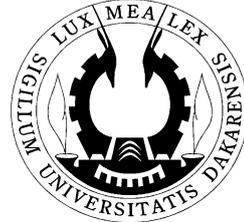


DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE INTERNATIONAL DE VACCINOLOGIE



ANNEE 2013



N° 174

NOUVEAUX VACCINS CONTRE LA GRIPPE

MEMOIRE SOUTENU ET PRESENTE PAR

Le 30 Décembre 2014

Par

DR Assane DIENG

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT: Pr Cheikh Saad Bouh BOYE

MEMBRES : Pr Alioune DIEYE

Pr Ousmane NDIAYE

Pr Bernard Marcel DIOP

Pr Ndèye Coumba Touré KANE

DIRECTEUR DE MEMOIRE : Pr Cheikh Saad Bouh BOYE

SOMMAIRE

Remerciements	page 1
Liste des abréviations	page 2
Introduction	page 3
Analyse situationnelle	
Généralités sur les virus influenza	page 4
Réponses immunitaires induites par le virus influenza	page 7
Echappement a la réponse immunitaire : changement	page 8
Evolution des virus saisonniers : changements constants de la composition vaccinale	page 12
Bibliographies sur les nouveaux vaccins grippaux	
Vaccin grippal saisonnier	page 13
Vaccins pandémie	page 16
Conclusion	page 18
Références bibliographiques	page 19

Je remercie le Professeur Cheikh Saad Bouh BOYE

pour le soutien qu'il m'a apporté pour la réalisation de ce travail

ainsi que tous les professeurs qui ont accepté de juger ce mémoire

ABBREVIATIONS UTILISEES

HA Hemmagglutinine

NA Neuraminidase

IIN Influenza Inactivate Vaccins

LAIV Live Attenued Influenza Virus

ADN Acide Désoxyribonucléique

I/ INTRODUCTION

La grippe est une maladie infectieuse et contagieuse due aux Myxovirus influenzae A, B et C appartenant à la famille des Orthomyxoviridae, évoluant sous forme de grandes pandémies entrecoupées de petites épidémies saisonnières localisées et dont la gravité varie en fonction de l'épidémiologie.

Elle dure environ une semaine et se manifeste par la survenue brutale d'une forte fièvre, des myalgies, des céphalées, un mauvais état général, une toux sèche, une gorge irritée et une rhinite.

Chaque année le virus de la grippe est responsable de trois à quatre millions d'infections sévères dans le monde avec 250 000 à 500 000 de décès.

Aux Etats Unis, on estime 25 à 50 millions de cas avec 225 millions de cas d'hospitalisations. Dans les pays en voie de développement la grippe entraîne un lourd fardeau mais son ampleur et sa place ne sont pas bien connues.

Ces chiffres couplés à la menace pandémique qui règne dans le monde expliquent l'augmentation dans le marché de vaccins grippaux qui constituent le principal moyen de prévention et de contrôle de l'infection.

Il existe cependant des problèmes pour la fabrication de vaccins notamment au niveau de la composition qui doit être définie un an à l'avance et au niveau du choix des souches qui relève toujours du pari. Les souches virales sont très variables du fait des glissements antigéniques ou a des combinaisons génétiques avec des souches animales.

Ainsi le vaccin grippal trivalent inactivé qui, avec une bonne efficacité de 60 à 100%, a été pendant longtemps utilisé dans la prévention de la morbidité et de la mortalité causées par la grippe chez les adultes et les adolescents.

Cependant ce vaccin trivalent inactivé est moins efficace chez les enfants et les personnes âgées qui constituent la population la plus vulnérable avec des risques de complication.

Ces différents facteurs associés à leur mode d'administration par voie injectable entraînent une utilisation limitée de ce vaccin.

C'est dans ce cadre que de nouveaux vaccins contre la grippe ont été fabriqués pour assurer une large couverture vaccinale.

L'objectif de ce travail consiste à faire une étude bibliographique sur les nouveaux vaccins contre la grippe.

