



Revue rapide de la mutation PB2 E627K de la grippe aviaire dans les études sur l'infection humaine

Aaron MacCosham¹, Alexandra G Vasiliu¹, Nicole Atchessi^{1*}

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Affiliation

¹ Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON

*Correspondance :

nicole.atchessi@phac-aspc.gc.ca

Résumé

Contexte : L'épizootie actuelle de grippe aviaire A(H5N1) constitue une menace importante pour la santé publique, et les infections sporadiques chez l'humain soulèvent des inquiétudes quant à l'adaptation potentielle à une transmission efficace chez l'humain. Des études de laboratoire ont montré que la mutation E627K de la protéine de base de la polymérase 2 (PB2) facilite une réplication plus efficace chez les mammifères et les humains. Cette mutation a été détectée chez des volailles, des oiseaux sauvages et des mammifères au Canada.

Objectif : Notre objectif était de résumer l'état actuel des preuves de l'impact de la mutation PB2 E627K de la grippe aviaire sur l'adaptation humaine, la transmission, l'épidémiologie et les résultats cliniques des infections humaines naturelles.

Méthodes : Nous avons utilisé une stratégie de recherche dans MEDLINE, Embase, Scopus, Global Health et CAB Abstracts pour les articles publiés depuis la création de chaque base de données jusqu'à la mi-mai 2023.

Résultats : Nous avons ciblé neuf articles admissibles à la revue qui traitaient de la transmission humaine ou de l'adaptation (n = 5), des implications épidémiologiques ou cliniques (n = 1) ou des deux sujets (n = 3). Certaines études suggèrent que la mutation PB2 E627K pourrait jouer un rôle dans la transmission zoonotique des oiseaux à l'humain, des études indiquant qu'elle est associée à une évolution parallèle et à une sélection positive dans les virus A(H5) et A(H7). D'autres études ont présenté des analyses soutenant l'idée d'un taux de létalité accru parmi les cas présentant la mutation PB2 E627K, soulignant son rôle potentiel en tant que facteur de virulence.

Conclusion : L'association de la mutation PB2 E627K avec l'adaptation humaine, la transmission et l'augmentation des taux de mortalité souligne l'importance de la surveillance génomique dans le cadre de l'initiative « Un monde, une santé ». Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer le rôle de cette mutation et déterminer comment elle interagit avec d'autres mutations.

Citation proposée : MacCosham A, Vasiliu AG, Atchessi N. Revue rapide de la mutation PB2 E627K de la grippe aviaire dans les études sur l'infection humaine. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2025;51(4):146–54. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v51i01a04f>

Mots-clés : grippe aviaire, E627K, infection humaine

Introduction

La grippe aviaire est une maladie causée par une infection par les virus de la grippe de type A. Chez les oiseaux, le virus se réplique principalement dans les voies respiratoires et gastro-

intestinales. Le virus peut provoquer des infections sporadiques chez les mammifères, notamment lorsqu'il franchit la barrière des espèces à partir des oiseaux (1) et, plus récemment, pour



la première fois chez des mammifères comme les vaches laitières (2). De telles retombées sur l'humain peuvent avoir des conséquences profondes. Même en l'absence de transmission interhumaine soutenue, la grippe aviaire peut constituer une menace importante et avoir un impact sur la santé publique, les virus A(H5) et A(H7) ayant des taux de létalité allant jusqu'à 52 % et 39 %, respectivement (3–5). Bien qu'aucune preuve d'une propagation soutenue d'humain à humain n'ait été rapportée, des infections occasionnelles de grippe aviaire chez l'humain se sont produites, illustrées par les sous-types A(H5N1) et A(H7N9) (6,7). L'humain peut être infecté par la grippe aviaire à la suite d'une exposition à des oiseaux vivants ou morts infectés par le virus, ou dans des environnements contaminés (e.g., les poulaillers, les marchés d'oiseaux vivants). Chaque transmission zoonotique et chaque infection de mammifère offre au virus la possibilité de s'adapter à la suite de mutations aléatoires ou de réassortiments avec d'autres virus, acquérant ainsi la capacité de se transmettre efficacement entre les mammifères, y compris l'humain.

À la date de mai 2024, 911 cas humains de A(H5N1) ont été signalés dans le monde depuis l'apparition du virus chez l'humain en 1997 (5). La majorité de ces cas avaient été exposés à des oiseaux infectés ou à leurs sécrétions (8). Depuis 2020, une épizootie du virus de la grippe aviaire A(H5N1) s'est déclarée chez les oiseaux sauvages et domestiques en Europe, en Afrique et en Asie. Le virus a ensuite été détecté à Terre-Neuve, au Canada, à la fin de l'année 2021 (9) et, depuis, des détections et des épidémies ont été observées dans les provinces et territoires canadiens, ainsi qu'aux États-Unis, au Mexique et dans toute l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud (10,11). À la date de mai 2024, aucune infection humaine A(H5N1) d'origine domestique n'a été signalée au Canada; toutefois, une mutation de l'acide glutamique en lysine au niveau du résidu 627 (E627K) de la protéine de base de la polymérase 2 (PB2) a été détectée dans la faune sauvage canadienne (12). Cette mutation a été détectée pour la première fois chez des volailles domestiques au Canada en avril 2023 (13). Des études de laboratoire portant sur la mutation E627K montrent qu'elle peut entraîner une réplication plus efficace de la grippe aviaire chez les mammifères, ainsi que dans les cellules de mammifères, y compris les cellules humaines (14–16). À l'heure actuelle, on manque d'analyses documentaires sur l'impact de la mutation PB2 E627K de la grippe aviaire chez l'humain. Étant donné que le virus A(H5N1) et d'autres virus de la grippe aviaire ont déjà été détectés à de nombreuses reprises, il est impératif de mieux comprendre les implications biologiques et cliniques chez les humains infectés par un virus de la grippe aviaire porteur de la mutation PB2 E627K. En outre, un examen rapide de ce sujet faciliterait les évaluations de risques en cours en clarifiant les connaissances actuelles et en identifiant les aspects pertinents d'un point de vue humain. Les deux questions de recherche auxquelles nous avons tenté de répondre sont les suivantes : 1) Quel est l'impact de la mutation PB2 E627K du virus de la grippe aviaire sur l'adaptation et la transmission chez l'humain? et 2) Quel est l'état

actuel des preuves, au 16 mai 2023, sur l'épidémiologie et les implications cliniques de la mutation PB2 E627K du virus de la grippe aviaire dans les infections humaines?

