GEIG

Groupe d'Expertise
et d'Information sur la Grippe

Programme
&
Résumés

23e Rencontres sur la grippe et sa prévention

Retours d'expériences sur la pandémie H1N1

jeudi 25 et vendredi 26
novembre 2010

Radisson Paris
Porte de Saint-Cloud

Conseil Scientifique

Dominique ABITEBOUL
Michèle AYMARD
Thierry BLANCHON
Christian CHIDIAC
Alain CHIPPAUX
Béhazine COMBADIERE
Gérard DUBOIS
Catherine GOUJON
Claude HANNOUN
Bruno LINA
Anne MOSNIER
Elisabeth NICAND
Sylvie VAN DER WERF
Catherine WEIL-OLIVIER
Yazdan YAZDANPANAH

www.grippe-geig.com

GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

23e Rencontres du GEIG
Retours d'expériences sur la pandémie H1N1
jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010

Jeudi 25 novembre

À partir de 15h00 : Accueil des participants

15h30 - 15h45
• Ouverture des 23e Rencontres du GEIG : *Bruno Lina*

15h45 - 18h00
• Une dynamique épidémique particulière

Rapporteurs : Anne Mosnier, Thierry Blanchon

Modérateurs : Bruno Lina, Jean-Claude Manuguerra

- **Vision générale de l'OMS** ..... *Sylvie Briand*
- **Dynamique épidémique H1N1 au Canada** ..... *Guy Boivin*
- **Le cas de l'Afrique du Sud** ..... *Marietjie Venter*
- **La France (et l'Europe)** ..... *Isabelle Bonmarin*

18h00 - 18h15 : Pause

18h15 - 19h00
• Conférence invité :

- **La communication de crise (exemple de la pandémie)** ..... *Martine Perez*

19H30 : Départ des navettes pour le dîner

Vendredi 26 novembre

09h00 - 10h00
• Virologie

Rapporteurs : Elisabeth Nicand, Michèle Aymard

Modérateurs : Sylvie Van der Werf, Sylvie Briand

- **Evolution des virus** ..... *Alan Hay*
- **Leçons à tirer pour la surveillance animale suite à la pandémie** ..... *Ilaria Capua*

Programme

Vendredi 26 novembre

10h00 - 10h30 : Pause

10h30 - 12h30

• Clinique :

Rapporteurs : Claude Hannoun, Yazdan Yazdanpanah

Modérateurs : Catherine Weil-Olivier, Guy Boivin

- **Formes graves et prise en charge** ..... *Olivier Leroy*
- **Prise en charge d'une femme enceinte** ..... *Roman Rouzier*
- **Facteurs prédictifs de l'évolution des formes graves impact sur la prise en charge clinique** ..... *Charles-Edward Luyt*
- **Susceptibilité de l'hôte à l'infection** ..... *Laurent Abel*

12h30 - 14h00 : Déjeuner

14h00 - 16h30

• Immunité : acquis et incertitudes

Rapporteurs : Alain Chippaux, Catherine Goujon

Modérateurs : Béhazine Combadière, Daniel Floret

- **Détermination des taux d'attaque à l'aide d'enquêtes séro-épidémiologiques** ..... *Marc Baguelin*
- **Immunité antigrippale et grossesse** ..... *Odile Launay*
- **Statut immunitaire et réponse post-vaccinale** ..... *Béhazine Combadière*
- **Tolérance** ..... *En attente*
- **Efficacité post-vaccinale : impact en population** ..... *Alain Moren*

Expérience de la pandémie de grippe A au niveau mondial

Dr Sylvie Briand
Directrice du programme mondial de lutte contre la grippe,
Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
Genève.

La première pandémie de grippe A (H1N1) du 21e siècle a débuté au Mexique et aux Etats-Unis en avril 2009. C'était la première fois que le nouveau Règlement Sanitaire International (RSI) adopté en 2005 était utilisé pour répondre à une crise de santé publique à l'échelle mondiale.

En moins de 9 semaines le nouveau virus H1N1 d'origine porcine diffusa à l'ensemble de la planète. Le 11 juin 2009, comme des épidémies communautaires dues au nouveau virus étaient notifiées dans au moins deux pays dans deux régions OMS distinctes, l'OMS déclara que la phase 6 était atteinte. Le jour de cette déclaration 74 pays avaient déjà déclaré des cas de grippe A (H1N1) pandémique à l'OMS.

Cependant, les premiers mois, certaines régions du monde ont été relativement épargnées. L'Afrique de l'Ouest fut la dernière région touchée, environ 10 mois après le début de la pandémie. Le 15 août 2010, 215 pays et territoires avaient détecté le virus mais l'intensité et l'impact des épidémies n'a pas été identique en tous points du globe.

Certaines mesures de santé publique, comme la fermeture d'écoles ou l'isolement des premiers cas, mises en œuvre très précocement dans certains pays, ont ralenti la diffusion de l'épidémie.

Cette pandémie a eu un impact modéré sur les indicateurs de santé. Des taux d'attaque importants ont été cependant observés chez les enfants et les jeunes. Les taux de mortalité spécifiques sont variables selon les pays et dépendent en grande partie de la capacité à détecter et traiter les patients atteints d'une forme grave de la maladie, mais aussi de l'existence de laboratoires capables de confirmer le diagnostic de grippe.

Cette pandémie est la première crise sanitaire internationale durant laquelle des consommables (vaccins et traitements antiviraux) en quantité limitée au niveau mondial ont été partagés avec plus de 75 pays en développement.

La pandémie de 2009 a mis en évidence les nombreux défis de la gestion des crises sanitaires dans le monde actuel : les leçons à tirer de cette expérience sont surtout dans le domaine de l'évaluation de la gravité de la maladie et la surveillance mondiale de la pandémie, l'utilisation des phases pandémiques pour décrire le phénomène, la communication en temps de crise, et la gestion du risque dans les grands rassemblements internationaux comme le pèlerinage à la Mecque (Arabie Saoudite) et la coupe du monde de football 2010 (Afrique du sud).

A global perspective on the H1N1 (2009) pandemic

Dr Sylvie Briand
Head of the Global Influenza Programme,
World Health Organization,
Geneva.

In April 2009, the first pandemic of the 21st century due to influenza A(H1N1) 2009 started in the United States and Mexico. It was the first time that the International Health Regulations (IHR), which came into force in 2005, were used to detect and respond to a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). In less than 9 weeks the pandemic spread to all continents. On 11 June 2009, WHO declared that the pandemic had reached phase 6 which meant that sustained community transmission had been observed in more than two countries in two WHO regions. In fact, 74 countries had detected the new virus on the day phase 6 was declared.

However, some regions of the world, such as West Africa were affected only 10 month later, in early 2010. By 15 August 2010, 215 countries and territories had reported cases of pandemic influenza. Widespread community transmission had also been reported in all regions, although not all to the same degree.

