

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE

UEL 337
Pandémies virales

Audrey Esclatine, audrey.esclatine@universite-paris-saclay.fr

26/09/2024

Deux exemples

- La Variole et son éradication par la vaccination
- La grippe espagnole de 1918 et la surveillance de l'OMS



La Variole

ou petite vérole

Historique

- Apparition ?
- 10 000 ans avt JC
- Adaptation d'un poxvirus animal
- Tous les continents vont être touchés
- 8^{ème} siècle Europe, 13^{ème} en Islande puis au Groenland au 15^{ème}
- Début du 16^{ème} arrive au nouveau Monde (Hispaniola)
- 3 millions de morts chez les Aztèques en 1520 (30 à 35 % de la population du Mexique)
- 1789 Australie puis Nouvelle Zélande



Historique

- Grande influence sur les affaires humaines
 - Elle tua des empereurs de Chine et du Japon
 - En Europe, elle tua 5 monarques régnants au 18^{ème}
 - Pandémie après la guerre de 1870
 - Facilita la colonisation européenne en décimant les Amérindiens
- Victimes célèbres Marie II, Louis XV, Ramsès V





Historique

- Début du XX^{ème} présente sur les 5 continents
- Éliminée de la plupart des pays d'Europe et d'Am du N en un demi siècle
- Reste endémique en Afrique en Asie et en Amérique du Sud
- En 1967, endémique dans 33 pays (2 10⁶ cas mortels)

Manifestations cliniques

- **Virus responsable** : virus de la variole, Famille des Poxvirus
- Période d'incubation : 12 à 14 jours
- Tableau infectieux sévère fièvre, frissons, céphalées
- éruption généralisée vésiculo-pustuleuse évoluant en une seule poussée.
- Variole majeure 25% de mortalité
Variole mineure 1% de mortalité
- Immunité définitive

- Dg ≠iel avec la varicelle



Manifestations cliniques



Jour 1



Jour 2



Jour 3



Jour 4



Jour 5



Jour 7



Jours 8-9

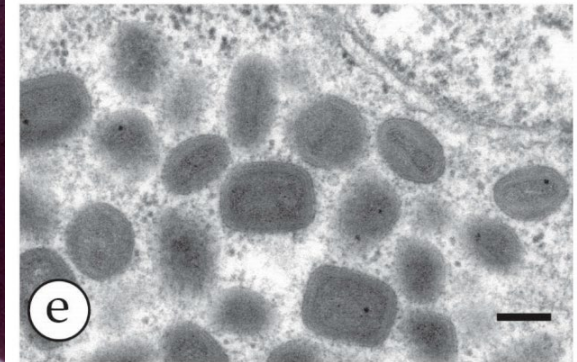
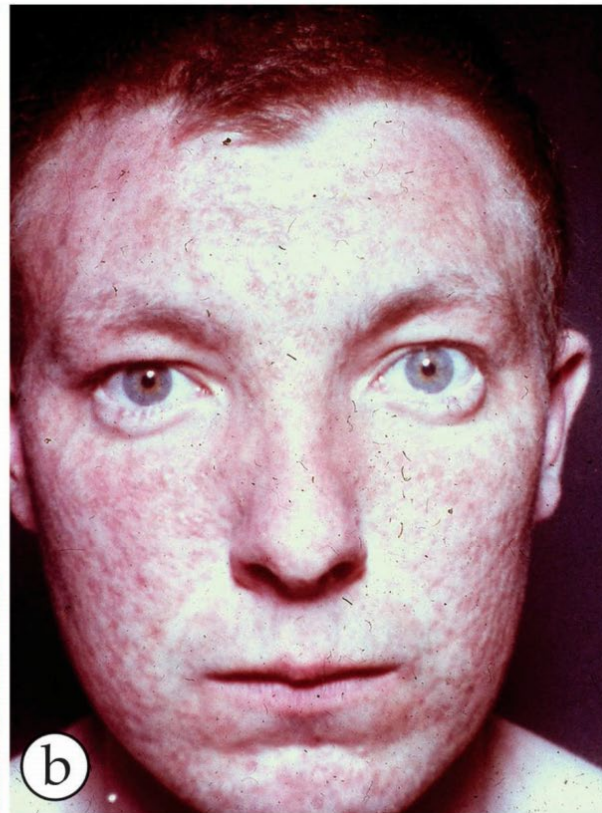


Jours 10-14



Jour 20

Manifestations cliniques



VARIOLE

- Aucun réservoir animal
- Maladie strictement humaine transmise par contacts interhumains mais aussi, à cause de la très grande résistance du virus, indirectement par les vêtements ou objets contaminés (litière) ou encore par voie aérienne.
- Virus peut subsister des années dans les croûtes
- Porte d'entrée voies respiratoires
- Pas de traitement
- Eradication de la maladie grâce à la vaccination



Vaccin antivariolique



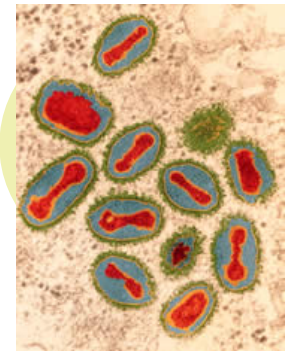
- Dès le **XI^e siècle**, les Chinois pratiquaient la variolisation.
- **XV^{ème} siècle**: les Turcs constatent que la variole peut être combattue en inhalant des croûtes desséchées de pustules de varioles ou en les insérant par scarification.
- Louis XVI se fera inoculer la variole pour se « protéger » en 1778
- **1796** : un médecin britannique, Edward Jenner, effectue la première immunisation contre la variole : il recueille des pustules sur la peau d'une fermière en contact de vaches (cow-pox, forme bénigne) et inocula à deux garçons ces exsudats. Trois mois plus tard, il leur inocula la variole, et montra leur immunité à la maladie.