Méthodes

Stratégies de recherche et critères de sélection

En collaboration avec un bibliothécaire de Santé Canada, nous avons élaboré une stratégie de recherche et recherché les études publiées dans les bases de données MEDLINE (1946 au 17 mai 2023), Embase (1974 au 16 mai 2023), Scopus (1970 au 18 mai 2023), Global Health (1973 à la semaine 19 2023) et CAB Abstracts (1973 à la semaine 19 2023). Nous avons limité notre recherche aux articles publiés en anglais ou en français. Aucune restriction quant à l'année de publication n'a été appliquée pour obtenir le nombre maximum d'articles, car nous nous attendions à un faible nombre d'articles sur ce sujet. La combinaison suivante de mots-clés et de termes MeSH a été utilisée : « E627K », « humain », « exp personne », « exp personnes », « exp expérimentation humaine », « exp développement humain », « embryon humain », « exp groupes de personnes nommées », « exp expérimentation humaine » (l'**appendice, tableau A1**). En outre, nous avons recherché des articles supplémentaires dans la littérature grise.

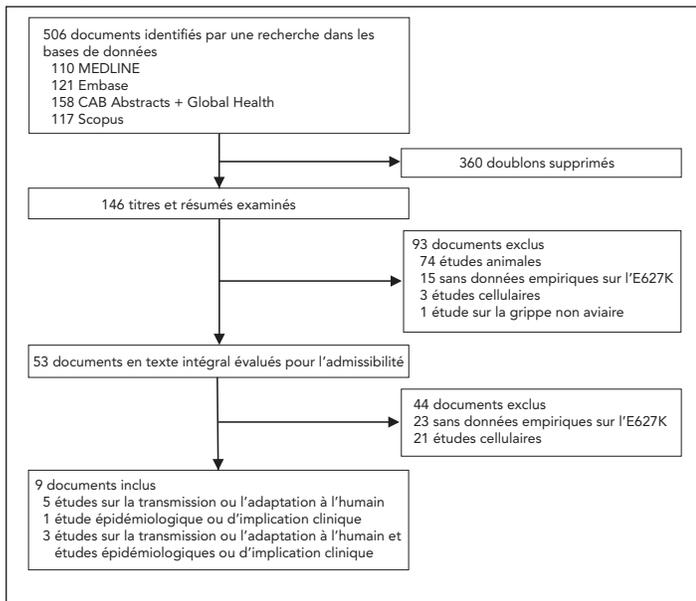
Nous avons inclus des études fournissant des preuves empiriques de l'impact de la mutation E627K de la protéine PB2 sur les infections humaines attribuées à une quelconque grippe aviaire. Les études ont été exclues si l'unité d'observation n'était pas le cas ou l'échantillon du cas, par exemple une étude utilisant des cellules comme unité d'observation. Nous avons utilisé DistillerSR, une application en ligne conçue pour les phases de sélection d'une revue de la littérature, pour la sélection primaire et secondaire et l'extraction des données. La première sélection des titres et des résumés a été effectuée indépendamment en double. Tous les articles présentant des décisions d'inclusion ou d'exclusion contradictoires ont fait l'objet d'une deuxième sélection afin de garantir que toutes les études pertinentes soient examinées de manière approfondie. L'examen secondaire des articles en texte intégral a également été effectué de manière indépendante et en double. Nous avons résolu tous les articles en désaccord lors de la sélection secondaire et sommes parvenus à un consensus sur la sélection finale des articles. Par manque de temps, nous avons omis de procéder à une évaluation critique de la qualité des études dans le cadre de cette analyse rapide.

Résultats

Le **figure 1** présente le résumé du processus de sélection de l'étude. Notre stratégie de recherche a permis d'obtenir 506 articles. Après avoir supprimé 360 doublons, nous avons examiné le titre et le résumé de 146 articles et en avons exclu 93,



Figure 1 : Organigramme des résultats de la recherche et du processus de sélection des études



dont 74 parce qu'il s'agissait d'études animales, 15 en raison du manque de preuves empiriques sur la mutation PB2 E627K, trois parce qu'il s'agissait d'études cellulaires et un parce qu'il s'agissait d'une étude sur la grippe non aviaire. Nous avons procédé à une analyse complète de 53 articles et en avons exclu 44, dont 23 ne contenaient pas de données empiriques sur la mutation PB2 E627K et 21 étaient des études cellulaires. Il en résulte une sélection finale de neuf articles traitant de sujets liés à l'adaptation humaine ou à la transmission ($n = 5$) (17–21), à l'implication épidémiologique ou clinique ($n = 1$) (22) ou aux deux sujets ($n = 3$) (23–25) (tableau 1).

