo-intuitives (comme le font trop souvent les médias), et faire plutôt une analyse de risque factuelle nécessitant de la réflexion.

L'épidémie de l'hémisphère Sud observée actuellement fait suite à celle de l'hémisphère Nord de l'hiver dernier. Les virus qui ont circulé début 2019 étaient essentiellement des virus A(H1N1)pdm09 et des virus A(H3N2) ; il n'y a eu que très peu de virus B. Les virus A(H1N1)pdm09 ont très peu évolué, restant proches de la souche vaccinale (A/Michigan/45/2015). Toutefois, une substitution S183P sur l'hémagglutinine (HA), hors des sites antigéniques majeurs, est présente sur plus de 90 % des virus, conduisant à proposer une nouvelle souche vaccinale (A/Brisbane/02/2018) [1].

Pour les virus de type A(H3N2), la situation est beaucoup plus compliquée. Ces virus évoluent très rapidement, avec une accumulation progressive de nombreux sites de glycosylation sur la partie globulaire de l'HA1 rendant très difficile leur identification par les techniques classiques (inhibition d'hémagglutination). Or, cette identification est indispensable pour comparer les virus et identifier des variations antigéniques rendant nécessaire le changement de la souche vaccinale. L'analyse de l'évolution de ces virus repose donc en grande partie sur les analyses génétiques (phylogénie des gènes HA et neuraminidase [NA]). Lorsqu'un variant influenza émerge, c'est qu'il présente un avantage répliatif (appelé *fitness* en anglais) lui permettant d'éliminer les autres variants du même sous-type. Du point de vue de la composition vaccinale, l'identification de ces variants à

capacité répliquative élevée permet de sélectionner ces virus au meilleur *fitness* pour la composition vaccinale de l'année suivante.

Depuis deux à trois ans, les virus influenza A(H3N2) ont une évolution complexe, car ils ne circulent plus sous la forme d'un variant unique, mais sous la forme de plusieurs variants antigéniques différents au sein du même sous-type, définis en sous-clades génétiques. C'est comme si ces différents variants avaient des aptitudes répliquatives équivalentes, permettant leur circulation simultanée. Cette co-circulation de variants complique les prévisions pour les souches circulantes, et complexifie le choix de la composition vaccinale. L'hiver dernier, il y a eu au moins trois variants A(H3N2) qui ont co-circulé (virus des clades 3C.2a1a, 3C.2a1b et 3C.3a ; voir *figures 1 et 2*) et seul le virus du clade 3C.2a1b était dans le vaccin hémisphère Nord.

L'analyse de la situation en février 2019, date de la réunion pour le choix vaccinal, était telle qu'il était impossible de prendre une décision éclairée. En effet, les virus du clade 3C.3a, majoritaires en Amérique du Nord, étaient minoritaires en Europe, mais devenaient de plus en plus fréquents, au détriment des virus du 3C.2a1b (*figure 2*). Objectivement, il semblait que les virus du clade 3C.3a allaient devenir prédominants mais, en février, il n'y avait pas de candidat vaccin à proposer. Ce n'est qu'après un mois de travail intensif qu'un virus candidat vaccin représentant du clade 3C.3a a pu être produit (A/Kansas/14/2017), et donc proposé pour la composition vaccinale 2019-2020. Lors de ce choix, nous nous demandions si la bascule du clade 3C.2a1b vers le clade 3C.3a allait se confirmer dans l'hémisphère Sud.

Le début précoce de l'épidémie en Australie a été une alerte majeure faisant craindre la répétition de l'observation de 2017 lorsque la circulation intense d'un A(H3N2) différent de la souche vaccinale de l'époque (A/Hong Kong 4801/2014) avait entraîné un nombre de cas et une mortalité particulièrement élevés. L'hiver ayant précédé cet épisode de *Aussie flu*, l'Europe et l'Amérique du Nord avaient aussi fait l'expérience d'une épidémie A(H3N2) associée à une mortalité élevée, avec un virus ayant présenté une variation antigénique par rapport à la souche vaccinale (pour mémoire, environ 14 000 décès imputables à la grippe en France pour l'hiver 2016-2017) [2].