Programme d'éradication de la variole

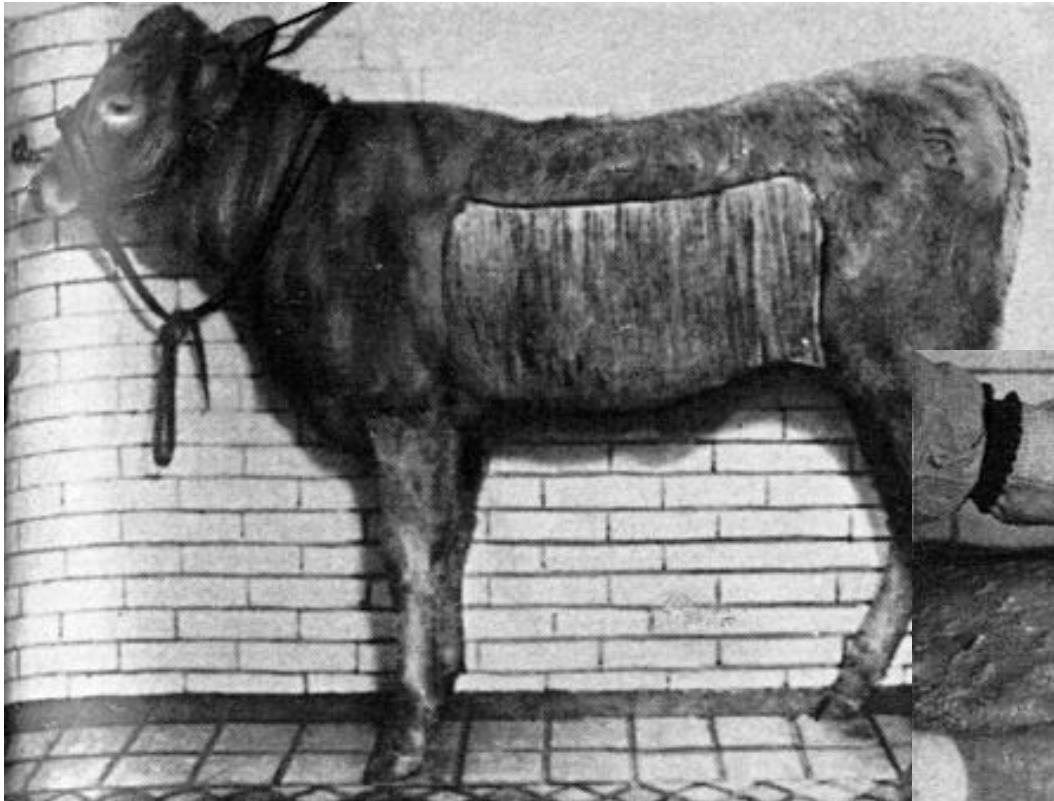
- Gravité de la maladie - Nbre de DC
- Pas de réservoir animal
- Efficacité du vaccin

Vaccin antivariolique



- **1967-1980** : campagne mondiale d'éradication (OMS). Campagne de vaccination massive et stratégie de surveillance et d'endiguement
- **1977** Dernier cas notifié Somalie.
- **1978** Accident mortel de labo en GB.
- **En France** : la troisième république rend la vaccination antivariolique obligatoire en 1902. Arrêt de la vaccination en 1979 et 1984 pour les rappels.
- **Officiellement**, deux souches sont conservées à des fins de recherche au CDC (USA) et en Russie
- Dernier cas en France en **1955**. Morbihan. 16 morts sur 73 cas

Vaccin antivariolique



Génisse dont la peau a été rasée et inoculée avec le cow-pox



Recueil des pustules

Complications post vaccinales

- Un mort par million de personnes vaccinées
- *Eczema vaccinatum*
- *Vaccinia necrosum* ou vaccine progressive (chez ID - 100% de DC)
- Encéphalite post vaccinale
- Vaccine généralisée (évolution favorable)
- Inoculation multiple secondaire
- myocardite



