

Virus vieille histoire

Virus pas connu

MAIS

pathologies virales décrites depuis l'antiquité

Poliomyélite
Poliovirus

Variole
Smallpox virus

Virus vieille histoire

Variole et Poliomyélite

Importantes épidémies virales de l'histoire

Pathologie

Mobilisées les scientifiques et les politiques

Apportées de nouveaux concepts

Eradication

La Variole

orthopoxvirus.

- virus à ADN bicaténaire linéaire
- multiplication dans le cytoplasme.

La contamination se fait généralement par **contact direct rapproché avec les sécrétions nasopharyngées.**

Rarement par les croutes

La Variole

Phase prééruptive

L'invasion (2 à 4 jours)

un grand frisson, une température élevée, des vomissements, un délire, un état général d'emblée très atteint et une éruption éphémère.

Eruption cutanée

⊗ l'apparition de macules, puis de papules, enfin de vésicules et de pustules
⊗ touche les muqueuses (évanthème) de la cavité buccale, des voies respiratoires, voire de la cornée pouvant entraîner ainsi une cécité et la peau (exanthème).

La Variole

3 autres orthopoxvirus peuvent infecter l'homme → des lésions cutanées

monkeypox,

vaccinia : dérive de la souche proche de Buffalopoxvirus réservoir les rongeurs,

cowpox

seul smallpox est facilement transmissible d'homme à homme.

Histoire Variole

Les premières descriptions de la maladie

4 ème siècle après JC en Chine

10 ème siècle en Asie du sud-ouest.

La maladie fut importée en Occident au début du 16ème siècle.

Conquistadors 1515-1520 :

- Importent la Variole sur le continent Américain
- Troupes de Cortes l'importent au Mexique
 - => 90% des indiens meurent de variole au Mexique

Idée reprise par les anglais dans les réserves indiennes au Canada

=> extermination par couvertures contaminées « Variole »

=> **Première arme biologique virale**

Histoire Variole

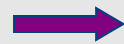
En Europe première cause d'épidémies du 15^{ème} au 19^{ème} siècle

=>19^{ème} siècle 3 Millions de mort

Victimes :

Mary II Stuart (1662), Empereur Joseph I d'Autriche (1711), Louis XV (1774)

Vers la fin du 18^{ème} siècle en Europe,



400 000 morts/an.

18^{ème} et 19^{ème} siècle



la plus redoutée de toutes les maladies,

→ "petite vérole".

Variole et Vaccination

Vaccin / Vaccination néologisme créé par Pasteur
en hommage à **Jenner**/Vaccine

14 mai 1796 : Edward Jenner a injecté à James Phipps du pus d'une vésicule de cowpox (vaccine) provenant de lésions de la main d'une fermière Sarah Nelmes.

=> Petite lésion à la piqûre

1 juillet 1796 : **Epreuve** en inoculant à l'enfant le smallpox issu d'un patient mort de variole

=> Enfant est protégé

=> Travaux publiés en 1798

Première Vaccination avec un Vaccin vivant (capable de se répliquer)

Variole et Vaccination

Vaccination domaine de l'empirisme le plus total

⇒ En 1796 : Jenner a repris dans un cadre scientifique (avec épreuve...), un « essai » d'un paysan Benjamin Jesty (à Yetminster, en 1174).

⇒ Jesty qui avait eu la variole pendant son enfance s'était aperçu que ses nurses qui avaient eu « la maladie du lait » (Cowpox-vaccinia virus) avaient été épargnée par la variole.


⇒ Alors que la variole faisait des ravages dans le comté, il a prélevé du pus sur sa vache => scarification sur le bras de sa femme et de ses 2 fils.

⇒ Ils n'ont pas été malades...