Mutation PB2 E627K : adaptation et transmission humaine

L'adaptation humaine d'un virus de la grippe aviaire peut être définie comme son acclimatation pour fonctionner de manière optimale chez l'humain (26). Sept études (17–23) ont fait état d'une adaptation humaine du virus de la grippe aviaire porteur de la mutation PB2 E627K chez les personnes infectées, en plus de cinq études sur les virus A(H7) et de deux études sur les virus A(H5). Dans les études sur les A(H7), Jonges *et al.* (17) ont observé l'émergence de la mutation PB2 E627K au cours d'une seule infection humaine A(H7N7). La mutation PB2 E627K n'a pas été détectée dans les deux échantillons de la ferme d'origine ni dans l'échantillon de la ferme de contrôle, mais elle a été détectée dans les trois échantillons humains prélevés à des moments différents. Ces résultats soulignent l'importance de minimiser l'exposition humaine aux virus de la grippe aviaire afin de réduire la probabilité que le virus s'adapte à l'humain. Deux des études sur l'A(H7) ont apporté la preuve du rôle de la mutation PB2 E627K dans l'évolution parallèle et la sélection

positive. On parle d'évolution parallèle lorsque des mutations similaires apparaissent indépendamment, ce qui indique des changements adaptatifs, tandis que la sélection positive correspond à l'augmentation de la fréquence des mutations avantageuses, ce qui indique des changements d'acides aminés importants pour l'adaptation à un nouvel hôte (18). Xiang *et al.* (18) ont identifié 34 sites de mutation dans les virus A(H7N9) isolés chez l'humain comme étant des signaux significatifs d'une évolution parallèle. Ils ont ciblé neuf sites d'acides aminés parallèles à PB2. Les sites de mutations PB2, T106A, Q591K, E627K et D701N, étaient partagés sur trois branches phylogénétiques ou plus, de l'hôte aviaire à l'hôte humain, la mutation E627K étant partagée sur le plus grand nombre de branches. Les auteurs ont interprété ce résultat comme signifiant que la mutation E627K pourrait avoir subi une évolution parallèle et jouer un rôle dans le passage de la barrière des espèces de l'hôte aviaire à l'humain. De même, Wang *et al.* (24) ont constaté qu'il y avait beaucoup plus de substitutions de nucléotides non synonymes que synonymes à l'emplacement PB2 627. Dans le contexte du site PB2 627, une substitution synonyme est celle qui conduit à un acide glutamique (E) et une substitution non synonyme est celle qui conduit à une lysine (K). Selon eux, cela prouve que la mutation est positivement sélectionnée chez l'humain.

Deux études (H7) ont examiné le rôle de la mutation PB2 E627K pendant l'infection humaine. Zou *et al.* (19) ont observé une évolution dynamique du virus A(H7N9) au cours de l'infection de certains cas humains. Dans ce contexte, la dynamique fait référence au remplacement d'un résidu d'acide aminé par un autre à un endroit donné, ce qui est un signe d'adaptation. PB2 627 et NA 292 étaient des « points chauds » moléculaires présentant une variation vigoureuse, la substitution PB2 E627K présentant une variation dynamique. Liu *et al.* (25) ont approfondi la dynamique d'adaptation inter-espèces des virus A(H7N9). Ils ont suggéré qu'une adaptation virale dynamique au cours de l'infection, également appelée « accord génétique », s'était produite dans ce cas. Cependant, les auteurs n'ont signalé aucune corrélation entre le rapport de K à l'emplacement PB2 627 et le nombre de jours après l'apparition de la maladie, ce qui indique que les échantillons viraux de l'étude n'ont pas démontré d'adaptation au fil du temps par le biais du rapport de K à cet emplacement. Ils avancent l'idée que cela pourrait refléter divers processus d'adaptation.

Les résultats des études A(H7) étaient similaires à ceux des études A(H5). Guo *et al.* (25) ont établi 126 mutations d'évolution parallèle sur les branches de déplacement de l'hôte A(H5Nx). Ils ont observé la mutation PB2 E627K sur 30/171 (17,5 %) branches phylogénétiques de l'hôte aviaire à l'hôte humain, ce qui représente le nombre le plus élevé parmi toutes les mutations identifiées par les auteurs et 20 de plus que la deuxième mutation la plus observée, PB2 D701N. Les auteurs ont interprété cette découverte comme une mutation E627K susceptible d'aider les virus A(H5Nx) à se propager chez

Tableau 1 : Caractéristiques et résumé des résultats des articles inclus dans l'étude