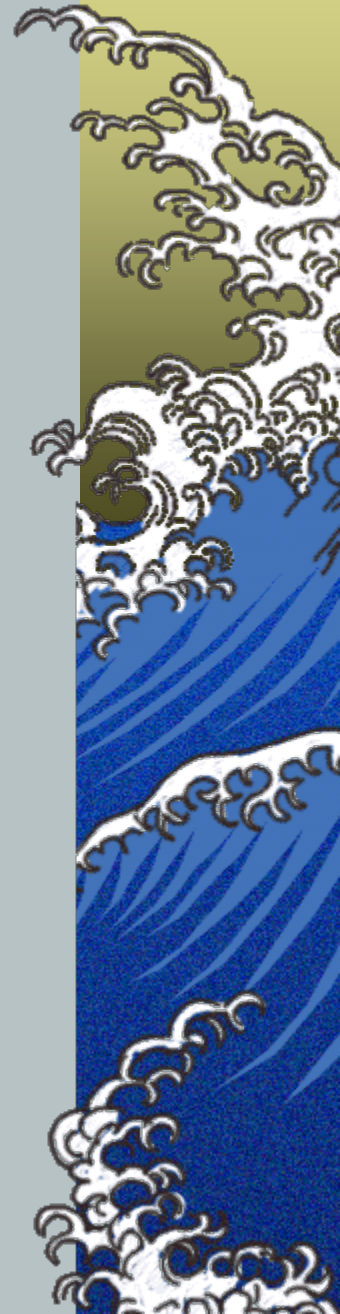
Figure 6 : Les complications post-vaccinales : De gauche à droite : « *eczema vaccinatum* », « *vaccinia necrosum* », « vaccine généralisée » et « inoculation multiple secondaire ».



Imvanex®

- Vaccin troisième génération
- Vaccin développé contre la variole mais actuellement utilisé contre le mpox (anciennement variole du singe)
- Autorisé depuis juillet 2022
- Vaccin vivant atténué à partir de la souche de vaccine Ankara par passage en cellules d'embryon de poulet.
- Ne se réplique pas chez l'homme car délétion d'une partie du génome
- Moins d'effets indésirables et pas de cicatrice au point d'injection
- Nécessité de rappels car immunité probablement moins importante

La grippe espagnole



Pandémies grippales

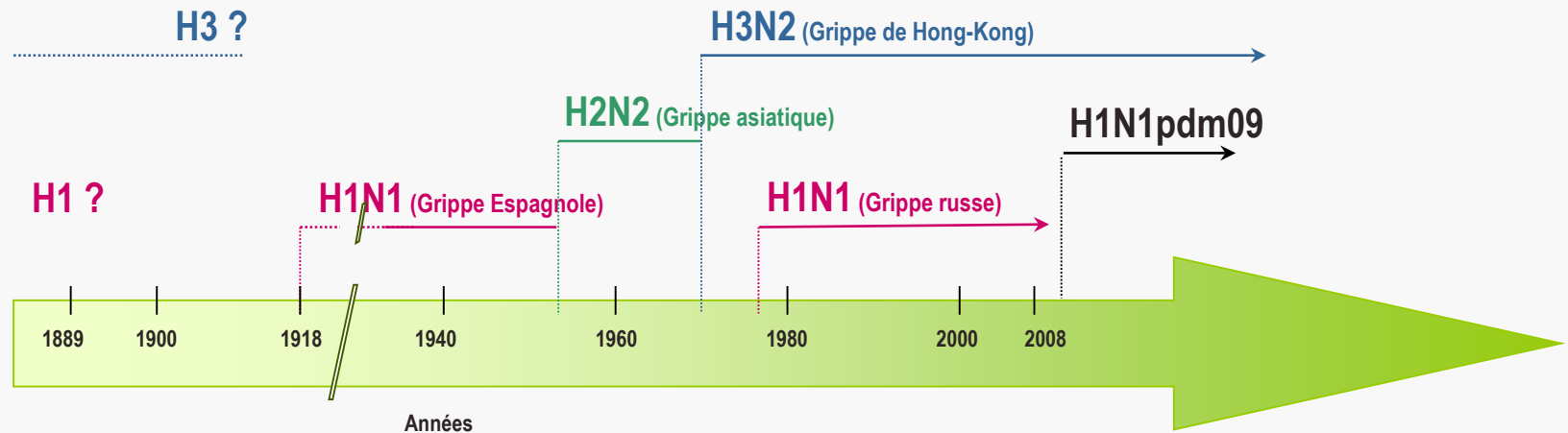


Mortalité au cours des pandémies du XX^e siècle

1918-19	« Grippe espagnole » A(H1N1)	≈ 40 millions de décès dans le monde
1957-58	« Grippe asiatique » A(H2N2)	1 million de décès dans le monde
1968-69	« Grippe de Hong-Kong » A(H3N2)	0,8 millions de décès dans le monde
1977	«Grippe russe» A(H1N1)	

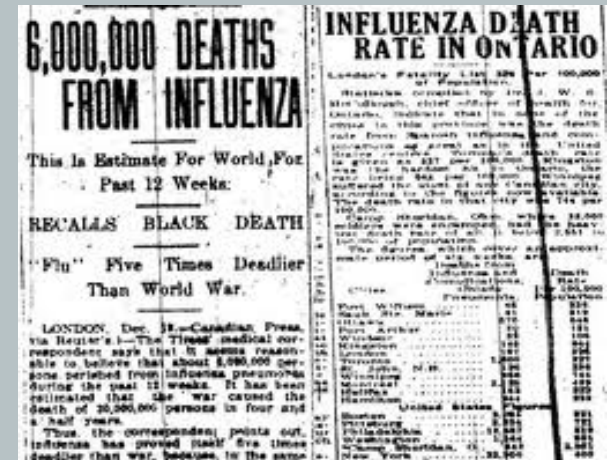
- ▲ Les pandémies ont lieu tous les 10 à 40 ans
- ▲ Jusqu'à 50 % de la population mondiale peut être affectée
- ▲ Virus nouveau pour la population humaine
- ▲ Taux de létalité élevé
- ▲ 2009 "grippe porcine" (H1N1) au Mexique— rappel de la menace pandémique