Heureusement, le bilan actuel de l'épidémie 2019 en Australie ne montre pas de surmortalité excessive. L'épidémie a certes commencé tôt et duré longtemps, mais sans qu'il y ait eu un impact majeur ; les virus qui ont circulé majoritairement ont été d'abord le A(H3N2), dont la plupart reste en cours d'analyse, puis le virus B [3]. Toutefois, les virus A(H3N2) détectés au début de cette épidémie sont des

virus appartenant au clade 3C.2a1b, similaires à ceux qui ont circulé en Europe notamment. C'est comme si ce début précoce avait empêché l'installation du 3C.3a, et permis (comme ce qui s'est passé en Europe) la circulation d'un « vieux » virus (clade 3C.2a1b).

Que dire de cette donnée pour l'épidémie à venir dans l'hémisphère Nord ?

Ces informations ne permettent pas de prédire l'impact de l'épidémie à venir. L'Australie n'est pas l'hémisphère Sud, et si on regarde ce qui est rapporté pour les autres régions de cet hémisphère, Hong Kong nous parle de virus 3C.2a1b, avec une possible évolution d'un nouveau sous-sous-clade, l'Afrique du Sud, nous rapporte que les A(H3N2) sont très majoritaires (pas d'identification de clade disponible à ce jour), et l'Amérique du Sud a vu circuler tous les virus (A[H1N1]pdm09, A[H3N2] et B [Victoria]).

De plus, le virus B Victoria nous pose un autre défi. Historiquement, les virus de type B sont plutôt stables en comparaison des virus de type A. Toutefois, à la fin des années 1980, une partie de ces virus ont présenté une délétion double aux positions 162-163 de l'HA1, conduisant à l'apparition, plusieurs années plus tard, de deux lignées de virus antigéniquement différents de virus B appelés :

- le lignage B Victoria historique (sans délétion) ;
- le lignage B Yamagata émergent (avec la délétion).

Cette évolution différentielle a nécessité de transformer les vaccins trivalents ne comportant qu'un lignage B en vaccins quadrivalents avec les deux lignages B. Or, depuis deux ans, les virus du lignage Victoria historique ont récidivé, générant deux groupes de virus présentant de nouveau une délétion au même endroit de HA1, mais avec soit une double délétion (162 + 163), soit une triple délétion (162 + 163 + 164). Or, ces trois groupes de virus (sans délétion, double délétion ou triple délétion) présentent des différences antigéniques qui font qu'un vaccin comportant l'un de ces virus ne protège pas contre une infection avec un virus de l'autre groupe. Actuellement, les vaccins comportent des souches correspondant au « double délété » (B/Colorado/06/2017) et on est en train d'analyser les séquences des virus de l'hémisphère Sud et de l'Afrique pour voir lequel des trois variants va être le plus fréquent. Ces virus B sont souvent considérés à tort comme moins importants que les virus de type A. En effet, des travaux récents confirment qu'en termes d'impact, il n'y a pas de différence entre les virus de type A et de type B. C'est

