



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **25 Septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GAYMARD Alexandre**

Titre de la thèse : Étude et suivi de la résistance des virus influenzae A aux inhibiteurs de la neuraminidase



Résumé

Les virus influenzae sont des pathogènes importants ayant un impact à la fois écologique et en santé publique humaine. En effet chez l'Homme, ces virus sont responsables de la grippe, qu'elle soit saisonnière, pandémique ou zoonotique. Face à ces infections très peu d'options thérapeutiques sont disponibles : seuls les inhibiteurs de neuraminidases (INA) sont recommandés par l'OMS mais des résistances ont été décrites. Les substitutions H274Y, E119V et R292K sont les substitutions de résistance retrouvées le plus fréquemment dans les neuraminidases des virus influenzae humains. Dans notre travail, l'étude des résistances aux INA a été organisée autour de deux axes, d'une part via le suivi clinique et biologique de la résistance chez les patients et d'autre part via l'étude de l'impact des substitutions de résistance dans des neuraminidases aviaires. La surveillance de ces résistances au sein du CNR des virus des infections respiratoires a permis la caractérisation du génome de virus influenza A(H1N1)pdm09 dans un contexte d'excrétion chronique en présence d'un traitement par INA chez un patient atteint de déficit immunitaire combiné sévère mais aussi le développement et l'évaluation de la PCR digitale pour le diagnostic de la substitution H274Y des virus A(H1N1). Au niveau mécanistique, notre travail a permis l'analyse des substitutions (H274Y, R292K, E119V±I222L) sur l'ensemble des sous-types de neuraminidases des virus influenzae A. La substitution H274Y se retrouve préférentiellement dans les N1 mais est responsable d'une diminution de la sensibilité à l'oseltamivir pour toutes les neuraminidases du groupe 1 (N1, N4, N5 et N8). La substitution E119V entraîne une diminution de la sensibilité à l'oseltamivir variable en fonction des neuraminidases avec un impact plus important pour les N2, N7, N9 et N5. De plus l'association des substitutions E119V+I222L entraîne un effet synergique sur le phénotype de résistance à l'oseltamivir. Enfin la substitution R292K entraîne une diminution de la sensibilité à tous les INA dans toutes les neuraminidases du groupe 2 (N2, N3, N6, N7 et N9). La production d'une N9 recombinante portant la substitution R292K a montré un impact majeur de la substitution sur l'activité enzymatique. Un développement technologique toujours en cours au laboratoire va nous permettre d'aller plus loin dans l'analyse des mécanismes qui sous-tendent l'apparition de ces résistances.

Mots-Clés

Virus influenza A, résistance à l'oseltamivir, substitution H274Y, substitution E119V, substitution E119V+I222L, substitution R292K