⇒ Il a « vacciné » de nombreuses personnes par la suite

Variolisation

Vaccination domaine de l'empirisme le plus total

Avant Vaccination  Variolisation

⇒ Smallpox endémique en Chine depuis 1000 ans av.JC

⇒ Survivants Variole ⇒ insensibles

- Inhalation de croûtes broyées en Chine
- Légère scarification, contenu vésiculaire en Turquie (harems)

⇒ Efficace mais pas sans risques

⇒ (pas protection totale et pathologie post variolisation)

⇒ Réduction de la mortalité : de 15-20% à 2.5 %

⇒ Jenner avait échapper de peu à la mort après variolisation en 1756

Variolation en Occident

Europe : Rôle essentiel des « Célébrités »

⇒ Dr. Timoni médecin ambassade britannique Constantinople

- Variolation du fils de Lady Montagu (1718)

⇒ Introduite à Versailles par le Docteur Tronchin .

⇒ Variolation de la fille du Prince de Galles (Dr Maitland ,1721)

Aux Etats unis

⇒ Variolation de 6 condamnés, avec infection consécutive : succès

⇒ George Washington : variolation des troupes Armée Continentale

Variole et Vaccination

La vaccination et la politique ==> vers l'éradication

Pasteur (influent à la cour de Napoléon III) promeut la vaccination

⇒ Vaccination des troupes napoléoniennes

⇒ la pratique de la vaccination s'est
très vite répandue en Europe

⇒ recul des épidémies

En Afrique et Asie : Rôle de l'Armée

⇒ AMI et colonies : l'Assistance médicale indigène gratuite (AMI)

Variole et Vaccination

La vaccination et la politique américaine ==> l'avancée vers l'éradication

1800 : Le médecin Benjamin Waterhouse, vaccine sa propre famille.

1801 : Il vaccine la famille du président Thomas Jefferson.

Vers 1810 : James Madison, 4e Pres. USA: loi encourageant la vaccination

Loi abrogée en 1822 => nouvelles épidémies

Variole et Vaccination

Un siècle plus tard

==> l'avancée vers l'éradication

1950 : Pan-American Sanitary Org. : éradication en Amérique

1953 : Eradication globale proposée par Dr. Chisholm, DG OMS
=> Abandon, trop complexe (déjà un projet coûteux / malaria)

1958 : Victor Zhadnov propose un programme sur 10 ans (en 1958, 2M morts/an).
=> Vote, budget \$100,000, oppositions

1966 : budget \$2,4 M (10 à 15 Millions de Morts)

Dr. Donald Henderson : Chief Medical Officer for the Smallpox
Eradication Program

Centres internationaux de tests de vaccins, Equipes de
surveillance des cas de variole

1977 : dernier cas en Somalie

Variole et Arrêt Vaccination



Arrêt de la vaccination

Car vaccin pas sans danger

→ Complications post-vaccinales

- **dermatologiques** (nécroses cutanée, eczéma, urticaire)
- **neurologiques** (encéphalite)
- **autres** (myocardite, péricardite, thrombocytopenie...)