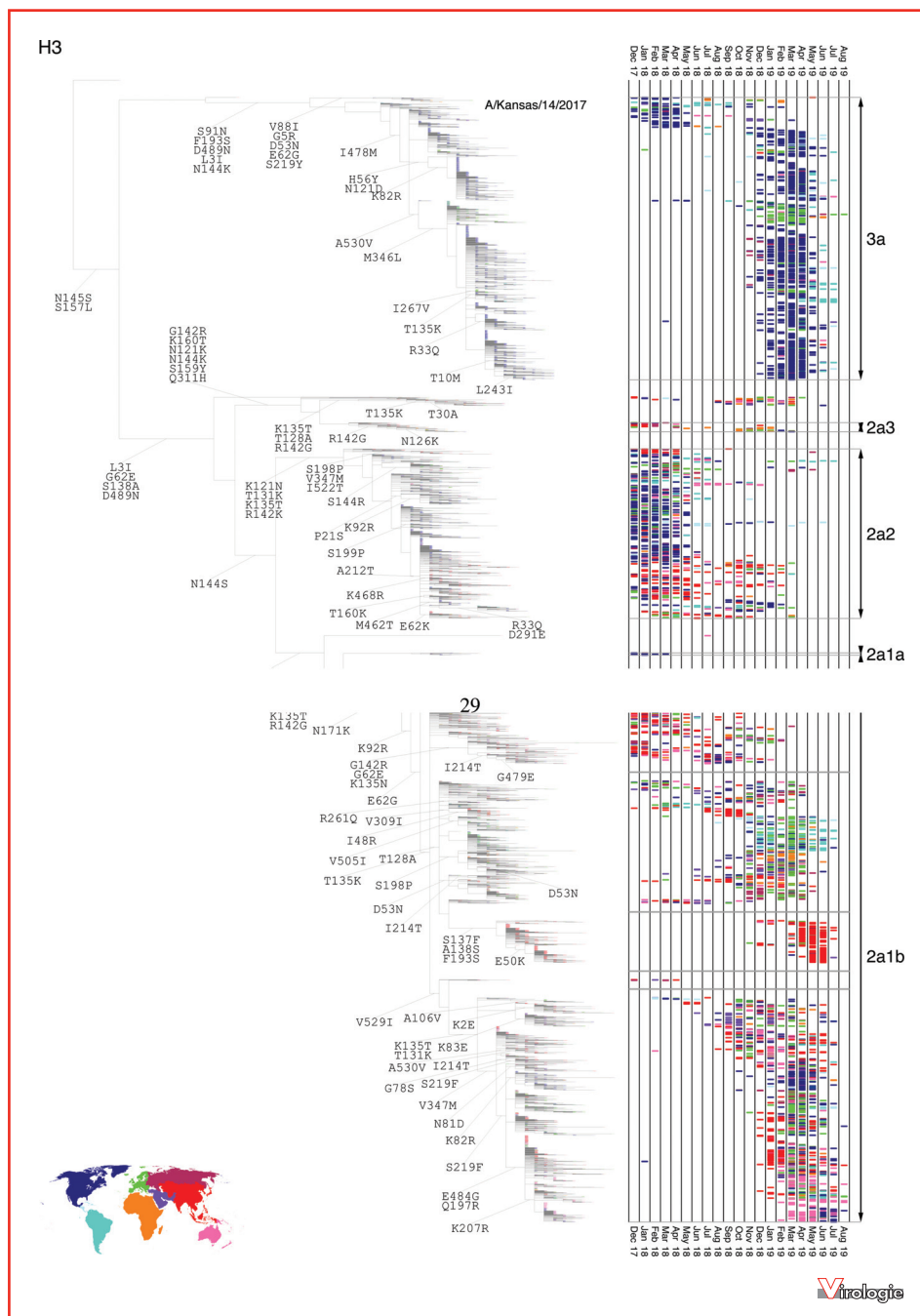


Figure 1. Analyse de la circulation des clades A(H3N2) entre décembre 2017 et août 2019. La figure est un arbre phylogénétique des HA qui décrit les intensités de circulation des différents clades 3C en fonction du calendrier (échelle *time*) et de la localisation géographique d'isolement des virus (bleu foncé : Amérique du Nord ; bleu clair : Amérique du Sud ; vert : Europe ; orange : Afrique ; violet : Moyen-Orient ; marron : Russie ; rouge : Asie ; rose : Océanie ; gris : inconnu). Chaque substitution en acide aminé est reportée sur les branches de l'arbre. Le mois pour lequel la souche la plus récente a été détectée est indiqué par les barres horizontales à droite de la position indiquée sur l'arbre phylogénétique. Les barres horizontales présentent le même code couleur. Sur la figure, il est possible de zoomer pour retrouver le nom des souches et leurs dates d'isolement. La figure représente un alignement de séquences nucléotidique du domaine HA1 de l'hémagglutinine. Les alignements de séquence ont été générés par MODELTEST et GTR + I + gamma4 a produit le modèle d'évolution le plus vraisemblable pour la construction de l'arbre phylogénétique ; l'arbre ayant été généré initialement avec RAXML v8.2.8 basé sur le modèle GTRGAM-MAI. L'optimisation de la topologie des branches a été réalisée avec le score de maximum de vraisemblances RAXML en utilisant le logiciel GARLI v2.1 en fonction des modèles et des paramètres définis par MODELTEST, à partir de 1 000 000 générations.