Les pandémies grippales au cours des 100 dernières années



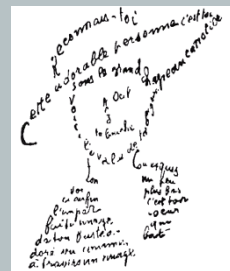
Données épidémiologiques de la grippe espagnole

- Entre février 1918 et avril 1919
- Apparaît simultanément en Am du Nord, en Europe et en Asie
- La moitié de la population mondiale
- 40 millions de morts
- Entre 165 et 400 000 morts en France
- Tableau clinique grave
- Patients jeunes
- Dyspnées toux exténuantes,
- Détresse respiratoire aiguë
- Surinfections bactériennes
- Complications pleurales, digestives et cardiaques



Victimes célèbres ...

- ▶ Egon Schiele, peintre autrichien
- ▶ Guillaume Apollinaire, poète français
- ▶ Edmond Rostand, dramaturge français
- ▶ Rodrigues Alves, président brésilien
- ▶ Théodore Roosevelt, Walt Disney ou Maurice Genevoix en guérissent



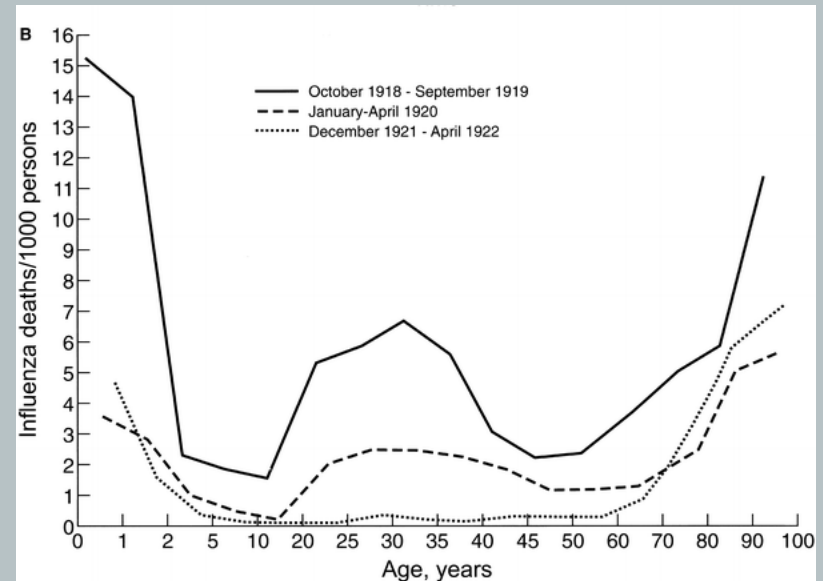
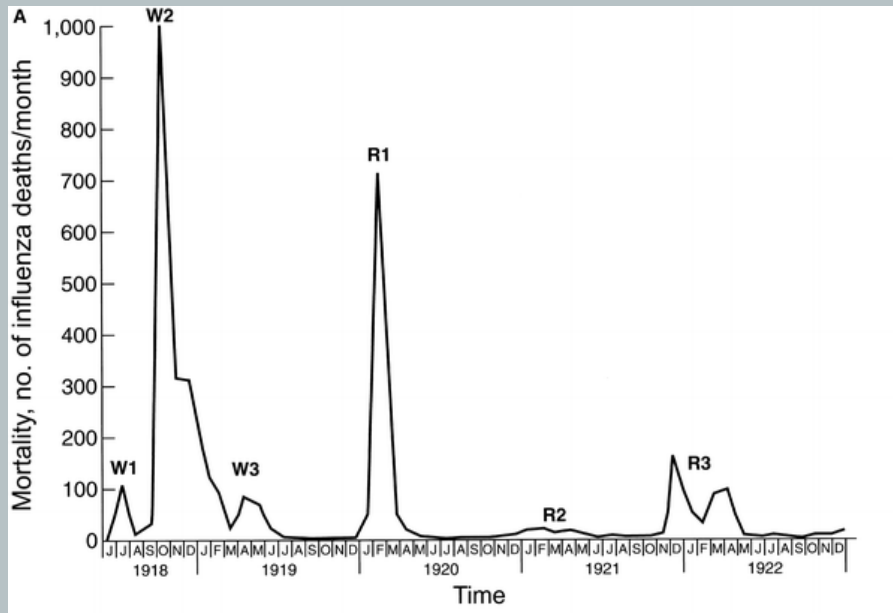
Des mesures collectives et individuelles

- Rentrée des classes retardée jusque mi octobre puis fermeture au cas par cas
- Fermeture des lieux publics (bureaux de poste, banques...)
- Interdiction des spectacles et des représentations
- Suppression des cérémonies funéraires
- Ramassage des ordures, vaporisation d'antiseptiques dans les supposés « foyers d'épidémies »
- Désinfection des transports en commun
- Evacuation des malades du front vers l'arrière...
qui propage l'épidémie