Variole et Vaccination

ERADICATION DE LA VARIOLE

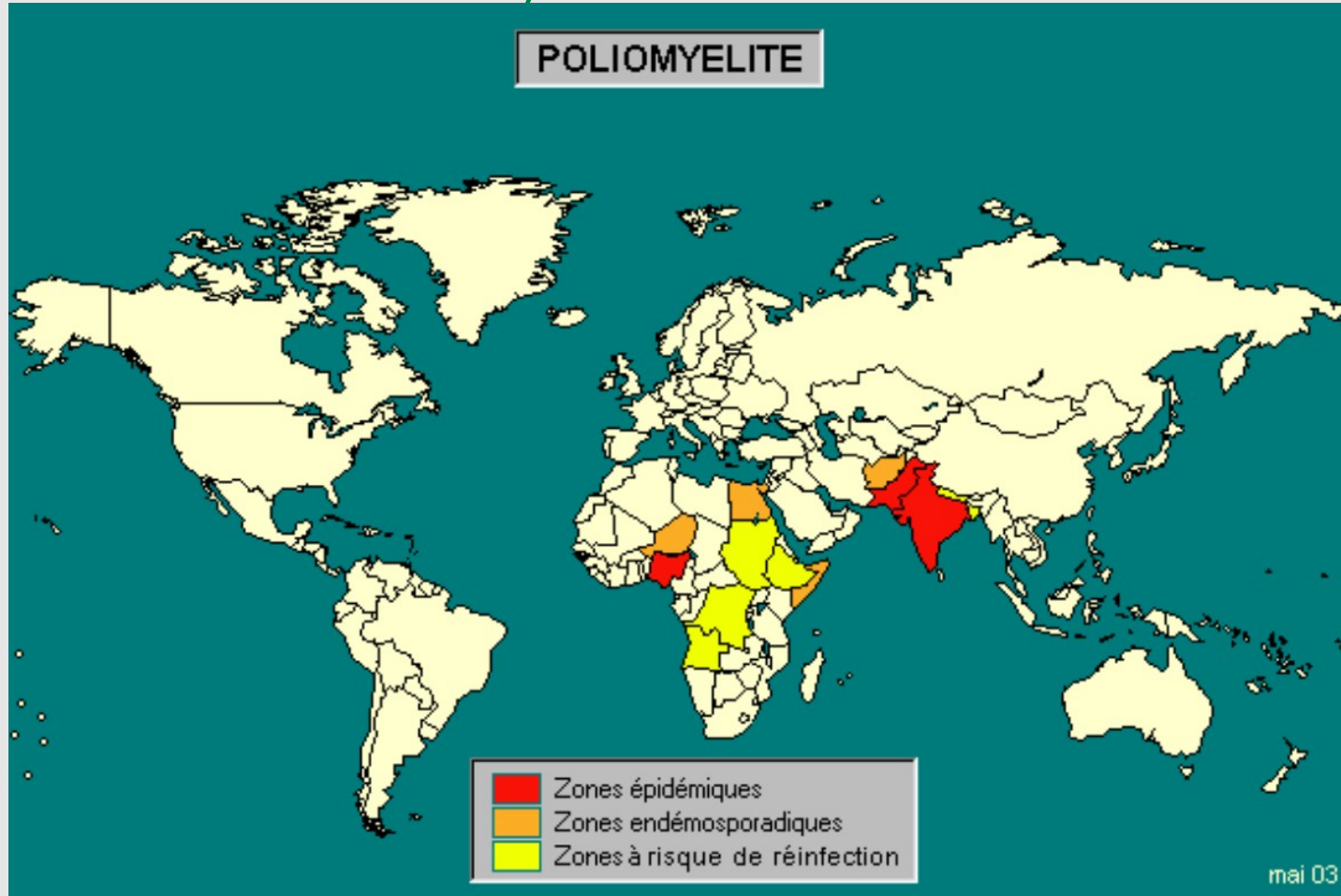


Moyens : \$300M (11 ans),
professionnels dévoués,
aide militaire

Clés du succès => Virus
seul hôte => homme
pas de réservoir
pas d'infection persistante chez l'homme

Il reste des souches dans le monde :
=>USA et Russie ont refusé de détruire
leur souche pendant la guerre froide

Poliomyélite/Éradication



Programme d'éradication mondiale en cours depuis 1988

- ⇒ Difficile pays restant très pauvre peu de couverture sociale et/ou en guerre
- ⇒ Finir l'éradication sera très coûteux pour les derniers cas
- ⇒ révertant dans les vaccins atténués

Poliomyélite/Histoire

< 1905 Cas sporadiques

1905< Endémique => épidémies estivales grandes villes américaines

1952 : 58000 cas, 21000 paralysés , 3000 décès

L'infection : inapparente dans 98% des cas

une fraction : paralysie membres et respiratoire (iron lung)

Poliomyélite/Histoire d'une mobilisation

Roosevelt atteint de poliomyélite

=> Croisade Antipoliomyélite « **March of Dimes** »

=>« Pièces jaunes » en 2000

⇒Collecte d'argent

⇒Organisation de la recherche

⇒Création de **National Foundation for Infantile Paralysis** en 1937

Rappel la création de l'Institut Pasteur : « Etablissement vaccinal contre la rage »
inauguré par Sadi Carnot en 1886.

