



- 2015 - 2020
 - Université de Pharmacie Rennes 1
 - Master 1 Biologie Santé
- 2019
 - Reçue au Concours d'Internat de Pharmacie
- 2020 - 2023
 - Internat de Biologie Médicale aux HCL Spécialité Agents Infectieux
 - Thèse d'exercice : Le Virus Respiratoire Syncytial à Lyon : avant et après la pandémie de COVID-19. Analyse des séquences des protéines G et F issues d'échantillons positifs au VRS prélevés entre le 1^{er} Novembre 2019 et le 29 Mars 2022 aux HCL
- Actuellement
 - Docteur Junior au Laboratoire des HCL de Microbiologie Environnementale et d'Hygiène Hospitalière
- Projets
 - Master 2 Biologie moléculaire et cellulaire
 - Assistantat en microbiologie

CONTEXTE ET OBECTIFS

Le **Virus Respiratoire Syncytial** (VRS) provoque des infections respiratoires avec une morbi-mortalité importante, notamment aux âges extrêmes de la vie. Chez les moins de 2 ans, il est responsable d'épidémies hivernales de **bronchiolite**. Suite à l'échec des essais vaccinaux dans les années 1960, une seule prophylaxie anti-VRS permettait de protéger les nourrissons à risque de forme grave d'infection au VRS.

L'arrivée en 2022 d'un nouvel **anticorps monoclonal**, le **Nirsevimab Beyfortus®** permet une campagne de prévention des infections à VRS sans précédent de tous les nourrissons au cours de leur 1^{ère} saison de circulation du VRS. Cependant la pandémie de COVID-19 a montré l'importance de la **surveillance moléculaire** virale pour adapter la politique de **prévention**.

L'objectif de ce travail est de participer à la surveillance moléculaire du VRS, en identifiant le(s) génotype(s) de VRS circulant(s) en période per COVID-19, et en cherchant la présence de mutations responsables *in silico* d'une diminution de l'efficacité du Nirsevimab.

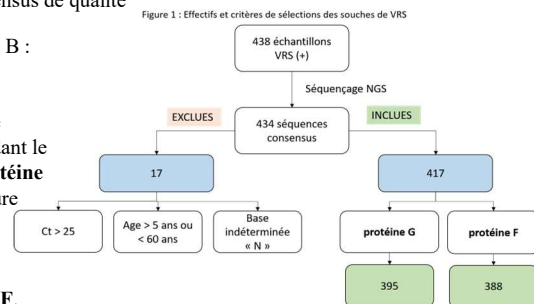
MATÉRIEL ET MÉTHODES

417 séquences consensus de souches de VRS sont analysées. Elles ont été obtenues et sélectionnées par l'équipe GenEPII à partir de prélèvements respiratoires (Figure 1) :

- positifs au VRS avec une charge virale élevée (Ct < 25)
- prélevés entre le 1^{er} Novembre 2019 et le 29 Mars 2022
- chez des patients âgés de < 5 ans ou > 60 ans
- avec une séquence consensus de qualité

En fonction du **sérotypage** de VRS A ou B :

- **Inférence phylogénétique** par maximum de vraisemblance, via le logiciel IQTree, des séquences codant le marqueur évolutif du VRS : la **protéine G**. Annotation selon la nomenclature proposée par Goya et al.
- Analyse du **polymorphisme** sur la séquence protéique de la **protéine F**, ciblée par les anticorps monoclonaux.



RÉSULTATS

Au total, **quatre épidémies** de VRS sont étudiées, 2019-2020 correspond à la dernière épidémie de VRS avant la pandémie de COVID-19 et l'application de mesures barrières. L'été 2021 a connu une épidémie estivale **inhabituelle** et de faible intensité après la levée du 3^{ème} confinement en Mai 2021.

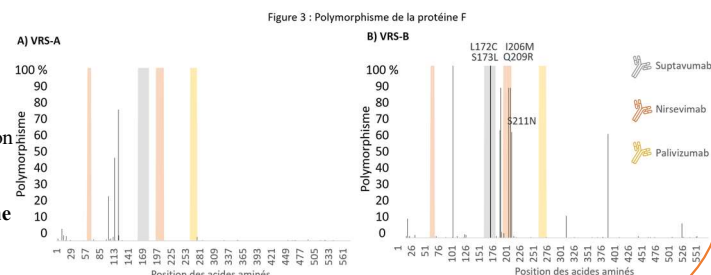
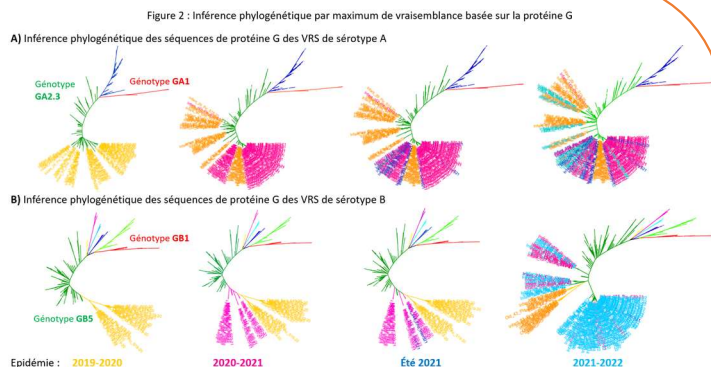
Phylogénie

209 séquences de protéines G de VRS-A et 186 séquences de protéines G de VRS-B ont été inférées. Leur répartition au sein des **génotypes GA2.3** et **GB5**, respectivement, correspond aux génotypes circulants à cette période en France d'après l'outil en ligne **NextStrain**.

Nous n'observons **pas de remplacement d'un génotype** circulant par un autre en période per COVID-19 (Figure 2).

Polymorphisme

Les souches de sérotypage A ont peu de mutations sur la séquence de la protéine F, à la différence des souches de sérotypage B (Figure 3). Ces dernières présentent toutes la mutation L172C:S173L qui a empêché la commercialisation du Suptavumab comme prophylaxie anti-VRS. Les **mutations** identifiées dans la séquence de l'épitope ciblé par le Nirsevimab sont déjà décrites dans la littérature, et **ne diminuent pas l'affinité du Nirsevimab** vis-à-vis de la protéine F.



CONCLUSION

Cette étude montre que les souches cliniques de VRS étudiées appartiennent, selon le sérotypage A ou B, au génotype circulant au moment de l'étude, soit GA2.3 et GB5 respectivement. Une **analyse approfondie** permettra d'identifier ou non des sous-génotypes et des lignées en fonction des épidémies. Les mutations retrouvées sur la séquence codant la cible du Nirsevimab ne diminuent pas son efficacité *in silico*. Ces résultats montrent l'**importance d'une surveillance moléculaire** du VRS dans ce contexte d'introduction d'une nouvelle prophylaxie.