- Isolement des malades
- Renforcement de l'hygiène, masques
- Solutions antiseptiques – Pas d'antibiotiques

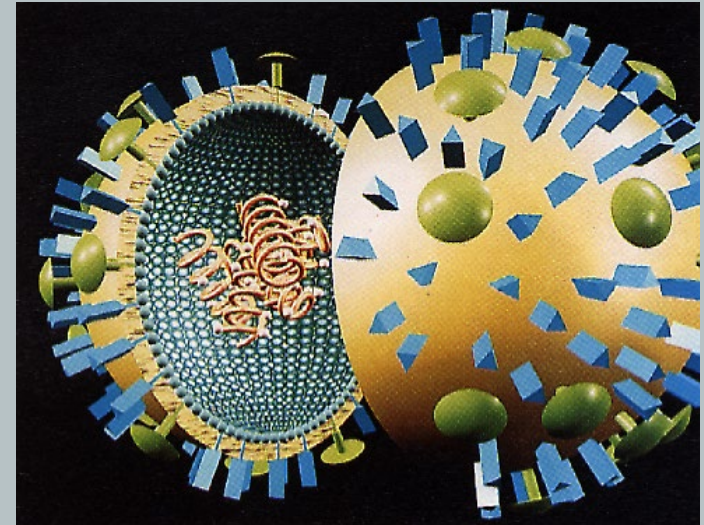
Le virus H1N1 de la grippe espagnole

- ▶ Comprendre les raisons de l'exceptionnel pouvoir pathogène de ce virus H1N1
- ▶ Jeunes (20-40 ans)
- ▶ Virus de la grippe isolé en 1933

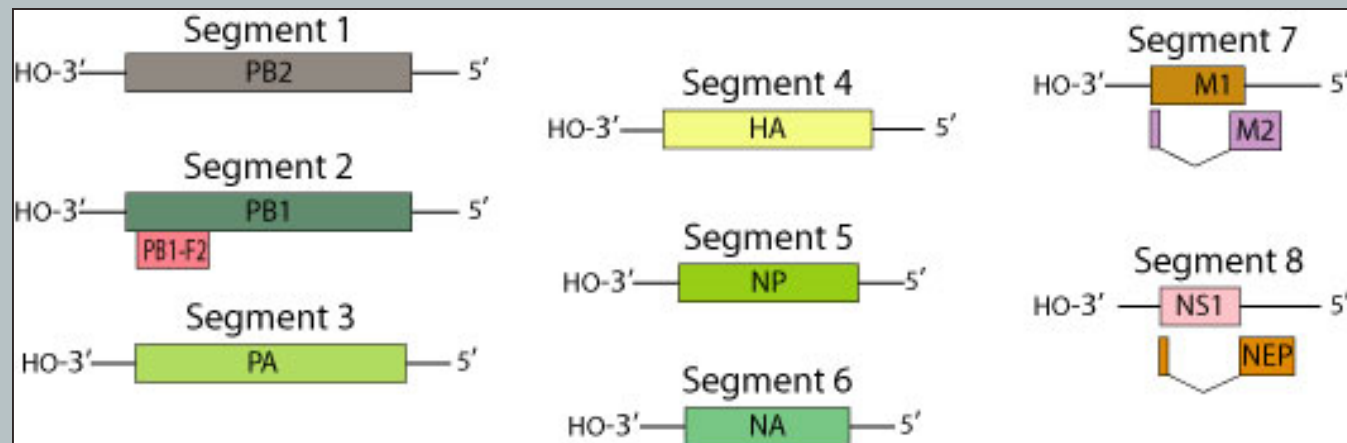


Structure

Virus de la grippe A *Orthomyxoviridae*



- ▶ Virus à ARN-
- ▶ Capside de symétrie hélicoïdale
- ▶ Génome segmenté en 8 fragments
- ▶ Enveloppe + spicules d'hémagglutinine et neuraminidase
- ▶ Sous types 17 HA et 10 NA
- ▶ Sous l'enveloppe la matrice



Grippe et barrière d'espèces :

Les animaux et la grippe

▲ Mammifères

- ▲ Cheval

- ▲ Porc

- ▲ Chameaux

- ▲ Phoque, baleine, vison...

▲ Oiseaux

- ▲ Poulet, dinde

- ▲ Oiseaux aquatiques sauvages



Grippe et barrière d'espèces : Les animaux et la grippe

Variabilité de la neuraminidase⁽¹⁾
Distribution des sous-types de la neuraminidase du virus A dans la nature

N1				
N2				
N3				
N4				
N5				
N6				
N7				
N8				
N9				
N10				

décrite en 2012

Variabilité de l'hémagglutinine⁽¹⁾
Distribution des sous-types de l'hémagglutinine du virus A dans la nature

H1				
H2				
H3				
H4				
H5				
H6				
H7				
H8				
H9				
H10				
H11				
H12				
H13				
H14				
H15				
H16				
H17				

décrite en 2005

décrite en 2012

Les oiseaux aquatiques sauvages

✦ **constituent un réservoir :**

- ✦ Infection des oiseaux par tous les sous types connus de grippe (H1 à H17 ; N1 à N9)
- ✦ Pas de signes cliniques