=> souscription publique lancée après Vaccination rage

=> deux millions de francs

Poliomyélite/Histoire d'une mobilisation

- 1908 : Landsteiner & Popper : transmission au singe, poliovirus
- 1950 : Enders, Weller, Robbins : culture sur cellules (vaccinia virus, measles, polio)
=> **grande avancée**

1955

Jonas Salk

virus inactivé

Formol « tué »

Cultivé sur Vero

440,000 vaccinés

-210,000 placebo

-1,180,000 contrôles

US Public Health Service (1955)

Injection

1957

Albert Sabin

virus atténué « vivant »

Cultivé sur Vero

Testé en URSS,

Est Eur, Mexique

(4.5 M doses)

US Public Health Service (1960)

Oral

Problèmes de la vaccination

- De 1955 à 1963 : Vaccination avec lots contaminés par Polyomavirus simien SV40 (virus potentiellement oncogène) présent dans les cellules Véro.

=> transmission de SV40 à la population vaccinée

=> Oncogénicité pour l'homme ???

- en France, le vaccin poliomyélitique oral n'est plus disponible

=> « plus risqué » : **Révertants**

10 cas de poliomyélite associée à la vaccination/an aux EU

1cas/4 Millions de vaccinés → wt 1cas/100

=> **Vaccination souche « tuée »**

Oral Sabin (nouvelle formule)

=> **Utilisé pour les vaccinations de masse**

=> **Eradication**

Vaccins cela a marché

Malgré ce que disait Beauchamp cela a marché l'empirisme a fonctionné

Bechamp avait exprimé sa préoccupation sur l'avenir des inoculations préventives de **Pasteur** et écrit : "Ce savant ne sait rien autre chose sur les bactériidies atténuées, sinon qu'elles soit inoculables et procurent l'immunité! Mais des suites éloignées, quoi? Les parasitistes me paraissent agir comme des empiristes, et quand je dis qu'ils ne savent pas ce qu'ils font, j'ai le droit de le dire; car **ils négligent la vitalité propre**, indépendante des microzymas de l'organisme. Ils ne savent même pas ce que deviennent leur prétendus microbes pendant le processus qui procure l'immunité ou après la guérison des maladies virulentes infectieuses, contagieuses ou non contagieuses : **Pasteur c'est la théorie des microzymas à l'envers**"

A l'origine de la médecine de masse

Protéger pour ne pas avoir à soigner

Rentabilité car campagnes obligatoires pour tous les individus

Vaccins => Eradication

Eradication :

Smallpox

Poliovirus => en cours

Rougeole => en cours

Seulement ces trois virus

seul hôte => homme

pas de réservoir

pas d'infection persistante chez l'homme

Vaccins => Neutralisation par
Anticorps

Adsorption/Neutralisation



Neutralisation

=> Blocage de l'adsorption du virus par des Anticorps spécifiques dirigés contre les protéines externes du virion