II/ ANALYSE SITUATIONNELLE

1-GENERALITES SUR LES VIRUS INFLUENZA

A-STRUCTURE

- Virus à ARN, enveloppé et à symétrie hélicoïdale.
- Nucléocapside: contient l'ARN (PM=410⁶) monocaténaire, de polarité négative et composé de 8 fragment.
- L'enveloppe: de l'intérieur vers l'extérieur on retrouve:
 - Protéine de maturation
 - Couche lipidique hérissé deux types de spicules
 - Spicule d'hémagglutinine (HA) sous formes de bâtonnets.
 - Spicule de neuraminidase (NA) sous formes de champignons.

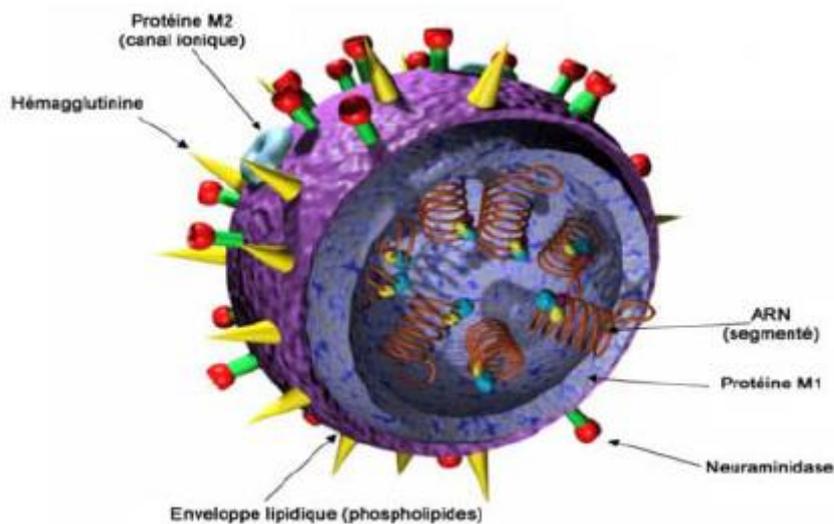


Figure1 : structure du virus de la grippe

Il existe une diversité de virus influenza

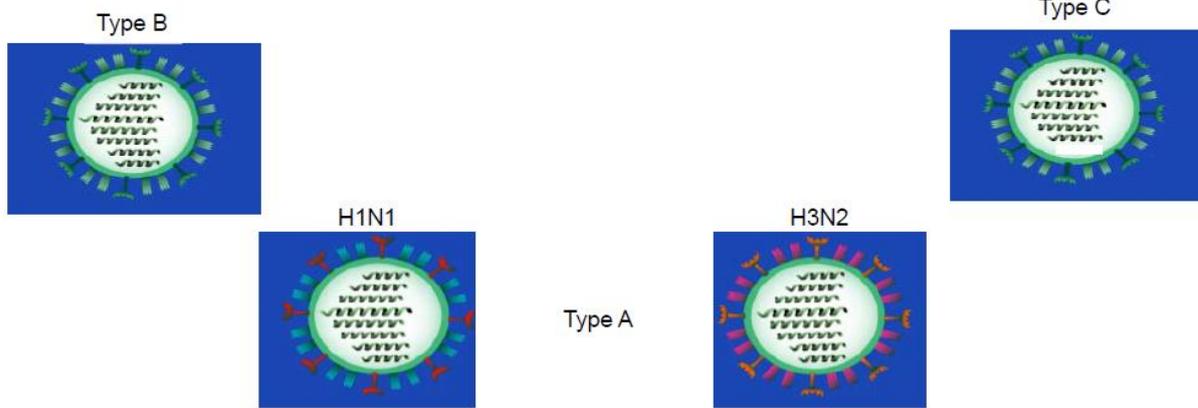


Figure 2 : diversité de virus influenza

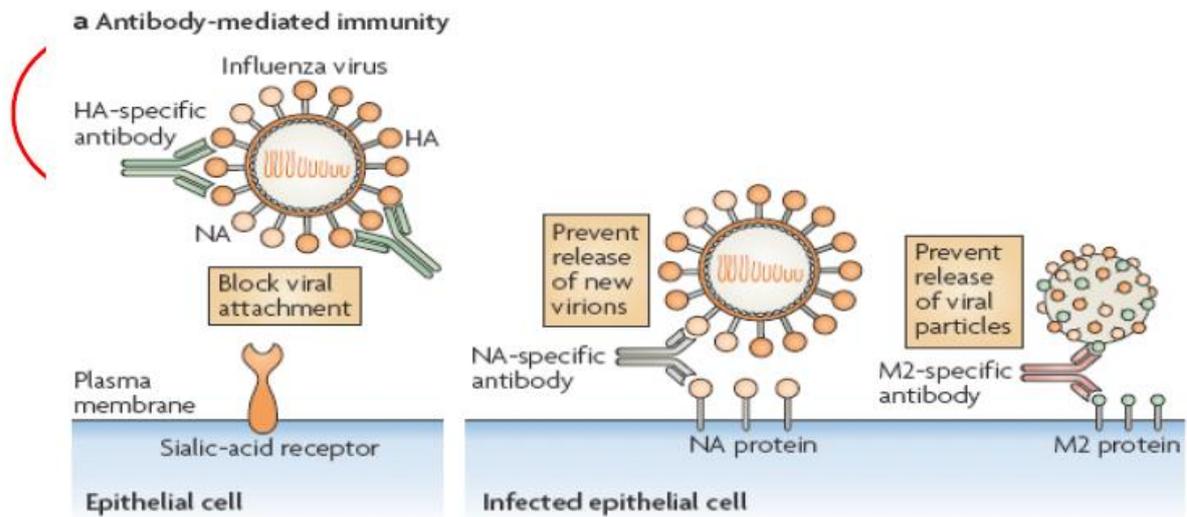
B- REPONSES IMMUNITAIRES INDUITES PAR LE VIRUS INFLUENZA

Le virus de la grippe induit deux types de réponse immunitaires

1- REPONSE HUMORALE