Premier auteur, année	Objectifs de l'étude	Agent pathogène ciblé	Taille de l'échantillon (hôte humain)	Adaptation et/ou transmission accrues	Implications épidémiologiques et/ou cliniques
Guo <i>et al.</i> , 2019	Établir les changements génétiques survenus lors des multiples invasions des virus de la grippe aviaire H5N1 chez l'humain	A(H5N1)	Non précisé	Les auteurs ont interprété leur découverte comme une mutation E627K susceptible d'aider les virus A(H5Nx) à se propager chez l'humain	Non déclaré
Moncla <i>et al.</i> , 2020	Examiner l'évolution des virus H5N1 lors de leur propagation chez l'humain et le canard	A(H5N1)	N = 7	Oui Les auteurs ont suggéré que PB2 E627K et HA A150V étaient des mutations dans leur étude qui étaient probablement adaptatives chez l'humain	Non déclaré
Jonges <i>et al.</i> , 2014	Déterminer si les mutations PB2 E627K et K416R se sont produites chez l'hôte aviaire ou humain lors d'une importante épidémie de H7N7 aux Pays-Bas	A(H7N7)	N = 1	Oui L'auteur a fourni des preuves du rôle de la mutation PB2 E627K dans l'évolution parallèle et la sélection positive ^a	Non déclaré
Liu <i>et al.</i> , 2020	Fournir des données utiles pour comprendre l'interaction grippe-hôte et l'adaptation du virus H7N9 chez l'humain	A(H7N9)	N = 38	Oui Les auteurs ont suggéré l'existence d'une adaptation virale dynamique au cours de l'infection chez l'humain	Oui
Sha <i>et al.</i> , 2016	Comparer l'épidémiologie moléculaire et la virologie des virus de la grippe aviaire A (H7N9) dans les cas légers, graves et mortels	A(H7N9)	N = 99	Non déclaré	Oui
Wang <i>et al.</i> , 2014	Comparaison des acides aminés caractéristiques des virus de la grippe aviaire A(H7N9) provenant d'hôtes humains et non humains et analyse des réassortiments de 146 virus de la grippe A(H7N9) avec des séquences génomiques complètes	A(H7N9)	N = 103	Oui L'auteur a fourni des preuves que la mutation E627K était positivement sélectionnée chez l'humain	Oui
Gao <i>et al.</i> , 2014	Informations sur les caractéristiques cliniques de deux patients de la même famille infectés par le virus H7N9, les séquences génomiques des virus hébergés et la sensibilité aux médicaments antiviraux	A(H7N9)	N = 2	Oui La transmission interhumaine du virus A(H7N9) peut avoir eu lieu par contact non protégé. La mutation PB2 E627K pourrait avoir joué un rôle dans la probable transmission interhumaine. Cependant, il est possible que d'autres mutations PB2 aient joué un rôle (K191E, V511I, M535L, M570I, I647V et K702R)	Oui
Xiang <i>et al.</i> , 2018	Déterminer si une évolution adaptative s'est produite dans les virus H7N9 isolés chez l'humain	A(H7N9)	Non précisé	Oui La mutation E627K a connu une évolution parallèle, qui pourrait jouer un rôle dans le passage de la barrière des espèces de l'hôte aviaire à l'humain	Non déclaré
Zou <i>et al.</i> , 2018	Décrire la variation dynamique des acides aminés caractéristiques du virus de la grippe A H7N9 au cours du développement de la maladie	A(H7N9)	N = 11	Oui Les auteurs ont constaté que le PB 2 627 et le NA 292 étaient des « points chauds » moléculaires présentant une variation vigoureuse, la substitution E627K présentant une variation dynamique au cours de l'infection humaine	Non déclaré

Abréviations : HA, protéine hémagglutinine; NA, neuraminidase; PB2, protéine basique de la polymérase 2

^a On parle d'évolution parallèle lorsque des mutations similaires apparaissent indépendamment les unes des autres, indiquant des changements adaptatifs, tandis que la sélection positive est l'augmentation de la fréquence des mutations avantageuses indiquant des changements d'acides aminés importants pour l'adaptation à un nouvel hôte



l'humain. Comme Guo *et al.*, Moncla *et al.* (21) ont signalé que la transition de E à K dans la protéine PB2 au niveau du site 627 était plus fréquente sur les branches phylogénétiques qui ont conduit à des infections humaines. Les auteurs ont suggéré que PB2 E627K et HA A150V étaient des mutations susceptibles de s'adapter à l'humain.

Nous avons trouvé une étude (23) faisant état d'une transmission potentielle de la grippe aviaire à l'humain. Les auteurs ont étudié deux cas de A(H7N9) au sein d'un groupe familial au Zhejiang, en Chine, en 2013, tous deux infectés par des virus présentant la mutation PB2 E627K. Ils suggèrent que la transmission interhumaine de la souche A(H7N9) pourrait avoir eu lieu par contact non protégé. Leur raisonnement repose sur trois facteurs : les infections A(H7N9) confirmées dans les deux cas, le lien épidémiologique étroit entre les deux et les similitudes frappantes dans la nature des virus extraits, y compris leurs mutations. Bien que les auteurs suggèrent que la mutation PB2 E627K ait pu jouer un rôle dans la probable transmission interhumaine, plusieurs autres mutations PB2 (K191E, V511I, M535L, M570I, I647V et K702R), qui n'étaient pas présentes lors de la première vague épidémique de A(H7N9) en Chine, pourraient avoir joué un rôle.

Mutation E627K : Description épidémiologique et clinique

Quatre articles ont abordé les implications épidémiologiques ou cliniques de la mutation PB2 E627K de la grippe aviaire chez l'humain. L'étude précédemment décrite de Gao *et al.* (23) a également fait état des implications épidémiologiques et cliniques des deux cas de grippe A(H7N9) présentant la mutation PB2 E627K. Dans cette étude, le cas index, un humain de 57 ans ayant des antécédents d'hypertension, résidait dans une zone semi-urbaine du comté d'Anji, dans la province de Zhejiang, en Chine. Il achetait notamment de la nourriture tous les jours dans un marché couvert voisin où l'on vendait diverses volailles vivantes. Il s'est rendu dans une zone rurale et a nettoyé un poulailler le 16 novembre 2013. Il a développé des symptômes cinq jours plus tard et les résultats de laboratoire ont confirmé son infection par le virus A(H7N9) le 25 novembre, date à laquelle il a commencé à recevoir de l'oseltamivir. Ses symptômes comprenaient de la fièvre, un essoufflement et une toux productive. Une pneumonie et un syndrome de détresse respiratoire aiguë ont ensuite été diagnostiqués et il est décédé à une date non précisée.

Le deuxième cas, un homme d'affaires de 31 ans et le gendre du cas index, a été en contact étroit avec le cas index, notamment en lui prodiguant des soins sans équipement de protection individuelle, entre le 20 et le 26 novembre. Il a commencé à présenter des symptômes le 30 novembre et les résultats de laboratoire ont confirmé son infection par le virus A(H7N9) le 5 décembre. Il a déclaré n'avoir été exposé à aucune volaille ni à aucun animal au cours des deux semaines précédant l'apparition

de la maladie. Ses symptômes comprenaient de la fièvre, un essoufflement, une toux productive et de la diarrhée. Un centre de soins ambulatoires a administré une fois un traitement à l'oseltamivir au patient et, lors de son admission, le personnel médical lui a administré du peramivir le jour où son infection par le virus A(H7N9) a été confirmée. On lui a diagnostiqué une pneumonie, mais il est sorti de l'hôpital et s'est complètement rétabli. À notre connaissance, il s'agit de l'un des rares cas documentés de transmission interhumaine probable impliquant la protéine PB2 E627K.