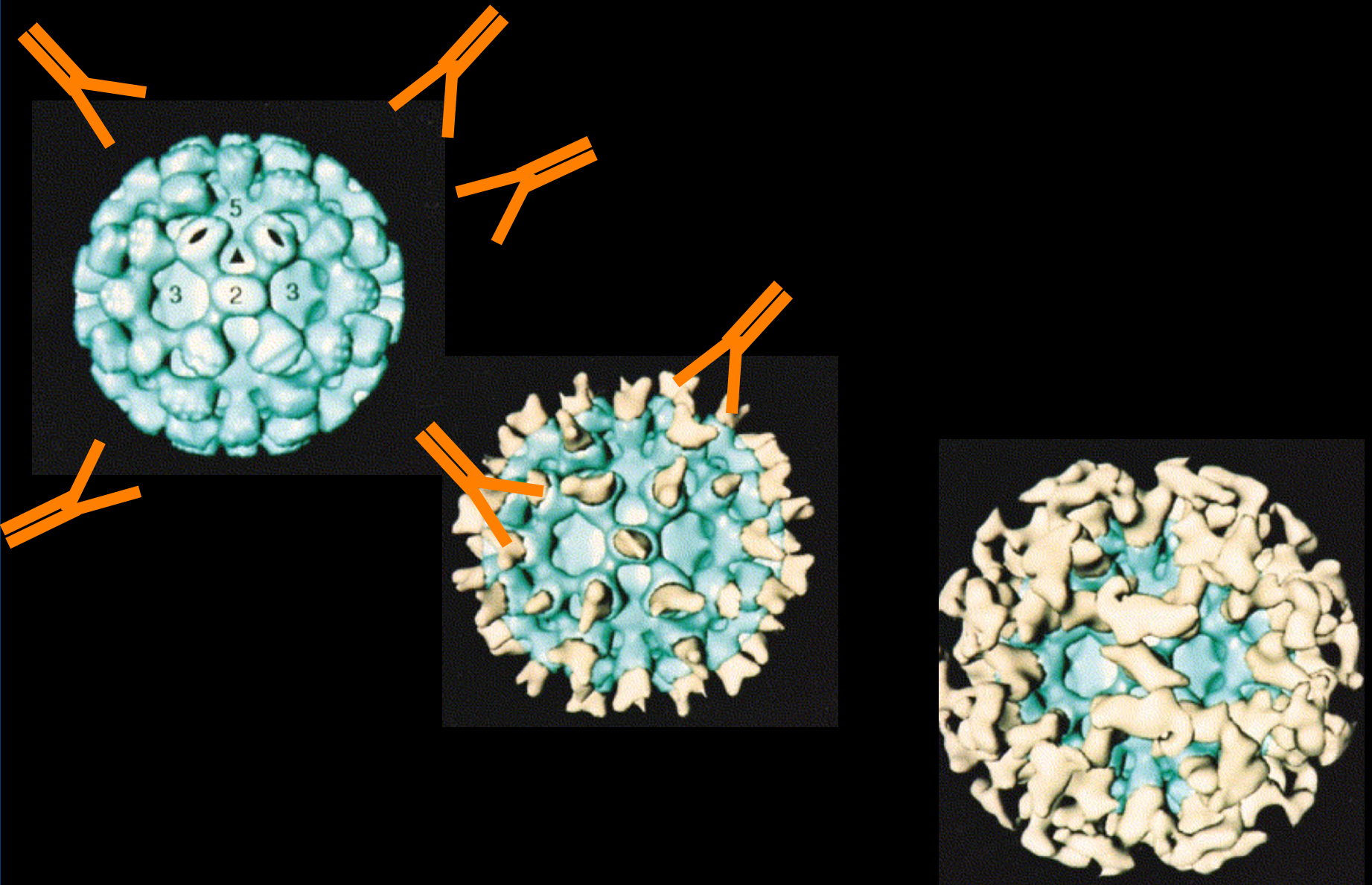
Vaccins vivants

=> le plus souvent contre ces protéines externes

Vaccins tués

=> toujours

Adsorption/Neutralisation



Vaccins

Vaccins vivants

- ==> Virus Atténués par plusieurs passages sur cellules « hétérologues » en culture
- ==> Sélection de mutants non pathogènes au hasard.

Adaptation aux cellules hétérologues == > pousse moins bien chez l'hôte vacciné, perte pouvoir pathogène

Vaccins tués

- ==> Virus sauvage Inactivé par traitement Chimique, (Formaldéhyde, Beta propiolactone, ou chaleur)

Vaccins

Vaccin vivant

Réplicatif

Immunité sérique et locale

Congelé

Révertants

Passage aux non vaccinés possible

Inutilisable immunodéprimés

Oral possible

Immunité + longue + rapide

Antigènes intacts

Peu cher

Vaccin tué

Non réplicatif

Immunité sérique

Lyophilisé (Régions Tropicales)

Pas Révertants

innocuité non vaccinés

Utilisable

Injection

Rappels nécessaires

Antigènes peuvent être modifiés

+ Cher

Vaccins « Nouvelle Génération »

Sous-Unitaires

Par mutation ou réassortants

Vaccins ADN

Vaccins sous-unitaires

HBV

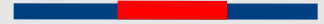
1975 → Maupas, Goudeau, Drucker, Coursaget...