It is clear that the spread of the disease was slowed down in many settings through the early introduction public health measures, such as school closure or isolation of first cases. This pandemic was characterized as of moderate severity.

The pandemic (H1N1) 2009 virus produced a high attack rate in children and young adults. The observed crude mortality rate varied greatly between countries, largely because it was dependent on the capacity of the health care system to detect and treat patients and the capacity of the laboratory to confirm infections.

This pandemic is the first global public health crisis where limited resources (such as antivirals and vaccine) at global level were shared with more than 75 lower income countries.

The (H1N1) 2009 pandemic has highlighted a number of challenges. There are lessons to be learnt for the next influenza pandemic, or indeed any other PHEIC. The main challenges were in the area of severity assessment and monitoring of the pandemic; the use of the pandemic phase scheme; communication about the pandemic; and global health challenges such as international mass gatherings (e.g. Hajj pilgrimage in Saudi Arabia and World Cup in South Africa).

Le virus A/H1N1 pandémique : L'expérience canadienne

Guy Boivin MD, MSc, FRCPC
Université Laval, Québec, Canada et Université Claude Bernard, Lyon, France

Le nouveau virus A/H1N1 d'origine porcine (pH1N1) a causé la première pandémie du 21e siècle. Ce virus continue de circuler à travers le monde et devrait devenir un virus saisonnier au cours des prochaines années. Bien que la pandémie ait été relativement modeste en terme de mortalité, des groupes à haut risque ont été identifiés tels les femmes enceintes et les individus avec obésité morbide et autres maladies sous-jacentes. Dans une étude prospective chez des familles canadiennes, nous avons rapporté que près de 15% des sujets excrétaient un virus infectieux une semaine après le début des symptômes et que le taux d'attaque secondaire chez les contacts familiaux était de 45%. Bien que la thérapie précoce avec l'oseltamivir puisse contribuer à diminuer l'excrétion virale et à réduire les hospitalisations et la mortalité, > 300 cas de virus pH1N1 résistants ont été rapportés par l'OMS. Nous avons analysé la virulence et la transmissibilité d'une paire de virus sensible (WT) et résistant à l'oseltamivir qui différaient par une simple mutation au sein de la neuraminidase (H275Y) dans des modèles murins et de furets. Nous avons démontré que le virus résistant était aussi virulent que le WT lorsque nous avons évalué les signes cliniques (fièvre, perte de poids), les titres viraux (dans le tractus respiratoires supérieur et inférieur) et l'histopathologie pulmonaire. Cependant, la transmission aérienne du virus mutant était réduite par rapport au WT ce qui peut expliquer la dissémination limitée de ce mutant jusqu'à maintenant. Finalement, en utilisant une modélisation mathématique, nous avons estimé que les interventions médicales (antiviraux et vaccin) avaient diminué les hospitalisations et les décès au Canada par un facteur de 2 et 4, respectivement, et que ces interventions avaient été coût-bénéfiques.

Pandemic A/H1N1 virus: The Canadian Experience

Guy Boivin MD, MSc, FRCPC
Laval University, Quebec (Canada) and Lyon-1 University, Lyon (France)

The new A/H1N1 virus of swine origin (pH1N1) caused the first pandemic of the 21st century. The virus continues to circulate worldwide and is believed to become a seasonal strain during the next influenza epidemics. Although the 2009 pandemic was relatively mild in terms of mortality, some high risk groups for severe and fatal diseases have been identified such as pregnant women and individuals with morbid obesity or underlying diseases. In a prospective household study that we conducted in Canada during the first (spring-summer) pandemic wave, we reported that close to 15% of subjects were still shedding infectious virus one week after the onset of disease and that the secondary attack rate for family contacts was 45%. Although early oseltamivir therapy could contribute to decrease viral shedding and reduce hospitalization and mortality, > 300 cases of oseltamivir-resistant pH1N1 virus have been reported by WHO. We analyzed the virulence and transmissibility of a pair of wild-type (WT) and oseltamivir-resistant pH1N1 viruses that differed by a single change in the neuraminidase protein (H275Y) in mice and ferrets. We found that the drug-resistant virus was as virulent as the WT when evaluating clinical signs (fever, weight loss), virologic titers (in the upper and lower respiratory tracts) and lung histopathology. However, transmissibility of the mutant virus by the airborne route was impaired compared to the WT which may explain its limited dissemination so far. Finally, a mathematical model estimated that medical interventions (antivirals and vaccine) decreased hospitalizations and deaths in Canada by 2-fold and 4-fold, respectively, and that both interventions were cost-effective.

The unique dynamics of the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic in South Africa.

Marietjie Venter (PhD, Associate Professor)
Director National Influenza Centre,
Respiratory Virus Unit, National Institute for Communicable Diseases,
South Africa,
marietjiev@nicd.ac.za

Introduction:

Pandemic Influenza A(H1N1) was first identified in South Africa on the 15th of June 2009, in the midst of the annual Influenza A season in South Africa. Well established routine surveillance programmes as well as collaboration between private and public sector laboratories helped to detect the first cases. The National Influenza Centre (NIC) at the National Institute for Communicable Diseases (NICD), was initially responsible for all testing using the real-time PCR protocol distributed by Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta and for the detection and characterization of pandemic influenza A(H1N1) virus. By the 14th of July 100 cases had already been detected and testing protocol adjusted to only include moderate to severe cases. Testing was decentralized to cope with the number of specimens and public sector and private laboratories included although the NIC still confirmed severe cases and deaths. In total 12640 cases and 93 deaths were recorded nation wide by both private and public sector laboratories in 2009. Pregnancy and HIV infection was identified as the major risk factors for death in South Africa. The active surveillance programmes made it possible to address questions regarding incidence of pandemic influenza relative to other subtypes, the start and end of the pandemic in South Africa in 2009, reoccurrence in 2010, severity of cases as well as the genetic drift and oseltamivir resistance.

Surveillance Programmes:

Influenza surveillance in South Africa consists of 3 main active surveillance programmes:

1) "Viral watch programme" for influenza like Illness (ILI) at surveillance 246 sentinel sites in all 9 provinces.

2) "Enhanced viral watch programme" –established following the emergence of the pandemic influenza A H1N1 for Severe Acute Respiratory-tract Infection (SARI) in 11 hospitals covering all 9 provinces

3) SARI surveillance programme – established in January 2009, monitors cases of SARI in hospitalised patients collecting detailed epidemiologic data at 4 hospitals, in 3 provinces.

Apart from these active surveillance sites the NICD also offers support to National Health Laboratory Service laboratories that does routine testing for respiratory virus disease across the country. Specimens from these programmes are send to the NIC for Respiratory Virus testing and characterization of Influenza cases.