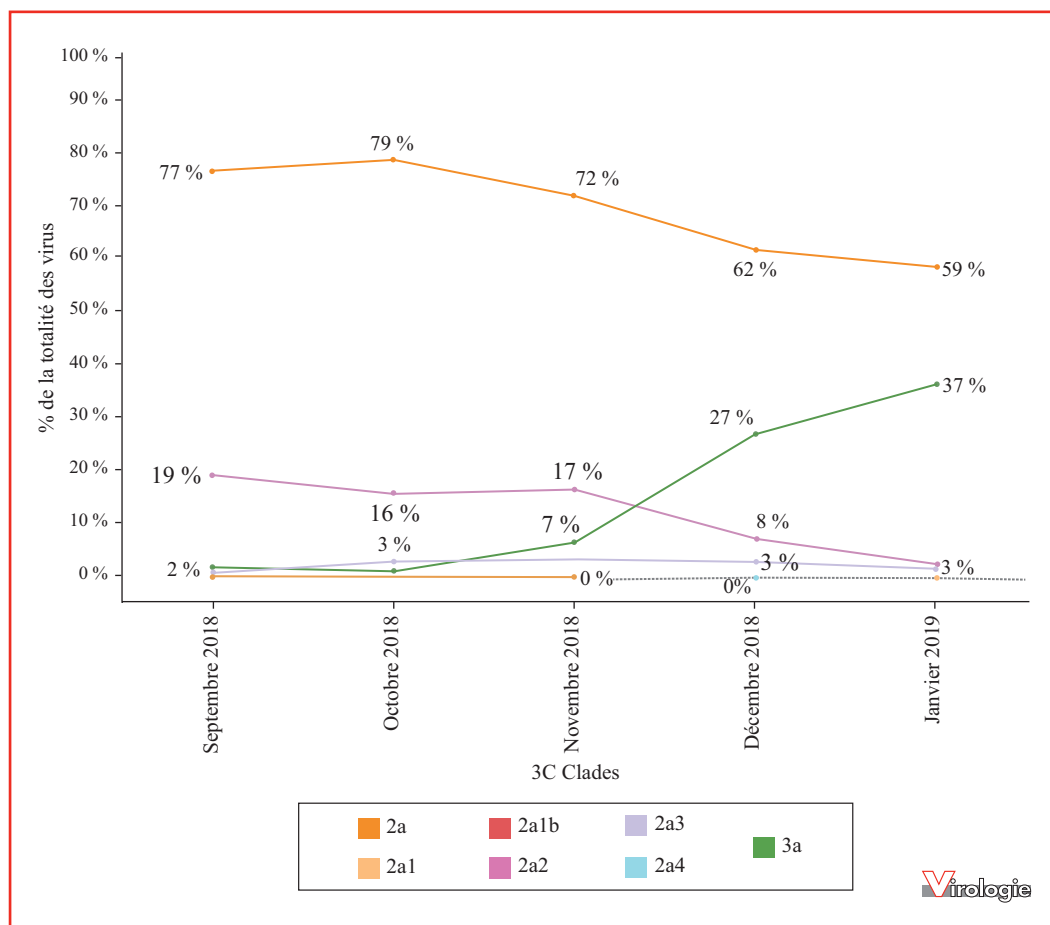


Figure 2. Évolution temporelle des proportions relatives des différents clades de virus A(H3N2) entre septembre 2018 et janvier 2019 [1]. À noter la progressive augmentation de la proportion du clade 3C.3a, conjointement à la diminution du clade 3C.2a1b et de la disparition du clade 3C.2a2.

seulement la fréquence des épidémies qui est plus rapprochée pour les virus de type A [4].