Dans le sang des malades 3 types de particules
42nm, 22nm et bâtonnets

**Purification de ces particules 22nm inactivation
→ vaccination**

Vaccins sous-unitaires recombinants

HBV Gène **HBs**



→ Cloné dans un vecteur d'expression

→ Vecteur => dans la levure

→ Levure avec gène => fermenteur

→ Purification des particules de 20 nm

→ Vaccin sans génome de HBV

Vaccins sous-unitaires recombinants

HPV 6, 11, 16 et 18



Principe identique

1 ou 2 protéines

=> capside immunogène

=> Pseudo-particules

Pseudo-particules produites aussi en levures



Pool des 4 types de pseudo-particules

== > vaccin

Vaccins Sous-Unitaires

2 seuls cas d'AMM pour l'humain

Exceptionnel : Conditions très favorables

Peu de protéine (de gène)

⇒ protéines s'assemblent en structures fortement immunogènes

Fait aussi pour les calicivirus → pas commercialisé

**⇒ une seule protéine de capsid qui s'auto assemble
(Norwalk, RHDV)**

Classiquement purification de protéine libre

⇒ marche pas car protéines seules peu immunogènes

Vaccins Sous-Unitaires

En laboratoire utilisation de

Virus → Baculovirus, adénovirus, poxvirus etc

Bactéries

Plantes transgéniques : tabac, pommes de terre, tomates, bananes



Extraction

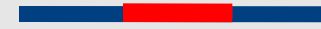


Consommable

Vaccination orale ==> pays en voie de développement

Vaccins vivants « nouvelle génération

Gène d'intérêt



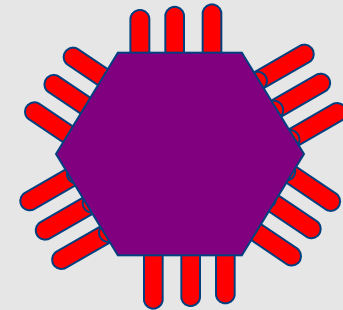
→ Cloné dans un vecteur d'expression



→ Vecteur => dans le micro-organisme

→ Bactérie commensale,

→ virus apathogène



→ Expression à la surface du micro-organisme

→ Vaccination avec le micro-organisme Présentoir

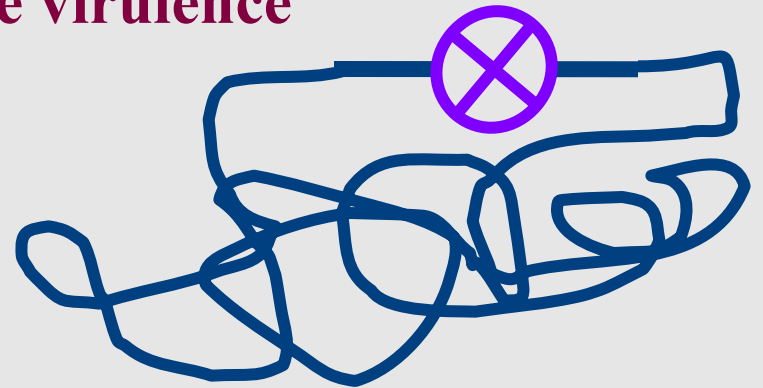
→ présentant l'Antigène

Vaccins vivants « nouvelle génération »

Possible si Biologie du micro organisme bien connue

→ Identification du (ou des) gène de virulence

→ Délétion ciblée du gène virulent



→ Micro-organisme avirulent == > Vaccination

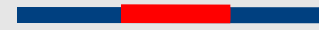
Vaccins vivants « nouvelle génération »

→ Seulement dans les labos rien de commercialiser

Vaccins géniques

Vaccination directe avec l'ADN du gène

Gène d'intérêt



→ Cloné dans un vecteur d'expression



→ Injecté (bombardé)
dans cellules musculaires



→ Expression de l'Antigène à la surface des cellules musculaires

→ Reconnaissance par système immunitaire
== > Protection

→ en cours d'essais cliniques pour HBs