

IPT
Institut Pasteur de Tunis
Laboratoire d'Epidémiologie et de Microbiologie Vétérinaire

Etude d'évolution génétique du virus de l'influenza aviaire (H9N2), isolé en Tunisie durant la période 2012-2016, par séquençage à haut débit du génome complet

Marwa Arbi, Natalia Rego, Imen Larbi, Gonzalo Cruz, Imen Elbohi, Engo Naya, Abdeljelil Ghram, Mohdi Eloumel

08 Novembre 2017



Agent Etiologique: Généralités

Le virus IA est enveloppé; son génome est fractionné en 8 segments hélicoïdaux d'ARN simple brin de polarité négative

Chaque segment d'ARN est enroulé sur des protéines NP et associé à un complexe polymérase (PB1, PB2 et PA)

Les mécanismes d'évolution sont le réassortiment (échange de segment d'ARN) et les mutations ponctuelles

La face est tapissée par des glycoprotéines (hémagglutinine H et la neuraminidase N) avec un canal ionique M2

Protéines virales: Importance

Receptor binding site (RBS) : Attachement viral au récepteur cellulaire

Site de clivage de HA : Degré de pathogénicité de souche

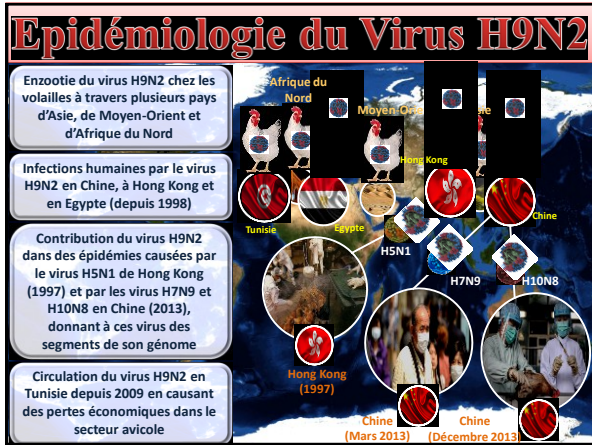
NS1 : Facteurs de virulence qui échappent à l'immunité de l'hôte

Combinaison entre l'hémagglutinine et la neuraminidase = Sous type viral

Libération du virus de la cellule hôte

Neuraminidase : Résistance aux antiviraux chimiques

Canal ionique M2



Objectif du travail

Le travail vise à étudier l'évolution génétique des souches du virus de l'influenza aviaire H9N2 isolées en Tunisie durant la période 2012-2016 et ceci en analysant leur génome et en comparant les séquences protéiques par rapport aux autres souches tunisiennes isolées en 2010 et 2011.



Souches virales H9N2 à étudier

Amplification du génome viral complet par RT-PCR en utilisant des amorces universelles

Séquençage du génome complet des 5 souches H9N2 à haut débit par la technologie Illumina miseq

Hémagglutinine H9: Site de clivage

Site de clivage monobasique (333-342)

Les motifs **PARSSR/GLF** et **PSRSSR/GLF** indiquent la nature faiblement pathogène des isolats tunisiens de 2012-2016

Les souches de 2012 et 2016 possèdent le même motif du site de clivage (**PSRSSR/GLF**)

Les souches de 2013-2015 possèdent le même motif du site de clivage (**PARSSR/GLF**) que les autres souches isolées en 2010 et 2011

Etude de Sun et al. (2013)

L'étude de Sun *et al.* a montré que la substitution A334S fait accroître la virulence des souches H9N2, chez la souris et les poulets, qui s'accroît à son tour suite à une délétion au niveau de la tige de la Neuraminidase NA

Hémagglutinine H9: RBS

L234 (2010-2016) : Mutation conservée

La mutation L234 confère au virus d'influenza aviaire la capacité de se fixer sur les récepteurs $\alpha 2,6$ des cellules épithéliales humaines (Haghighat *et al.*, 2008)

A198T (2016) : Nouvelle substitution

La position 198 du RBS semble être modulatrice de degré d'affinité du virus vis-à-vis des récepteurs $\alpha 2,6$ (Matrosovich *et al.*, 2001)

La substitution A198T observée en 2016 peut indiquer que le virus a passé d'une affinité faible à une affinité moyennement forte vis-à-vis des récepteurs $\alpha 2,6$

Protéine PA: Nouvelle Mutation

S409=Marqueur «Avian-like»

N409=Marqueur «Human-like»

La substitution S409N a été observée dans plusieurs virus de l'influenza aviaire infectant les humains (H7N9, H5N1, H1N1, H2N2 et H3N2) suggérant sa capacité d'améliorer le fitness viral (Lui *et al.*, 2013) (Shaw *et al.*, 2002)

Protéine NP: Nouvelle Mutation

E372=Marqueur «Avian-like»

D372=Marqueur «Human-like»

La présence d'acide aspartique D dans la position 372 de NP a été décrite dans plusieurs virus de l'influenza aviaire isolés à partir des êtres humains (Pan et al., 2010) (Chen et al., 2009)

Protéine M2: Nouvelle Mutation

A30

2010

Sensibilité à l'amantadine

A30

2012-2015

S30

2016

Résistance à l'amantadine

Amérique du Nord Tunisie Asie du Sud-Est

La substitution A30S est observée pour la première fois en Tunisie chez une souche H9N2. Cette substitution a été décrite seulement en Asie du Sud-Est et en Amérique du Nord chez les sous-types H5 et H7 (Dong et al., 2015; Ilyushina et al., 2005)

CONCLUSION

Conclusion

Acquisition des nouvelles mutations (au niveau hémagglutinine, de PA et de NP) permettant une meilleure adaptation chez les mammifères

Le virus H9N2 circulant en Asie pourraient présenter un danger sur la santé publique

Identification d'une résistance à l'amantadine chez la souche de 2016, caractérisée par la mutation A30S au niveau du canal ionique M2