The 2009 and 2010 seasons:

In 2009 Influenza cases occurred in two waves, the first being H3N2 with 1096 cases detected between week 18-35, followed by a second wave of pandemic H1N1 cases from week 25-42, very few (5%) of cases were Influenza B and only 8 cases of seasonal H1N1 were detected. The 2009 outbreak came to an end by late spring 2009 in contrast to findings in the Northern hemisphere and only isolated imported cases of pandemic H1N1 were detected through summer in 2009.

Despite expecting the worse with the flu season coinciding with the soccer world cup in South Africa, Influenza only showed up late in South Africa in 2010. Influenza was detected in 1268/6342 respiratory specimens received through the active surveillance programmes in 2010 which is an isolation rate of 20.4% relative to 30% in 2009.

The season consisted mostly of Influenza B (54%) which was detected sporadically from week 8-42. Apart from 2 imported pandemic H1N1 cases in weeks 2 and 14, Influenza A cases were only detected in week 23 this year. H3N2 was detected in 26% while pandemic H1N1 was detected from week 27-42 accounting for 19.8% of Influenza positive cases.

When comparing cases detected in the SARI surveillance relative to the Viral watch surveillance, Influenza B accounted for most hospitalizes cases (62% of Influenza positives) with Influenza A H3N2 and pandemic H1N1 accounting for 26% and 11.6% respectively. This suggested that Influenza H1N1 accounted for only 0.88% of SARI cases relative to 4.7% of Influenza B or 1.9% H3N2 in 2010. This is in comparison to 5% H3N2, 4% pandemic H1N1 and 0.76% Influenza B in patients with SARI in 2009.

***Genetic* Drift:**

Phylogenetic analysis of pandemic strains identified 3 distinct pandemic H1N1 genetic clusters were identified in the country based on the HA gene in 2009. Limited drift occurred over time away from the initial strains suggesting positive selection. Similar strains were identified in patients with mild and severe disease although a few unique strains were identified in patients with SARI which warrant further investigation into disease association. The 2010 strains grouped separately from the 2009 strains and were further from the root of the tree than the 2009 strains. P-distance analysis indicated 1.4-1.8% differences in the HA protein of 2010 strains relative to the vaccine strain. Antigenic analysis suggested that most (14) produced HAI results similar to the A/California/7/2009 control while 2 medium reactors and 2 low reactors were identified with A/California/7/2009-like antiserum.

Sequence analysis of the NA gene detected no oseltamivir resistant strains in 2009 or 2010 and the putative HA D222G and PB2 E627K pathogenic markers were not present in SARI patients in South Africa. Co-infections occurred in ~21% of pandemic H1N1 SARI cases.

Conclusion:

The pandemic was unique in South Africa in the sense that the viruses occurred in both 2009 and 2010 as a second peak following seasonal H3N2 cases. Pandemic H1N1 did not circulate through the summer in 2009 and appeared to have subsided in the late spring of 2010. Limited drift has occurred since the emergence of pandemic H1N1 with the 2010 strains clustering separate from 2009 strains and the vaccine strain. Coinfections with other viruses played a limited role in patients with SARI and pandemic H1N1 infections.

Dynamique épidémique particulière du virus A(H1N1) : la France (et l'Europe)

Isabelle Bonmarin,
Institut de veille sanitaire

Suite à l'émergence du virus de la grippe A(H1N1)2009, un dispositif d'alerte et de surveillance a été mis en place par l'Institut de veille Sanitaire (InVS).

Les outils de surveillance ont évolué en fonction des deux phases principales de la pandémie : la phase de confinement et la phase de limitation.

Au cours de la phase de confinement, le but premier de santé publique était de retarder au maximum l'installation du virus sur le territoire. Par conséquent, la surveillance avait comme objectif d'identifier au plus vite les cas importés afin d'appliquer autour de ces cas les mesures de contrôle nécessaires pour éviter la diffusion du virus dans la communauté. Cette surveillance des cas individuels, basée sur le signalement de toutes les suspicions de grippe A(H1N1)2009 aux SAMU, était couplée à la surveillance des cas groupés de grippe. Les premiers cas de grippe A(H1N1)2009 ont été identifiés en métropole le 1er mai 2009. Lorsque cette surveillance des cas individuels s'est arrêtée début juillet, l'InVS avait reçu près de 5000 signalements dont 358 ont été confirmés au laboratoire. Le tableau clinique des cas confirmés était très banal. Il n'y a eu que 3 patients hospitalisés pour complication et aucun n'est décédé. Les premiers cas importés identifiés revenaient du Mexique puis d'Amérique du Nord. Les premiers cas sans aucun lien avec le voyage sont apparus début juin et leur nombre a augmenté rapidement. Parmi les 358 cas identifiés, les cas importés étaient avant tout des adultes jeunes alors que les cas autochtones étaient essentiellement des enfants. Le premier cas groupé en France a été identifié la seconde semaine de juin. Le nombre hebdomadaire est resté autour de 10 tout l'été puis a augmenté rapidement avec la rentrée scolaire. La majorité des malades avaient un lien avec le voyage lors des premiers cas groupés identifiés en juin alors que dans les foyers identifiés en septembre, plus aucun des malades n'avait voyagé. La surveillance des cas groupés a été arrêtée fin septembre. En Europe, les premiers cas de grippe A(H1N1)2009 ont été identifiés en Grande-Bretagne le 27 avril : ces cas revenaient également du Mexique. Au bilan fait par l'European centre for disease prevention and control (ECDC), le 8 juin 2009, sur les 25 pays ayant déjà identifié des cas, le nombre variait de 1 (Luxembourg) à 557 (UK). Les données cliniques et la distribution d'âge selon l'exposition étaient identiques aux données françaises.

A la phase de confinement, a fait suite la phase de limitation de la pandémie. Le but premier de santé publique était de réduire au maximum l'impact de la pandémie. Les objectifs de la surveillance étaient de suivre la dynamique de l'épidémie, d'identifier les populations les plus touchées afin d'adapter les mesures de contrôle et d'estimer le poids de la maladie. La surveillance s'est essentiellement appuyée sur les outils utilisés lors des épidémies saisonnières. Y ont été ajoutés une surveillance des cas hospitalisés grâce aux signalements par les cliniciens de tous les cas de grippe A(H1N1)2009 confirmés ou probables et aux données du PMSI, ainsi qu'une surveillance réactive des décès par les signalements par les DDASS de tous les certificats de décès avec une notion de grippe dans les causes de décès. Les indicateurs des systèmes de surveillance en médecine de ville ont commencé à augmenter fin juillet, tout en restant en dessous du seuil épidémique. Celui-ci a