Défi pour la préparation du vaccin

Au total, on comprend donc que ces virus influenza ont un incroyable potentiel d'évolution, permettant d'échapper très efficacement à la pression immunitaire, et permettant de provoquer des épidémies chaque année. Pour réduire l'impact majeur de ces virus épidémiques récurrents, la vaccination est indispensable. Cependant, les études réalisées pour estimer l'efficacité vaccinale mesurent une protection qui oscille entre 70 et 0 %, selon les années et selon les sous-types [5]. Pourtant, nous avons absolument besoin de ces vaccins pour protéger les populations fragiles, et diminuer le fardeau et la mortalité liés à la grippe. Il reste de nombreux défis à relever pour améliorer les vaccins actuels.

Première difficulté

La pharmacopée vaccinale actuelle comporte des vaccins dont l'objectif est de développer une réponse humorale protectrice ciblant la HA (et plus marginalement la NA) des virus. Comme expliqué ci-dessus, la HA des virus influenza présente un potentiel évolutif énorme. Cela explique à la fois la variabilité des virus, mais aussi le fait que ces vaccins sont fragiles en cas de glissement antigénique. Si un site antigénique majeur disparaît, l'efficacité vaccinale peut devenir nulle. Par ailleurs, ces vaccins ne protègent efficacement (à plus de 60 %) que contre un virus dont l'HA est strictement identique (homologue) à celle du virus contenu dans le vaccin.

Seconde difficulté

La plupart des vaccins actuels sont produits sur œufs embryonnés de poule. Cette production est certes terriblement

efficace, permettant de faire pratiquement une dose de vaccin par œuf, mais elle a aussi des inconvénients. En effet, il est connu depuis longtemps que lors du passage d'un virus humain sur œuf, le virus peut évoluer afin de permettre son adaptation à son nouvel environnement [6]. Cette adaptation passe notamment par l'accumulation de mutations conduisant à des modifications de séquence en acides aminés des protéines virales. Ces mutations sont régulièrement observées lors de la production des « semences vaccinales », y compris au niveau de la HA et de la NA. Or, si ces deux protéines ne sont plus exactement celles qui avaient été choisies, il y a un risque d'avoir une baisse de l'efficacité vaccinale en cas de modification au niveau d'un épitope, ou d'un site de glycosylation [7]. Ces mutations d'adaptation sont connues et systématiquement recherchées avant de valider un candidat vaccin. Toutefois, il est arrivé (hiver 2014-2015) que le vaccin produit ne soit pas tout à fait celui qui avait été choisi, du fait de mutations d'adaptations lors du passage en œuf, ayant conduit à une perte de 20 à 30 % de l'efficacité vaccinale.

Troisième difficulté

Les virus A(H3N2) circulants sont progressivement devenus de faibles inducteurs immunogéniques. Cette perte d'immunogénicité est probablement en partie liée au très haut niveau de glycosylation des HA des virus actuels. Cette glycosylation a tendance à masquer des épitopes importants pour permettre l'induction d'une bonne réponse immunitaire protectrice (tant post-vaccinale que post-infectieuse).

Lorsqu'on additionne l'ensemble des difficultés observées avec les vaccins actuels (risque de mutations associées à l'adaptation à l'œuf ; très haut niveau de variabilité antigénique ; faible immunogénicité des virus A(H3N2) et circulation simultanée de plusieurs clades antigéniques distincts), il est aisé de comprendre les écueils observés avec le vaccin contre la grippe.

Perspectives d'amélioration des vaccins antigrippaux

Ce constat fait, de nouvelles stratégies vaccinales sont en cours de développement tant chez les industriels que dans les laboratoires de recherche. Certaines alternatives sont intéressantes, permettant objectivement l'amélioration de l'efficacité vaccinale pour certains groupes de patients. Ces produits sont déjà disponibles notamment en Amérique du Nord.