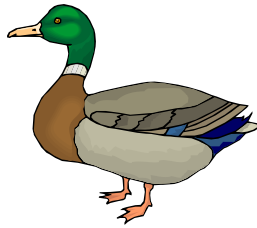
reflet d'une adaptation maximale du virus

✦ **constituent un vecteur :**

- ✦ Multiplication du virus dans le tube digestif des oiseaux
fèces contagieux
contamination des lacs et des réserves d'eau
- ✦ Oiseaux migrateurs
augmentation du nombre de contacts avec différentes espèces animales

▲ Réarrangements des segments génomiques entre des virus humains et des virus animaux favorisés par la segmentation du génome

Oiseaux sauvages, porteurs du virus, non malades



Oiseaux domestiques ou sauvages contaminés, malades



Virus de la grippe aviaire



Virus de la grippe humaine



Recombinaison hypothétique

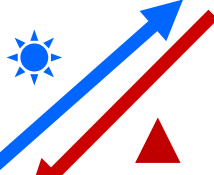
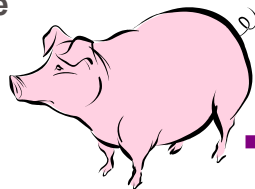
Homme contaminé directement par la grippe du poulet



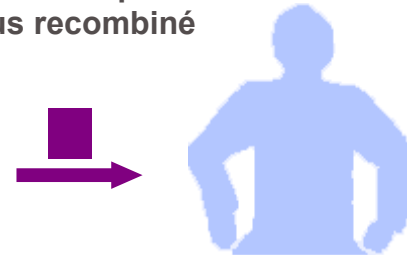
Grippe aviaire
Maladie animale

Pas de transmission interhumaine