Sha *et al.* (22) ont examiné les mutations génétiques des virus A(H7N9) provenant de cas humains et ont rapporté leurs informations cliniques dans leur étude. Parmi les 83 cas pour lesquels les résultats du séquençage du site PB2 627 et les informations sur la gravité du cas étaient disponibles, la mutation E627K a été détectée dans trois cas sur neuf (33,3 %) présentant des symptômes légers, dans 30 cas sur 44 (68,2 %) présentant des symptômes graves et dans 26 cas sur 30 (86,7 %) ayant entraîné la mort. La mutation PB2 E627K a été associée à une légère augmentation du taux de létalité dans l'étude. Les auteurs ont indiqué que l'âge avancé, les retards dans la confirmation du diagnostic et les retards dans le début du traitement antiviral étaient les principaux facteurs contribuant à l'augmentation du risque de mortalité. En outre, les mutations NA R294K et PA V100A ont été associées individuellement à un taux de mortalité plus élevé.

En plus de fournir des preuves de l'adaptation humaine, Wang *et al.* (24) ont également évalué l'association entre les mutations virales A(H7N9) dans les cas humains et l'issue clinique. Parmi les personnes infectées par des virus A(H7N9) avec un K sur le site PB2 627, le taux de létalité était de 53 % ($n = 19/36$), alors qu'il était de 29 % ($n = 4/14$) pour les personnes avec un E sur le même site. Les auteurs ont rapporté que, bien que la plupart des mutations n'aient pas eu d'impact sur le taux de létalité, seule la mutation PB2 E627K a légèrement augmenté le taux de létalité, mais sans signification statistique en utilisant une analyse khi-carré corrigée.

Liu *et al.* (25) ont examiné les schémas d'adaptation de la mutation PB2 E627K dans les virus A(H7N9) et sa relation avec la gravité de la maladie. Les auteurs ont comparé l'adaptation précoce de l'E627K (évaluée par les ratios de lysine K par jour après l'apparition de la maladie) dans les voies respiratoires supérieures des cas décédés par rapport aux cas guéris. Ils ont déterminé que les cas mortels présentaient une adaptation plus rapide de la mutation E627K que les cas guéris. Dans ce cas, l'adaptation rapide peut être décrite comme ayant des ratios de lysine K plus élevés par jour après l'apparition de la maladie pendant la phase aiguë de l'infection lorsque les échantillons ont été prélevés. Les auteurs estiment que leurs résultats indiquent une association entre l'accord génétique de la mutation PB2 E627K et la pathogénicité de la souche A(H7N9) au cours de l'infection humaine.



Tous ces résultats suggèrent que la mutation PB2 E627K pourrait être liée à une virulence accrue du virus.

Discussion

Notre revue rapide des articles sur l'adaptation à l'humain, la transmission, l'épidémiologie et les implications cliniques de la mutation PB2 E627K du virus de la grippe aviaire compile les recherches axées sur son impact dans les infections humaines. Nous avons obtenu neuf études pertinentes (17–25), dont huit décrivant la mutation et la transmission ou l'adaptation à l'humain et quatre décrivant la mutation et l'épidémiologie humaine ou les implications cliniques. Les études ciblées ont fourni certaines preuves que la mutation PB2 E627K peut jouer un rôle dans la transmission inter-espèces de la grippe aviaire des oiseaux à l'humain. Des études portant sur l'adaptation humaine aux virus A(H5) et A(H7) ont mis en évidence une évolution parallèle (18,25) et une sélection positive (24) de la mutation PB2 E627K, suggérant qu'il pourrait s'agir d'un changement adaptatif permettant de franchir la barrière des espèces.

L'analyse de la gravité des cas dans deux études (22,24) a établi un lien entre la mutation PB2 E627K et l'augmentation du taux de mortalité, ce qui suggère son rôle potentiel en tant que facteur de virulence. L'âge avancé, les retards dans la confirmation du diagnostic et les retards dans le début du traitement antiviral ont également été établis comme des facteurs contribuant à l'augmentation du taux de létalité, ce qui souligne l'importance d'interventions opportunes. Une étude (25) a démontré qu'il existe différents modèles d'adaptation de la mutation PB2 E627K et qu'une adaptation plus rapide de la mutation PB2 E627K était associée à des cas mortels.

La mutation PB2 E627K a été observée dans deux cas où une transmission interhumaine a été suspectée, ce qui souligne le risque potentiel associé à cette modification génétique (23). La transmission durable des virus de la grippe aviaire dans la population humaine dépend de plusieurs facteurs clés (27). Tout d'abord, une exposition efficace au virus de la grippe aviaire est essentielle. Deuxièmement, le virus doit développer l'affinité de se lier aux récepteurs d'acide sialique pour infecter les cellules humaines. Troisièmement, le virus doit acquérir la capacité de se répliquer dans les cellules humaines. Enfin, la capacité du virus à sortir des cellules et de l'humain et à être transmis à un autre hôte humain est essentielle. Par conséquent, une seule mutation PB2 E627K pourrait ne pas être suffisante pour entraîner une transmission interhumaine durable des virus de la grippe aviaire A(H5) et A(H7).