été franchi en semaine 36 pour les syndromes grippaux par le réseau Sentinelles alors qu'une épidémie de rhinovirus sévissait. La proportion de prélèvements positifs pour la grippe chez les médecins du Réseau des Grog a augmenté à partir de la semaine 41, qui marque le début probable de l'épidémie. Les réseaux de médecine de ville ont eu un pic d'activité pour la grippe en semaine 49. A l'hôpital, le nombre de cas de grippe signalés par les hospitaliers est resté autour de 20 par semaine jusqu'en semaine 41. L'augmentation qui a suivi a conduit à restreindre, début novembre, cette surveillance aux cas graves admis en réanimation ou décédés à l'hôpital avec une suspicion de grippe. La dynamique des cas graves hospitalisés a suivi celle des consultations observées par le réseau Sentinelles. Au total, 1334 cas graves ont été identifiés, 14% étaient des enfants, 20% ne présentaient pas de facteur de risque connu et 20% sont décédés. Les données du PMSI confirment une augmentation jamais observée du nombre mensuel d'amissions pour grippe et surtout du nombre de syndrome de détresse respiratoire aigue. Au total, 312 décès liés directement à la grippe ont été identifiés alors que pendant la pandémie, le nombre de certificats de décès n'a pas dépassé le nombre observé habituellement. Quand on compare la distribution par âge de la population, des consultations pour grippe clinique, des cas graves et des décès, les données françaises confirment que les jeunes enfants ont été le plus touchés par la grippe mais que les formes graves ont été plus nombreuses chez l'adulte. A l'inverse, les seniors ont été peu infectés mais quand ils l'étaient, ils avaient par rapport au reste de la population un plus grand risque de mourir. En Europe, les pics d'activités des médecins généralistes, estimés par le nombre maximum de consultations pour grippe clinique ou infections respiratoires aigues rapportés à EuroFlu s'étalent de la semaine 43 à la semaine 50, sans qu'il y ait un gradient de diffusion géographique bien précis, comme le confirment les cartes hebdomadaires produites par l'ECDC. La vague épidémique de l'Irlande et la Belgique montrent des différences de survenue et d'ampleur mais également des points communs concernant la distribution des âges des cas notamment.

Au total, la France comme le reste de l'Europe a été touchée par la pandémie 2009. La vague épidémique a été d'ampleur comparable à celle observée lors des épidémies saisonnières mais les seniors ont été épargnés par l'infection alors que les formes graves touchaient des classes d'âge plus jeunes qu'habituellement.

Evolution of the Viruses

Alan Hay
MRC
National Institute for Medical Research
Mill Hill, London

Influenza A viruses together with influenza B viruses are responsible for the recurrent annual epidemics of disease which characterise influenza. Whereas influenza B viruses are exclusively human viruses, influenza A viruses are essentially avian viruses, their natural host being aquatic birds. However, they are extremely diverse and do infrequently acquire the ability to cross a strict species barrier and cause epidemics in domestic birds or other animals and pandemics of human disease, as in 1918, 1957, 1968 and again in 2009.

The role of genetic reassortment in enhancing their diversity and in the generation of a pandemic virus is amply demonstrated by the emergence of the recent 2009 A(H1N1) pandemic virus. A triple reassortant swine virus, resulting from reassortment between a swine and a human virus and then with an avian virus, emerged in 1998 and subsequently reassorted with different swine viruses to generate the virus which sparked the 2009 pandemic in Mexico. Factors which facilitated its emergence are still unclear, although it is apparent that no major change in the receptor specificity of the HA was involved.

Monitoring of the viruses during the past 18 months, by the WHO Global Influenza Surveillance Network, has indicated little genetic change and no significant antigenic drift. However, sporadic variants with altered receptor specificity and cell tropism have been associated with more severe disease, emphasising the potential for the emergence of a more virulent epidemic strain.

"One Flu" – a novel approach to influenza virus infections

Ilaria Capua, Isabella Monne and Giovanni Cattoli
National OIE and FAO Reference Laboratory for Newcastle Disease and Avian Influenza
OIE Collaborating Centre for Diseases at the Human Animal Interface
Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie
Viale dell'Università 10, 35020 Legnaro, Padova Italy

The emergence and spread of the pandemic H1N1 2009 virus from the animal reservoir raises questions on the future approach to influenzavirus infections. Prior to the emergence of this virus, the international network of influenzavirus scientists had focused their attention and research efforts on the animal reservoir. The main focus of these efforts has been on selected subtypes of avian origin influenza viruses, namely the H5 and H7 subtypes and to a lesser extent H9 strains, since these three subtypes have been shown to be able to cross the species barrier and infect human beings. Notwithstanding the absence of widespread immunity to these viruses in humans, these three subtypes have not acquired the capability to efficiently transmit from human to human, which is a prerequisite to the ignition of a pandemic. On the other hand, the pandemic potential of other animal influenza viruses, especially that of H1 and H3 viruses and to a lesser extent that of H2 viruses, had been underestimated. The main reasons for this were that it was believed that immunity to the seasonal influenza viruses in humans would afford a significant degree of cross-protection against strains of the same subtype emerging from the animal reservoir.

Analysis of the historical and scientific data of previous pandemics sheds light on a better understanding of the role of animal influenza viruses in the emergence of pandemic strains. Genetic analysis of the 1918 pandemic virus suggests that all of its eight gene segments originated from the avian reservoir by a mechanism of adaptation of a pre-existing avian genotype to humans (Taubenberger et al., 2005). However, it is not clear how long it took for an avian-origin influenza virus to become adapted to mammals. Recent evolutionary studies showed that the components of the 1918 pandemic strain were circulating in mammalian hosts at least 2 to 15 years before the pandemic occurred suggesting a more complex process of viral adaptation to humans and possibly the generation of precursor viruses preceding the emergence of a pandemic strain (Smith et al., 2009). Along these lines, genetic analysis of the H2N2 1957 "Asian" pandemic virus showed that it was generated through acquisition of three gene segments from an avian virus (PB1, HA and NA) and retained the five remaining gene segments from the H1N1 human strain circulating prior to 1957. Similarly, the 1968 H3N2 Hong Kong pandemic virus possessed two gene segments donated from an avian virus (PB1 and HA) and maintained six other genes from the seasonal H2N2 human strain that circulated between 1957-1968 (Webster et al., 1992). Thus, an avian influenza genetic component has been crucial for the makeup of successful pandemic viruses of the last century although other components, namely swine viruses and human viruses, have also proven to be essential.

Pigs have been proposed as the key host involved in genetic reassortment and generation of these pandemic viruses (Scholtissek et al, 2000), due to their susceptibility to infection with both avian and mammalian viruses.