Porc porteur du virus de la grippe du poulet et du virus de la grippe humaine

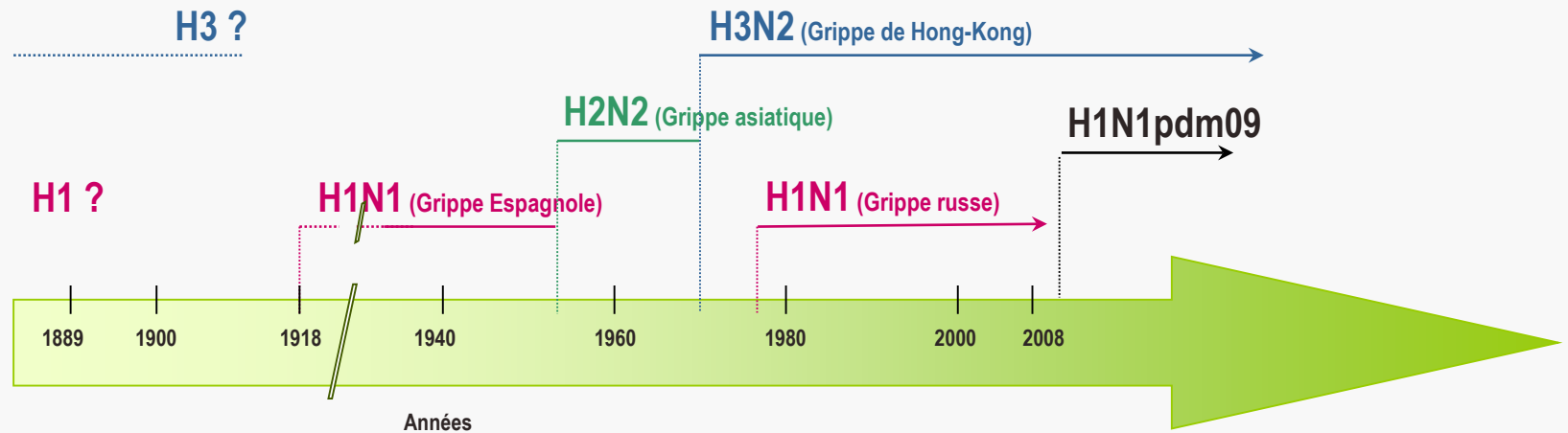


Homme contaminé par le virus recombiné



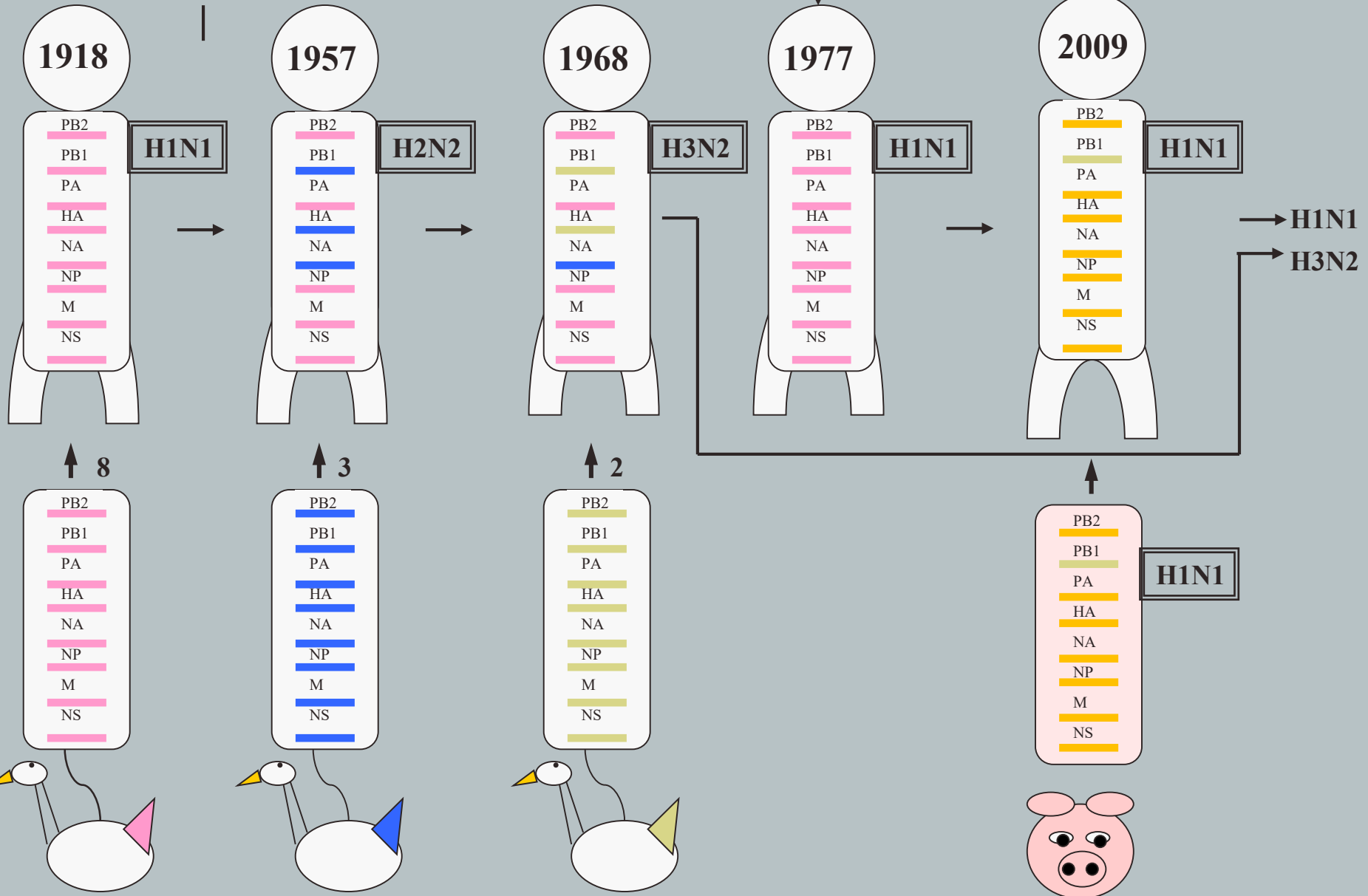
Nouveau virus HxNy susceptible d'être responsables d'une pandémie

Les pandémies grippales du XX^{ème} siècle



Les pandémies de grippe

1950



La « résurrection » du virus H1N1 de 1918

RECREATING THE VIRUS

1



Flu victim frozen in Alaskan permafrost since 1918.

2



Fragments of RNA are retrieved from samples of lung tissue, converted into DNA and sequenced.

3



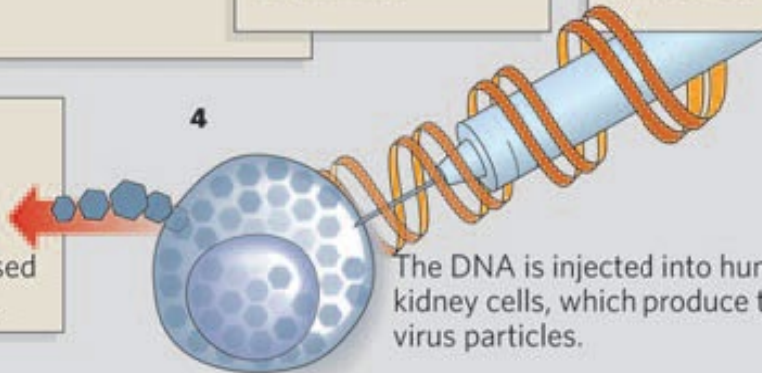
The overlapping sequences are pieced together to give the full genome sequence. A DNA version is synthesized in the lab.

5



The virus is isolated from the cells and used to infect mice. They all die within 6 days.

4



The DNA is injected into human kidney cells, which produce tens of virus particles.