Limites

Nous avons constaté plusieurs limites à notre étude. Tout d'abord, il existe peu de publications sur ce sujet dans la littérature actuelle; un plus grand nombre de publications sur l'impact de la mutation PB2 E627K de la grippe aviaire dans les

infections humaines fournirait de meilleures preuves de l'impact de la mutation. La rareté des publications sur ce sujet soulève des inquiétudes quant à la possibilité d'un biais de publication, qui pourrait résulter de la dissimulation de résultats nuls (28). En outre, les variations dans les méthodes de collecte des échantillons (écouvillon pharyngé vs expectorations vs liquides de lavage nasal) et le moment de la collecte des échantillons au cours de la période d'infection/symptomatique (e.g., jour 1 vs jour 5) peuvent avoir influencé les résultats. Les études futures devraient prendre en compte ces facteurs afin de mieux comprendre la dynamique de la mutation PB2 E627K. Une autre limite est que l'examen porte sur les études publiées jusqu'au 16 mai 2023. Des études pertinentes peuvent avoir été publiées depuis. La dernière limite est que nous n'avons pas procédé à une évaluation de la qualité des études incluses.

Conclusion

À notre connaissance, il s'agit de la première étude à passer en revue la littérature publiée sur l'impact de la mutation PB2 E627K de la grippe aviaire chez l'humain. Les résultats suggèrent que la mutation PB2 E627K pourrait être liée à une virulence accrue du virus. En outre, cette mutation pourrait avoir joué un rôle dans le passage du virus de l'hôte aviaire à l'humain. Cependant, une seule mutation PB2 E627K pourrait ne pas être suffisante pour permettre une transmission interhumaine durable des virus de la grippe aviaire A(H5) et A(H7). Notre examen fournit aux autorités de santé publique les preuves disponibles au 16 mai 2023 sur les implications potentielles de cette mutation pour l'évaluation des risques, si elle apparaît chez les mammifères ou les humains dans leur territoire de compétence. Le rôle potentiel de la mutation PB2 E627K dans l'adaptation humaine, la transmission et les implications cliniques souligne l'importance de la surveillance génomique chez l'humain et l'animal et du partage d'informations en temps opportun dans la perspective d'une seule santé. Des études supplémentaires sont nécessaires sur la mutation E627K de la grippe aviaire PB2, y compris celles qui comparent les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des cas présentant la mutation et de ceux qui n'en présentent pas. D'autres études devraient également examiner d'autres mutations, telles que la mutation PB2 D701K, à la fois indépendamment et en conjonction avec la mutation PB2 E627K, afin de mieux comprendre la dynamique des mutations de la grippe aviaire dans l'infection humaine.

Déclaration des auteurs

A. M. — Conceptualisation, extraction des données, rédaction de la version originale, rédaction–révision et édition
A. G. V. — Conceptualisation, extraction des données, rédaction–révision et édition
N. A. — Conceptualisation, rédaction–révision et édition, supervision

Intérêts concurrents

Aucun.



Identifiants ORCID

Aaron MacCosham — 0000-0002-6474-5066

Alexandra G. Vasiliu — 0009-0009-0699-9410

Nichole Atchessi — 0000-0001-8952-3390

Remerciements

Les auteurs remercient la Bibliothèque de Santé Canada pour son aide dans la recherche documentaire sur le sujet de la recherche. Les auteurs expriment leur gratitude à Simran Sandhu pour son soutien dans le processus de sélection de la littérature. Les auteurs remercient Erin Leonard et Yohannes Berhane pour leur révision du manuscrit.

Financement

Aucun.

Références

1. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56(1):152–79. [DOI PubMed](#)
2. Centers for Disease Control and Prevention. H5 Bird Flu: Current Situation. Atlanta, GA: CDC; 2024. [Consulté le 10 oct. 2024]. <https://www.cdc.gov/bird-flu/situation-summary/index.html>
3. Tanner WD, Toth DJ, Gundlapalli AV. The pandemic potential of avian influenza A(H7N9) virus: a review. *Epidemiol Infect* 2015;143(16):3359–74. [DOI PubMed](#)
4. Yamaji R, Saad MD, Davis CT, Swayne DE, Wang D, Wong FY, McCauley JW, Peiris JS, Webby RJ, Fouchier RA, Kawaoka Y, Zhang W. Pandemic potential of highly pathogenic avian influenza clade 2.3.4.4 A(H5) viruses. *Rev Med Virol* 2020;30(3):e2099. [DOI PubMed](#)
5. Agence de la santé publique du Canada. Bulletin des agents pathogènes des voies respiratoires émergents: Numéro 89, mai 2024. Ottawa, ON : ASPC; 2024. [Consulté le 20 juin 2024]. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/surveillance/bulletin-agents-pathogenes-voies-respiratoires-emergents/2024/mai.html>
6. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, Lochindarat S, Nguyen TK, Nguyen TH, Tran TH, Nicoll A, Touch S, Yuen KY; Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353(13):1374–85. [DOI PubMed](#)
7. Li Q, Zhou L, Zhou M, Chen Z, Li F, Wu H, Xiang N, Chen E, Tang F, Wang D, Meng L, Hong Z, Tu W, Cao Y, Li L, Ding F, Liu B, Wang M, Xie R, Gao R, Li X, Bai T, Zou S, He J, Hu J, Xu Y, Chai C, Wang S, Gao Y, Jin L, Zhang Y, Luo H, Yu H, He J, Li Q, Wang X, Gao L, Pang X, Liu G, Yan Y, Yuan H, Shu Y, Yang W, Wang Y, Wu F, Uyeki TM, Feng Z. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. *N Engl J Med* 2014;370(6):520–32. [DOI PubMed](#)
8. Centers for Disease Control and Prevention. Technical Report: March 2023 Highly Pathogenic avian influenza A(H5N1) Viruses. Atlanta, GA: CDC; 2023. [Consulté le 20 juin 2024]. https://www.cdc.gov/bird-flu/php/technical-report/h5n1-031723.html?CDC_AAref_Val=
9. Caliendo V, Lewis NS, Pohlmann A, Baillie SR, Banyard AC, Beer M, Brown IH, Fouchier RA, Hansen RD, Lameris TK, Lang AS, Laurendeau S, Lung O, Robertson G, van der Jeugd H, Alkie TN, Thorup K, van Toor ML, Waldenström J, Yason C, Kuiken T, Berhane Y. Transatlantic spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 by wild birds from Europe to North America in 2021. *Sci Rep* 2022;12(1):11729. [DOI PubMed](#)
10. Agence canadienne d'inspection des aliments. Influenza aviaire de haute pathogénicité chez les animaux de la faune. Ottawa, ON : ACIA; 2024. [Consulté le 20 juin 2024]. <https://cfia-ncr.maps.arcgis.com/apps/dashboards/aadd05f701b34e01b70ae24f33be5912>
11. Harvey JA, Mullinax JM, Runge MC, Prosser DJ. The changing dynamics of highly pathogenic avian influenza H5N1: next steps for management & science in North America. *Biol Conserv* 2023;282:110041. [DOI](#)
12. Renaud C, Osborn A, Parmley EJ, F Hatchette T, LeBlanc J, Weese JS, Misra V, Yamamura D, Forgie S, Renwick S, Webster D, Mubareka S; AMMI Canada One Health working group. Highly pathogenic avian influenza: unprecedented outbreaks in Canadian wildlife and domestic poultry. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* 2023;8(3):187–91. [DOI PubMed](#)
13. Agence de la santé publique du Canada. Évaluation rapide des risques : Influenza aviaire A(H5N1) de clade 2.3.4.4b. Ottawa, ON : ASPC; 2023. [Consulté le 20 juin 2024]. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/mesures-interventions-urgence/evaluations-rapides-risques-professionnels-sante-publique/influenza-aviaire-a-h5n1-clade-2-3-4-4b.html>