However the demonstration that α2,3 and α2,6 galactose linkages are also present in some avian species, namely quails (Guo et al.*, 2007; Wan and Perez, 2006), suggests that certain gallinaceous species may play a role in the adaptation or spread of avian viruses from their natural wild bird reservoir to either domestic poultry or mammalian species. Molecular epidemiological studies also suggested that the avian derived genes of H2N2 and H3N2 pandemic viruses may have been generated through a series of multiple reassortment events and emerged over a period of years before a pandemic event (Smith* et al.*, 2009), indicating a very complex, and largely unknown mechanism behind the generation of a successful pandemic strain.*

To date, only viruses of the H1, H2 and H3 subtypes have been shown to become established in human beings and have caused pandemics. It has been demonstrated that post-seasonal influenza vaccination antibodies do not appear to be cross-reactive with contemporary animal H1 and H3 subtype viruses belonging to the Eurasian lineage (Capua et al. *2009). Generally speaking and with a few exceptions, little is known about H1, H2 and H3 viruses in the animal reservoir. In most species (with the exception of equine flu) they are of scarce interest to the veterinary community as they only cause mild disease and are not notifiable to official authorities, and until recently (prior to the emergence of H1N1p 2009) have not been perceived as human pandemic precursors.*

Following the global H5N1 crisis, extensive surveillance efforts have been performed in wild and domestic birds yielding a plethora of viral strains belonging to all subtypes, whose genetic characteristics remain largely unexplored. Only a limited number of them are fully sequenced and analysed due to lack of resources and limited interest.

The intricate mechanisms behind the emergence of a novel pandemic virus are based on the evolving ecology and epidemiology of influenzaviruses which nowadays obviously include the mechanisms of globalised trade of live animals and commodities. Animal farming practices ranging from industrial to rural establishments, and including the live animal market system, facilitate the spill-over of viruses from one species to another, creating the ideal conditions for adaptation and reassortment. Analysis of the genetic makeup of all animal influenza viruses could be the key to understanding the mechanisms underlying the generation of a pandemic virus.

Certainly, the emergence and spread of H1N1p 2009, against all the odds suggests that it is imperative that we improve our prediction capacities to optimise our public health response and manage the related animal health issues. The H1N1p virus emerged from the animal reservoir, containing a unique combination of genes from three species and two hemispheres. In a global environment, mapping gene movement across species and national borders and identifying mutations and gene constellations with pandemic potential or virulence determinants appears to be the first step required to examine the influenza gene pool as one evolving entity. This is in line with, and possibly the best example of, the 'One Health' vision: a multidisciplinary collaborative approach to improve the health of humans, animals and the environment endorsed by the FAO, OIE and WHO.

"One Flu" is a novel approach to influenzavirus infections, abandoning prefixed compartments linked to geographical origin or species of isolation, aiming to analyse the influenza gene pool in a holistic manner. "One Flu" would also capitalise on existing achievements and investments in capacity building and surveillance

with the objective of developing an international network and a permanent observatory to promote the understanding of the dynamics of the influenzavirus gene pool in animals and humans. Surveillance gap analysis could promote targeted surveillance in neglected species, which as part of the overall analysis could generate crucial information to support both public and animal health. The "One Flu" initiative would also result in international synergies, bridging gaps between medical and veterinary scientists, permanent monitoring of virus evolution and epidemiology and best exploitation of investments in capacity building and surveillance efforts, particularly in developing countries. It could also stimulate the challenge and create the opportunity to implement the "One Health" visionas a model for other emerging zoonotic diseases.

References

Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, et al. *Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. Nature. 2005; 437(7060):889-93.*

Smith GJ, Bahl J, Vijaykrishna D, et al. *Dating the emergence of pandemic influenza viruses. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(28):11709-12.*

Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, et al. *Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev. 1992 Mar;56(1):152-79.*

Scholtissek C. Molecular evolution of influenza viruses. Virus Genes. 1995;11(2-3):209-15.

Guo CT, Takahashi N, Yagi H, et al. *The quail and chicken intestine have sialyl-galactose sugar chains responsible for the binding of influenza A viruses to human type receptors. Glycobiology. 2007;17(7):713-24.*

Wan H, Perez DR. Quail carry sialic acid receptors compatible with binding of avian and human influenza viruses. Virology. 2006;346(2):278-86.

Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. *Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). N Engl J Med. 2005;352(4):333-40.*

Yen HL, Webster RG. Pandemic influenza as a current threat. Curr Top Microbiol Immunol. 2009;333:3-24.

Capua I, Kajaste-Rudnitski A, Bertoli E, et al. *Pandemic vaccine preparedness--have we left something behind? PLoS Pathog. 2009; 5(6):e1000482.*

Grippe : formes graves et prise en charge en réanimation

O. Leroy
Service de réanimation et maladies infectieuses
Centre Hospitalier Chatiliez
Tourcoing

Incidence des grippes graves

L'incidence des grippes graves est difficile à connaître avec précision. La grippe saisonnière est responsable, en France, d'environ 30 000 hospitalisations par an. Toutefois, le nombre d'admission en réanimation est inconnu. L'épidémie de grippe A(H1N1) a été responsable en 2009-2010 de 1332 admissions en réanimation en France.

Caractéristiques des formes graves

Les formes graves de grippe se caractérisent essentiellement par le survenue de complications respiratoires. Celles-ci peuvent être dues à une pneumonie virale isolée ou à une pneumonie bactérienne secondaire par surinfection, voire à une exacerbation d'une pathologie respiratoire sous-jacente (BPCO, asthme).

Les complications extra-respiratoires sont plus rares. Il peut s'agir de complications cardiaques (myocardite, péricardite), musculaires (myosite et rhabdomyolyse) ou neurologiques (encéphalite, méningite, syndrome de Guillain Barré).

Au cours de l'épidémie de grippe A(H1N1), bon nombre de patients ont présenté des défaillances multi-viscérales avec syndrome de détresse respiratoire aiguë, état de choc et insuffisance rénale aiguë.

Prise en charge des formes graves.

Le traitement des grippes graves en réanimation comprend au moins trois volets : un traitement antiviral, une antibiothérapie antibactérienne et un traitement symptomatique des défaillances viscérales.

Le traitement antiviral doit être débuté le plus précocement possible. Il s'agit le plus souvent de l'oseltamivir administré par voie orale à raison de 75 mg, voire de 150 mg, toutes les 12 heures et cela pendant 5 à 10 jours. En cas d'échec, le zanamivir par voie intraveineuse pourrait être une alternative bien que son usage soit à l'heure actuelle compassionnel.

Même si la preuve d'une surinfection bactérienne n'est pas obtenue, la plupart des équipes prescrivent une antibiothérapie antibactérienne en présence d'une détresse respiratoire menaçant le pronostic vital. Les schémas antibiotiques appliqués sont ceux des pneumonies communautaires graves, voire ceux des pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique.