Parmi les innovations, il y a :

- le vaccin produit sur cellule ;
- le vaccin recombinant ;

- le vaccin à haute dose (quatre fois la dose classique) ;
- les vaccins vivants atténués [8].

Objectivement, tous ces vaccins apportent des réponses partielles aux problèmes d'efficacité des vaccins actuels contre la grippe. En effet, ils reposent tous sur le même programme d'immunisation utilisé par le vaccin classique : l'induction d'une immunité protectrice obtenue *via* une réponse humorale ciblant les glycoprotéines de surface. Comme pour le vaccin classique, ces vaccins restent tributaires de la bonne adéquation entre le contenu vaccinal et les souches circulantes pour espérer une bonne efficacité vaccinale.

Il convient toutefois de reconnaître que ces alternatives vaccinales sont intéressantes pour explorer une approche de vaccination dite « à la carte ». En effet, les évaluations réalisées lors d'essais cliniques ont montré que le vaccin vivant atténué pouvait être supérieur au vaccin classique chez l'enfant. De même, chez la personne de plus de 65 ans, il apparaît que le vaccin à haute dose pouvait induire une meilleure protection. Enfin, le vaccin cellulaire pourrait avoir une efficacité supérieure aux vaccins produits en œuf du fait qu'ils ne nécessitent pas d'adaptation à l'œuf, de même que le vaccin recombinant qui comporte une protéine vaccinale strictement identique à celle sélectionnée et donc attendue pour la campagne de vaccination.

Conclusion

L'évolution des virus influenza est complexe. Cette évolution est suivie de manière détaillée par les centres de référence liés à l'OMS. Malgré les outils d'analyse performants, il est encore impossible d'anticiper l'évolution avec précision à plus de six mois, et cette évolution permanente fait que la préparation du vaccin contre la grippe reste un défi. Toutefois, de récentes pistes d'amélioration permettent d'espérer une meilleure efficacité, notamment si la vaccination proposée est orientée en commençant par une vaccination personnalisée. En effet, en proposant les vaccins identifiés comme les plus performants pour certaines populations cibles (personnes de plus de 65 ans, enfants), la protection conférée sera globalement supérieure à celle observée avec les vaccins classiques. Cette démarche pourrait permettre d'attendre les développements en cours pour avoir des vaccins ciblant non seulement les parties variables de la HA et la NA, mais aussi les autres protéines internes du virus et les parties conservées de la HA.

Remerciements. Les auteurs remercient Eugene Skepner, Sarah James et Derek Smith du *Centre for Pathogen Evolution, Department of Zoology, University of Cambridge*, Grande-Bretagne (SFBWI) qui ont préparé la *figure 1*. La réalisation de cette analyse est rendue possible grâce au

réseau de laboratoires GISRS qui déposent les séquences sur la plateforme GISAID.

Liens d'intérêts : Bruno Lina est le président du conseil scientifique d'Immuniser.lyon, chair de l'*Independent Scientific Committee du Global Influenza Hospital Surveillance Network*, co-chair du *Global Influenza and RSV Initiative*. Aucune rémunération personnelle pour ces activités. B.L. a eu une prise en charge pour participation à des congrès par Sanofi-Pasteur, Alere et Seegene.

Guy Boivin déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/
2. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-9.-saison-2016-2017>
3. https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summary-report/en/
4. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, *et al.* Clinical characteristics are similar across type A and B influenza virus infections. *PLoS One* 2015 ; 10(9) : e0136186.
5. Belongia EA, Simpson MD, King JP, *et al.* Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016 ; 16(8) : 942-51.
6. Schild GC, Oxford JS, de Jong JC, Webster RG. Evidence for host-cell selection of influenza virus antigenic variants. *Nature* 1983 ; 303 : 706-9.
7. Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, *et al.* Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017 ; 114(47) : 12578-83.
8. Houser K, Subbarao K. Influenza vaccines: challenges and solutions. *Cell Host Microbe* 2015 ; 17(3) : 295-300.