14. Sun H, Li H, Tong Q, Han Q, Liu J, Yu H, Song H, Qi J, Li J, Yang J, Lan R, Deng G, Chang H, Qu Y, Pu J, Sun Y, Lan Y, Wang D, Shi Y, Liu WJ, Chang KC, Gao GF, Liu J. Airborne transmission of human-isolated avian H3N8 influenza virus between ferrets. *Cell* 2023;186(19):4074–4084.e11. [DOI PubMed](#)
15. Subbarao EK, London W, Murphy BR. A single amino acid in the PB2 gene of influenza A virus is a determinant of host range. *J Virol* 1993;67(4):1761–4. [DOI PubMed](#)
16. Zhang H, Li X, Guo J, Li L, Chang C, Li Y, Bian C, Xu K, Chen H, Sun B. The PB2 E627K mutation contributes to the high polymerase activity and enhanced replication of H7N9 influenza virus. *J Gen Virol* 2014;95(Pt 4):779–86. [DOI PubMed](#)
17. Jonges M, Welkers MR, Jeeninga RE, Meijer A, Schneeberger P, Fouchier RA, de Jong MD, Koopmans M. Emergence of the virulence-associated PB2 E627K substitution in a fatal human case of highly pathogenic avian influenza virus A(H7N7) infection as determined by Illumina ultra-deep sequencing. *J Virol* 2014;88(3):1694–702. [DOI PubMed](#)
18. Xiang D, Shen X, Pu Z, Irwin DM, Liao M, Shen Y. Convergent evolution of human-isolated H7N9 avian influenza A viruses. *J Infect Dis* 2018;217(11):1699–707. [DOI PubMed](#)
19. Zou X, Guo Q, Zhang W, Chen H, Bai W, Lu B, Zhang W, Fan Y, Liu C, Wang Y, Zhou F, Cao B; community-acquired pneumonia-China Network. Dynamic variation and reversion in the signature amino acids of H7N9 virus during human infection. *J Infect Dis* 2018;218(4):586–94. [DOI PubMed](#)
20. Guo F, Li Y, Yu S, Liu L, Luo T, Pu Z, Xiang D, Shen X, Irwin DM, Liao M, Shen Y. Adaptive evolution of human-isolated H5Nx avian influenza A viruses. *Front Microbiol* 2019;10:1328. [DOI PubMed](#)
21. Moncla LH, Bedford T, Dussart P, Horm SV, Rith S, Buchy P, Karlsson EA, Li L, Liu Y, Zhu H, Guan Y, Friedrich TC, Horwood PF. Quantifying within-host diversity of H5N1 influenza viruses in humans and poultry in Cambodia. *PLoS Pathog* 2020;16(1):e1008191. [DOI PubMed](#)
22. Sha J, Chen X, Ren Y, Chen H, Wu Z, Ying D, Zhang Z, Liu S. Differences in the epidemiology and virology of mild, severe and fatal human infections with avian influenza A (H7N9) virus. *Arch Virol* 2016;161(5):1239–59. [DOI PubMed](#)
23. Gao HN, Yao HP, Liang WF, Wu XX, Wu HB, Wu NP, Yang SG, Zhang Q, Su KK, Guo J, Zheng SF, Zhu YX, Chen HL, Yuen KY, Li LJ. Viral genome and antiviral drug sensitivity analysis of two patients from a family cluster caused by the influenza A(H7N9) virus in Zhejiang, China, 2013. *Int J Infect Dis* 2014;29:254–8. [DOI PubMed](#)
24. Wang D, Yang L, Gao R, Zhang X, Tan Y, Wu A, Zhu W, Zhou J, Zou S, Li X, Sun Y, Zhang Y, Liu Y, Liu T, Xiong Y, Xu J, Chen L, Weng Y, Qi X, Guo J, Li X, Dong J, Huang W, Zhang Y, Dong L, Zhao X, Liu L, Lu J, Lan Y, Wei H, Xin L, Chen Y, Xu C, Chen T, Zhu Y, Jiang T, Feng Z, Yang W, Wang Y, Zhu H, Guan Y, Gao GF, Li D, Han J, Wang S, Wu G, Shu Y. Genetic tuning of the novel avian influenza A(H7N9) virus during interspecies transmission, China, 2013. *Euro Surveill* 2014;19(25):20836. [DOI PubMed](#)
25. Liu WJ, Li J, Zou R, Pan J, Jin T, Li L, Liu P, Zhao Y, Yu X, Wang H, Liu G, Jiang H, Bi Y, Liu L, Yuen KY, Liu Y, Gao GF. Dynamic PB2-E627K substitution of influenza H7N9 virus indicates the in vivo genetic tuning and rapid host adaptation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(38):23807–14. [DOI PubMed](#)
26. Brooks AN, Turkarslan S, Beer KD, Lo FY, Baliga NS. Adaptation of cells to new environments. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2011;3(5):544–61. [DOI PubMed](#)
27. Kuiken T, Holmes EC, McCauley J, Rimmelzwaan GF, Williams CS, Grenfell BT. Host species barriers to influenza virus infections. *Science* 2006;312(5772):394–7. [DOI PubMed](#)
28. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000;53(2):207–16. [DOI PubMed](#)