Les défaillances viscérales sont prises en charge de façon usuelle. Ainsi, lors d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, il est proposé une ventilation invasive à faible volume courant (6 mL/kg du poids idéal) avec un ajustement du niveau de PEP et de FiO_2 permettant une saturation artérielle en oxygène > 90% et des pressions de plateau < 30-35 cm H_2O. En cas d'hypoxie réfractaire, les cliniciens peuvent avoir recours au décubitus ventral ou au NO inhalé. En cas d'échec, une oxygénation extra-corporelle peut être envisagée. Enfin, une corticothérapie pourrait être instaurée.

Mortalité des formes graves

La mortalité des formes graves de grippe saisonnière est inconnue. Celle des formes graves de grippes A(H1N1) a été d'environ 20% dans les pays disposant des techniques modernes de réanimation.

Références bibliographiques :

Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. Crit Care Med. 2010; 38(4 Suppl):e91-7.

Jaber S, Conseil M, Coisel Y, *et al.* [ARDS and influenza A (H1N1): patients' characteristics and management in intensive care unit. A literature review] Ann Fr Anesth Reanim. 2010; 29:117-25.

McGeer A, Green KA, Plevneshi A, *et al.* Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin Infect Dis. 2007; 45: 1568-75.

Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, *et al.* 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med. 2009; 361: 1935-44.

Ramsey CD, Funk D, Miller RR 3rd, Kumar A. Ventilator management for hypoxemic respiratory failure attributable to H1N1 novel swine origin influenza virus. Crit Care Med. 2010; 38(4 Suppl):e58-65.

Napolitano LM, Park PK, Raghavendran K, Bartlett RH. Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 H1N1 influenza and severe respiratory failure. Crit Care Med. 2010; 38(4 Suppl):e74-90.

Susceptibilité génétique aux infections virales : l'exemple de l'encéphalite herpétique

Laurent Abel
Laboratoire de Génétique humaine des maladies infectieuses,
Université Paris Descartes/Inserm U980,
Faculté de Médecine Necker, Paris.

Il est maintenant clairement établi que la réponse à un agent infectieux chez l'homme dépend en grande partie du patrimoine génétique de l'individu infecté. Le mode d'action de ces facteurs génétiques peut relever d'un déterminisme allant d'une prédisposition monogénique (mendélienne), mettant en cause un seul variant génétique avec un effet individuel très fort, à une prédisposition plus complexe pouvant impliquer plusieurs variants ayant chacun des effets individuels assez modestes. Dans cette présentation nous nous focaliserons sur les prédispositions aux infections virales de type mendélienne.

Il y a jusqu'à présent très peu de données concernant les facteurs génétiques impliqués dans les formes sévères de grippe [(1)]. Il existe néanmoins plusieurs exemples de variants génétiques impliqués dans une susceptibilité/résistance mendélienne soit à l'infection par certains virus, comme le virus de l'immunodéficience humaine (délétion dans le gène CCR5) ou les norovirus (mutation dans le gène FUT2), soit au développement d'une maladie clinique après infection, comme l'épidermodysplasie verruciforme due au papillomavirus ou le syndrome XLP (X-linked lymphoproliferative) du au virus Epstein-Barr [(2)]. Ces exemples ainsi que nos résultats obtenus sur d'autres infections bactériennes et mycobactériennes nous ont conduits à formuler l'hypothèse que des infections virales particulièrement graves survenant chez des enfants par ailleurs bien portants pourraient relever d'une prédisposition mendélienne responsable d'un déficit immunitaire spécifique d'un certain virus [(3)]. Nous explorons ainsi depuis plusieurs années des enfants ayant présenté une encéphalite herpétique (EH). L'EH est une complication extrêmement rare mais particulièrement sévère d'une infection très commune par le virus herpès simplex (HSV-1), et de pathogénie totalement mystérieuse. Notre enquête familiale a permis de montrer un fort taux de consanguinité dans ces familles (14%) ainsi qu'une fréquence élevée d'infections herpétiques graves, en particulier oculaires (3%), chez les apparentés des patients.

En parallèle, nous avons développé une stratégie gènes candidats, centrée sur l'immunité médiée par les interférons de type I (IFN-α/b) que nous explorons par une série de tests fonctionnels sur les cellules des patients. Nous avons ainsi observé chez 2 enfants issus de familles consanguines, un défaut de production des IFN de type I après infections virales ou activations des Toll-like récepteurs (TLR) 3, 7, 8 et 9. Nous avons identifié la mutation dans le gène codant pour UNC93B, de fonction inconnue chez les mammifères mais situé dans la voie de signalisation de ces TLRs [(4)]. Chez deux autres patients, nous avons isolé le second gène responsable d'EH qui est le gène TLR3 lui-même et dont l'allèle délétère est dominant négatif [(5)]. Enfin nous avons récemment identifié la troisième étiologie génétique qui est due à des mutations dominantes dans le gène TRAF3 [(6)]. Ces défauts génétiques entraînent tous un défaut de production des IFNs de type I et III, et démontrent le rôle essentiel du circuit TLR3-IFN dans l'immunité protectrice du système nerveux central contre les infections par le HSV-1. Nous avons également des mutations dans d'autres gènes candidats qui sont en cours d'exploration.

Au plan immunologique, ces travaux valident notre hypothèse de base et révèlent que certaines voies de signalisation sont nécessaires à la défense de l'hôte vis-à-vis d'un petit nombre de pathogènes, voire même parfois d'un seul virus. Au plan clinique, ces travaux offrent à ces familles un diagnostic moléculaire et un conseil génétique, et ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques fondées sur la restauration d'une réponse immunitaire défaillante.

Références

(1) Mubareka S, Palese P. 2008. Human genes and influenza. J Infect Dis 197: 1-3

(2) Picard C, Casanova JL, Abel L. 2006. Mendelian traits that confer predisposition or resistance to specific infections in humans. Curr Opin Immunol: 383-90

(3) Casanova JL, Abel L. 2007. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. Science 317: 617-9

(4) Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K, Alcais A, Picard C, Mahfoufi N, Nicolas N, Lorenzo L, Plancoulaine S, Senechal B, Geissmann F, Tabeta K, Hoebe K, Du X, Miller RL, Heron B, Mignot C, de Villemeur TB, Lebon P, Dulac O, Rozenberg F, Beutler B, Tardieu M, Abel L, Casanova JL. 2006. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. Science 314: 308-12

(5) Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, Smahi A, Elain G, Romero P, Segal D, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, Puel A, Picard C, Chapgier A, Plancoulaine S, Titeux M, Cognet C, von Bernuth H, Ku CL, Casrouge A, Zhang XX, Barreiro L, Leonard J, Hamilton C, Lebon P, Heron B, Vallee L, Quintana-Murci L, Hovnanian A, Rozenberg F, Vivier E, Geissmann F, Tardieu M, Abel L, Casanova JL. 2007. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. Science 317: 1522-7