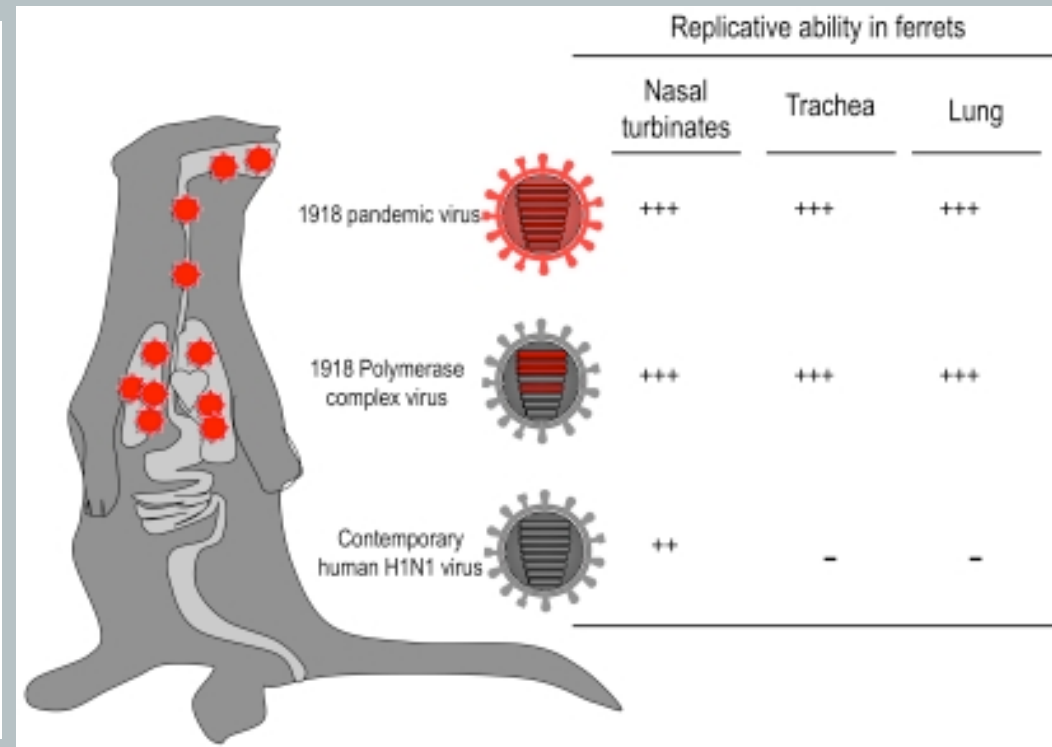
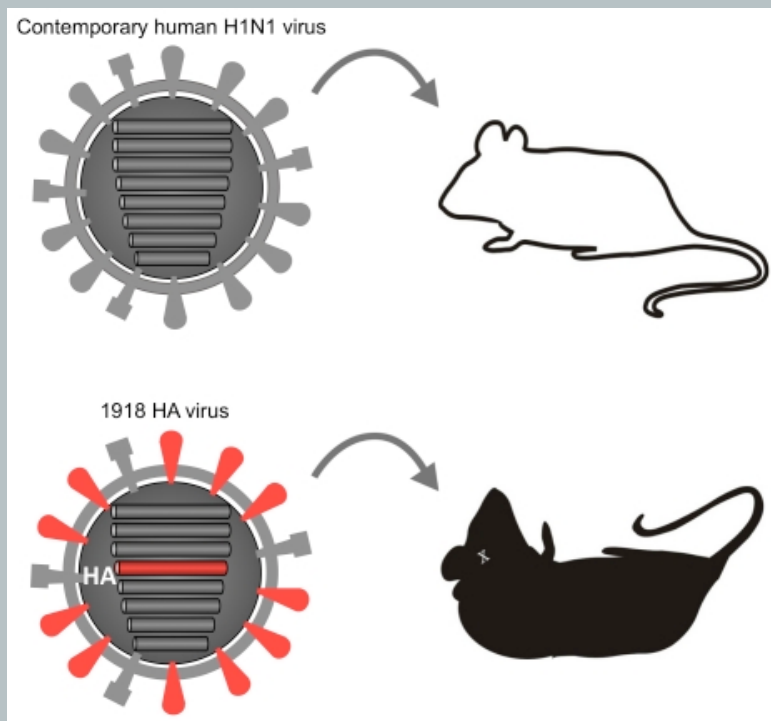
Caractérisation du H1N1 de 1918

- ▶ Les 8 segments sont **d'origine aviaire** [Taubenberger JK et *al.*, Nature 2005; 437: 889]
- ▶ **Pouvoir pathogène accru** [Tumpey TM et *al.*, Science 2005; 310: 77 et J Virol 2005]
 - ▶ Comparaison souche ancestrale avec la souche Texas (H1N1 dans les 2 cas) : 50 fois plus de particules virales produites sur cultures de cellules pulmonaires humaines, 39 000 fois plus de particules virales dans les poumons de souris infectées, mortalité 100% (0%)
 - ▶ Gravité de l'atteinte pulmonaire (modèle murin): exacerbation du syndrome inflammatoire par augmentation de l'afflux de polynucléaires et hyperactivation des macrophages alvéolaires
 - ▶ Virulence attribuée à HA et au complexe ARN polymérase

Caractérisation du H1N1 de 1918

▲ Pouvoir pathogène accru

- ▲ Réponse immunitaire aberrante (œdème, exacerbation du syndrome inflammatoire, synthèse massive de cytokines proinflammatoires et de chimiokines)
- ▲ Autres facteurs impliqués PB1-F2, NA, NS1



Infection humaine par un virus d'origine aviaire

- ▲ Grippe espagnole 1918 (H1N1)
- ▲ Hong-Kong 1997 (H5N1)
- ▲ Grippe aviaire depuis 2003 (H5N1)
- ▲ Grippe aviaire en Chine depuis 2013 (H7N9)
- ▲ Plusieurs cas de grippe aviaire (H5N1) aux USA en 2024