Appendice

Tableau A1 : Stratégie de recherche visant à déterminer toutes les études incluses fournissant des preuves empiriques de l'impact de la mutation E627K de la protéine PB2 dans les infections humaines de toute grippe aviaire

Base de données	MEDLINE	Embase	Scopus	Résumés Global Health et CAB
Date de recherche	17 mai 2023	16 mai 2023	18 mai 2023	Semaine 19 2023
Termes de recherche	<p>1 : E627K.kw,kf,tw. 2 : humains/ ou exp personnes/ ou exp expérimentation humaine/ 3 : (humain ou humains ou personnes ou personne* ou patient? ou malade hospitalisé* ou volontaire* ou participant* ou homme ou hommes ou femme ou femmes ou enfant* ou pédiatrique* ou nouveau-né* ou nouveau né* ou bébé ou bébés ou nourrisson* ou bambin* ou jeune* ou adolescent* ou préadolescent* ou fille* ou garçon* ou âge scolaire ou étudiant* ou adulte* ou aîné* ou personne âgée ou sans-abri* ou travailleur* ou employé* ou occupant* ou premier intervenant* ou policier* ou paramédical* ou pompier* ou consommateur? ou fumeur* ou Autochtone? ou ((urbain ou rural ou vulnérable* ou à faible revenu ou Autochtone ou à haut risque) adj2 (population? ou groupe?)) ou public ou citoyen? ou Inuit* ou Première Nation* ou Métis).tw,kf. 4 : 2 ou 3 [humain] 5 : 1 et 4</p>	<p>1 : E627K.kw,kf,tw. 2 : exp humain/ ou exp développement humain/ ou embryon humain/ ou exp « groupes nommés de personnes »/ 3 : (humain ou humains ou personnes ou personne* ou patient? ou malade hospitalisé* ou volontaire* ou participant* ou homme ou hommes ou femme ou femmes ou enfant* ou pédiatrique* ou nouveau-né* ou nouveau né* ou bébé ou bébés ou nourrisson* ou bambin* ou jeune* ou adolescent* ou préadolescent* ou fille* ou garçon* ou âge scolaire ou étudiant* ou adulte* ou aîné* ou personne âgée ou sans-abri* ou travailleur* ou employé* ou occupant* ou premier intervenant* ou policier* ou paramédical* ou pompier* ou consommateur? ou fumeur* ou Autochtone? ou ((urbain ou rural ou vulnérable* ou à faible revenu ou Autochtone ou à haut risque) adj2 (population? ou groupe?)) ou public ou citoyen? ou Inuit* ou Première Nation* ou Métis).tw,kf. 4 : 2 ou 3 [humain] 5 : 1 et 4</p>	<p>TITLE-ABS-KEY (e627k) AND TITLE-ABS-KEY (humain OU humains OU personnes OU personne* OU patient* OU malade hospitalisé* OU volontaire* OU participant* OU homme OU hommes OU femme OU femmes OU enfant* OU pédiatrique* OU nouveau-né* OU nouveau né* OU bébé OU bébés OU nourrisson* OU bambin* OU jeune* OU adolescent* OU préadolescent* OU fille* OU garçon* OU « âge scolaire » OU étudiant* OU adulte* OU aîné* OU personne âgée OU sans-abri* OU travailleur* OU employé* OU occupant* OU « premier intervenant » OU policier* OU paramédical* OU pompier* OU consommateur* OU fumeur* OU Autochtone? OU ((urbain OU rural OU vulnérable* OU à faible revenu OU Autochtone OU « à haut risque ») W/1 (population? OU groupe?)) OU public OU citoyen* OU Inuit* OU « Première Nation* » OU Métis)</p>	<p>1 : E627K.tw,id. 2 : homme/ ou exp personnes/ ou exp expérimentation humaine/ 3 : (humain ou humains ou personnes ou personne* ou patient? ou malade hospitalisé* ou volontaire* ou participant* ou homme ou hommes ou femme ou femmes ou enfant* ou pédiatrique* ou nouveau-né* ou nouveau né* ou bébé ou bébés ou nourrisson* ou bambin* ou jeune* ou adolescent* ou préadolescent* ou fille* ou garçon* ou âge scolaire ou étudiant* ou adulte* ou aîné* ou personne âgée ou sans-abri* ou travailleur* ou employé* ou occupant* ou premier intervenant* ou policier* ou paramédical* ou pompier* ou consommateur? ou fumeur* ou Autochtone? ou ((urbain ou rural ou vulnérable* ou à faible revenu ou Autochtone ou à haut risque) adj2 (population? ou groupe?)) ou public ou citoyen? ou Inuit* ou Première Nation* ou Métis).tw,id. 4 : 2 ou 3 [humain] 5 : 1 et 4</p>