(6) Perez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, Puel A, Plancoulaine S, Picard C, Herman M, Cardon A, Durandy A, Bustamante J, Vallabhapurapu S, Bravo J, Warnatz K, Chaix Y, Cascarrigny F, Lebon P, Rozenberg F, Karin M, Tardieu M, Al-Muhsen S, Jouanguy E, Zhang SY, Abel L, Casanova JL. 2010. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. Immunity 33: 400-11

Estimating attack rates with sero-epidemiological surveys - The 2009 A/H1N1 pandemic in England

Marc Baguelin

Objectives

The objectives of the H1N1 2009 serological surveillance project in England were twofold:

1- *To document the prevalence of cross-reactive antibodies to H1N1 2009 by age group in the population of England prior to arrival of the pandemic strain virus in the UK.*

2- *To document the age-specific incidence of infection by month as the pandemic progressed by measuring increases in the proportion of individuals with antibodies to H1N1 2009 by age.*

Methods

Residual aliquots of samples submitted to 16 microbiology laboratories in eight regions in England in defined age groups in 2008 and stored by the HPA serological surveillance programme were used to document age-stratified prevalence of antibodies to H1N1 2009 prior to the arrival of the pandemic in the UK. Functional antibodies to the H1N1 2009 virus were measured by haemagglutination inhibition (HI) and microneutralisation (MN) assays. For timely measurement of monthly incidence of infection with H1N1 2009 between August 2009 and April 2010 the microbiology serum collections were supplemented by collection of residual sera from chemical pathology laboratories in England. Monthly seroincidence samples were tested by HI only, apart from the final serum collections post-pandemic in 2010 which were also tested by MN. Incidence during the pandemic was estimated from changes in prevalence between time points and also by a likelihood-based method.

Setting

Eight regions of England.

Participants

Serum samples from patients accessing health care in England from whom blood samples were taken for unrelated microbiological or chemical pathology testing.

Main Outcome Measures

- *Baseline age-specific prevalence of functional antibodies to the H1NI 2009 virus prior to the arrival of the pandemic*
- *Changes in antibody prevalence during the period August 2009 to April 2010.*

Results

Pre-existing cross-reactive antibodies to H1N1 2009 were detected in the baseline sera and increased with age, particularly in those born before 1950. The prediction of immunological protection derived from the baseline serological analysis was consistent with the lower clinical attack rates in older age groups. The high

levels of susceptibility in children < 15 years together with their mixing within school resulted in the highest attack rates in this age group. Serological analysis by region confirms that there were geographical differences in timing of major pandemic waves. London had a big first wave among the 5-14 age group with the rest of the country reducing the gap after the second wave. Cumulative incidence in London remained higher throughout the pandemic in each age group. By the end of the second wave it is estimated that as many as four out of five school-aged children in London had been infected. Taken together, these observations are consistent with observations from previous pandemics in 1918, 1957 and 1968 that the major impact of influenza pandemics is on younger age groups, with a pattern of severe morbidity and mortality distinct from seasonal influenza epidemics.

Conclusions

Serological analysis of appropriately structured, age stratified and geographically representative samples can provide an immense amount of information to set in context other measures of pandemic impact in a population, and provide the most accurate measures of population exposure. National scale seroepidemiology studies require cross agency coordination and multidisciplinary working and considerable scientific resource.

Immunité antigrippale et grossesse

Odile Launay
CIC de vaccinologie Cochin Pasteur (CIC BT505)
Université Paris Descartes, Faculté de médecine ; Inserm ; Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin.
27, rue du Faubourg Saint Jacques - 75014 Paris
odile.launay@cch.aphp.fr

Les femmes enceintes présentent un risque élevé de survenue de complications de la grippe. Au cours de la grippe saisonnière, la grossesse est associée à un risque accru d'hospitalisation pour complications respiratoires, en particulier lorsque la grippe survient en fin de grossesse ou chez des femmes présentant une co-morbidité. Au cours de la grippe pandémique, comme cela a été confirmé au cours de la pandémie 2009 H1N1v, les femmes enceintes sont à risque élevé de grippe grave et de décès.

Les facteurs favorisant la survenue de grippe grave au cours de la grossesse ne sont pas précisément connus et sont probablement multiples : modifications physiologiques cardiaques, respiratoires, hémodynamiques et immunologiques. Les modifications immunologiques induites par la grossesse peuvent être à l'origine d'une susceptibilité accrue aux infections virales ou aux infections graves. Le système immunitaire, à travers ses deux principales composantes, l'immunité cellulaire et humorale, doit en effet s'adapter à la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus. Pour éviter le rejet du fœtus, plusieurs mécanismes physiologiques sont mis en œuvre. Ils font intervenir des mécanismes protecteurs propres et des adaptations de l'immunité innée et adaptative. La tolérance locale aux antigènes fœtaux, liée à un profil cytokinique gestationnel particulier d'immuno-tolérance Th2, pourrait entraîner un état de suppression de la réponse cellulaire au plan systémique. De nombreux travaux ont montré que la concentration des cytokines, notamment l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10 et l'IFNγ au niveau systémique ou au niveau des sécrétions cervico-vaginales était corrélée à l'accouchement prématuré et était un bon reflet de l'infection néonatale. Ce shift local Th1 → Th2 pourrait influencer la réponse systémique maternelle. Ainsi, on observe parfois au cours de la grossesse, l'aggravation de maladies auto-immunes à médiation Th2, telles que le lupus, ou la rémission de maladies à contexte Th1 comme la sclérose en plaques. Par ailleurs, l'interface materno-fœtale n'exprime pas les Complexes Majeurs d'Histocompatibilité de classes I et II conventionnels. La forte expression de HLA-G sur le cytotrophoblaste joue un rôle préventif local de l'activation des cellules NK maternelles. L'expression par le virus A/H1N1 d'antigènes « HLA-G like », pourrait expliquer la survenue de formes graves de grippe chez la femme enceinte.

La protection la plus efficace contre la grippe est la vaccination. Lorsque la vaccination antigrippale est pratiquée au cours de la grossesse, elle permet de protéger la mère contre le risque de survenue de formes graves de grippe mais peut aussi protéger l'enfant à naître. Le nouveau-né ne pouvant pas être vacciné avant l'âge de 6 mois pourrait être protégé par la le passage transplacentaire des anticorps maternels.

Les données concernant l'administration du vaccin antigrippal saisonnier chez la femme enceinte montre une immunogénicité satisfaisante et un passage transplacentaire des IgG antigrippales maternelles. Enfin, les résultats d'un essai mené au Bengladesh a permis de montrer l'efficacité de la vaccination de la mère sur la prévention de la grippe au cours des 6 premiers mois de vie des enfants nés de mères vaccinées.

Résumés

Au cours de la pandémie récente H1N1 2009, les femmes enceintes ont rapidement été identifiées comme une population à risque élevé de survenue de grippe grave. Dans ces conditions, les recommandations de l'OMS et de nombreuses autorités de santé ont été de vacciner en priorité les femmes enceintes. En France, par mesure de précaution, et en l'absence de données disponibles concernant la tolérance d'un adjuvant lipidique chez la femme enceinte, il a été recommandé d'utiliser un vaccin sans adjuvant. Les données d'immunogénicité recueillies au cours de l'essai Préfluvac, essai multicentrique pilote promu par l'Inserm conduit en France, montrent une immunogénicité satisfaisante du vaccin sans adjuvant. Les données sur le passage transplacentaire et la persistance des anticorps sont en cours d'analyse. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus par d'autres équipes.

Facteurs influençant les réponses immunitaires contre les virus d'influenza H1N1

Behazine Combadière
INSERM U945
Pitié-Salpétrière
France

L'arme la plus efficace contre les virus influenza, en dehors des traitements anti-viraux, reste une immunité protectrice qu'elle soit issue de la mémoire immunitaire à long terme accumulée contre les différents virus circulant depuis plus de 60 ans, ou acquise après infection ou vaccination. Les composantes cellulaires et humorales de la réponse anti-grippale ainsi que la relation entre ces deux compartiments de la réponse immunitaire après infection ou vaccination reste une question majeure à étudier afin de proposer de nouvelles stratégies vaccinales. De plus, des niveaux clairement distincts de réactivité croisée en fonction de l'âge contre les virus influenza existe dans la population en fonction de l'âge des individus. Nous discuterons les questions fondamentales concernant la vaccination contre les virus influenza H1N1. Quel est l'état de l'**immunité résiduelle** (humoral et cellulaire) contre les virus d'influenza avant la vaccination en fonction de l'âge de la population et leur historique de la vaccination ? Quel est le niveau de la **réactivité croisée** des cellules B et T CD4 et CD8 mémoire résiduelle ? Quels sont l'état et la nature de **l'immunité induite** contre les virus d'influenza **après vaccination** ? Les résultats de cette étude pourront permettre à la définition d'une mémoire immunité contre les virus influenza « saisonniers » et émergents ainsi que de définir la réactivité de la mémoire immunitaire après vaccination et le niveau de protection de la population française contre les virus influenza en fonction des tranches d'âge.

Factors influencing immune memory responses to influenza viruses

Behazine Combadière
INSERM U945
Pitié-Salpétrière
France

The threat of influenza virus increases the preparedness of protective immunity to pandemic and seasonal infection by vaccination. Protection against pathogens is however mediated by both humoral responses (neutralizing antibodies) and cellular immunity, both CD4+ and cytotoxic CD8+ T cells that the natural infection can induce. During infection, the role of CD8 T cells is to prevent viral dissemination in the organism by killing the infected cells while CD4 cells help B cell to produce neutralizing antibodies. Whereas, influenza vaccines induce protective level of neutralizing antibodies and influenza-specific CD4 cells and some antigen-specific CD8 cells. Circulating variable strains contain both variable and conserved T and B cell epitopes that are challenged after vaccination and/or infection. Several questions remain that need to be further addressed for the future development of innovative and rapidly efficient vaccines strategies. How does the individual factors (age, natural immunity, vaccination and/or infection history) influence the generation and maintenance of memory cells? Secondly, what is the nature and quality (function / phenotype / location) of memory B and T cells? Finally, is it necessary to induce and maintain immunological memory against conserved proteins and/or to re-vaccinate against viral variants? What would be the consequences of repeated vaccination? Planning of vaccination with 2009 pandemic H1N1 influenza (pH1N1) of health care staff is hampered by the lack of information on immunity to influenza viruses in multi-vaccinated, multiexposed subjects. We are currently studying factors influencing baseline effector/memory immune responses to infleunza vaccines. Both humoral and cellular T and B responses will be discussed. Insight into the immune response and the maintenance of memory response to influenza strains would have a crutial impact on future vaccination strategies and planning.

Notes

Informations

DATES ET LIEU :

Jeudi 25 et vendredi 26 Novembre 2010
Radisson, Paris - Porte de Saint-Cloud
33, avenue Edouard Vaillant - 92100 Boulogne-Billancourt, France

CONTACT SCIENTIFIQUE :

Bruno LINA - Président du conseil scientifique du GEIG
Tél. : 04 72 12 96 17
bruno.lina@chu-lyon.fr

INFORMATIONS LOGISTIQUES :

Nex&coM Medical Events
159, rue de Silly - 92100 Boulogne-Billancourt
Tél. : +33 (0)1 46 43 33 27 - Fax : +33 (0)1 46 43 33 24
Email : c.garafoli@nex-com.com

TRANSPORT :

AIRFRANCE KLM
TRANSPORTEURS OFFICIELS OFFICIAL CARRIERS

Référence à citer : 10422AF
Validité du 20/11/2010 au 01/12/2010

Des réductions sont appliquées sur une très large gamme de tarifs sur l'ensemble des vols Air France et KLM du monde, sous réserve de voyager en classe Affaires ou Economique. Bénéficiez de **– 10%** sur les tarifs publics sans contraintes et avec une totale flexibilité. Profitez d'une remise supplémentaire de **– 5%** sur tous les tarifs publics soumis à conditions. Sur les lignes de France métropolitaine (Corse incluse), vous disposez également de réductions pouvant aller jusqu'à **– 47%** sur les tarifs publics sans contraintes. Si vous réservez via le site Air France & KLM Global Meetings, un justificatif sera joint à votre billet électronique. Si vous préférez traiter votre réservation et achat de billet par l'intermédiaire d'un point de vente Air France ou KLM, ou par une agence de voyage, vous devez garder ce document pour justifier l'application des tarifs préférentiels. **Veillez à être en possession de l'un ou l'autre des justificatifs selon votre mode de réservation car il peut vous être demandé à tout moment de votre voyage.**
Pour connaître votre agence Air France et KLM la plus proche, consultez : www.airfrance.com.
Vous devrez citer la référence ci-dessus pour identifier la manifestation enregistrée sur la base Air France : GGAIRAFEVENTNEGO

PROGRAMME SOCIAL :

La soirée des 23e Rencontres organisées par le GEIG se déroulera le **jeudi 25 novembre 2010**
à partir de 20h au restaurant **LA GARE**
19, Chaussée de la Muette - 75016 PARIS
Tél. : 01 42 15 15 31 - portable : 06 79 36 87 39

Transferts
Une navette sera à votre disposition dès 19h30.
Retour prévu pour 23h00.
Trajets
Le Radisson Paris Porte de Saint-Cloud ➔ La Gare
La Gare ➔ Le Radisson Paris Porte de Saint-Cloud.

GEIG

Groupe d'Expertise
et d'Information sur la Grippe

www.grippe-geig.com