-anticorps neutralisants anti HA qui sont les seuls anticorps susceptibles de prévenir la survie de l'infection

-anticorps anti NA et anti protéine M2 non neutralisants



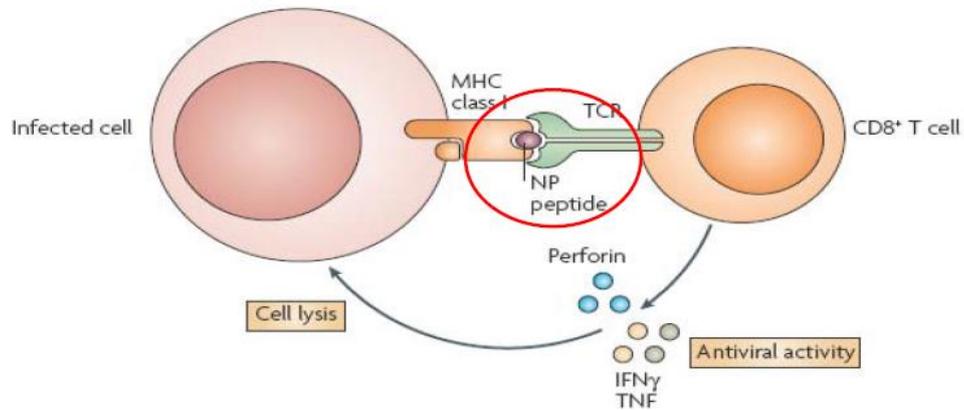
Subbarao K and Joseph T.N. Nat Rev Immunol. 2007 Apr; 7(4):267-78

Figure 3: reponse humorale

2- REPONSE CELLULAIRE

Elle est dirigée contre la nucléoprotéine et les polymérase virales

Les autres réponses permettent de limiter la diffusion de l'infection



Reconnaissance par les **CD8 spécifiques des protéines virales** (nucléoprotéine ou RNA polymérase) des peptides viraux présentés par les molécules du CMH de classe 1)

Subbarao K and Joseph T. N. Nat Rev Immunol. 2007 Apr;7(4):267-78

Figure 4 : réponse cellulaire

C- ECHAPPEMENT A LA REPOSE IMMUNITAIRE : CHANGEMENT ANTIGENIQUE

1- GLISSEMENT ANTIGENIQUE

Il se caractérise par une épidémie saisonnière lorsque les modifications sont mineures et par une pandémie lorsque ces dernières sont majeures

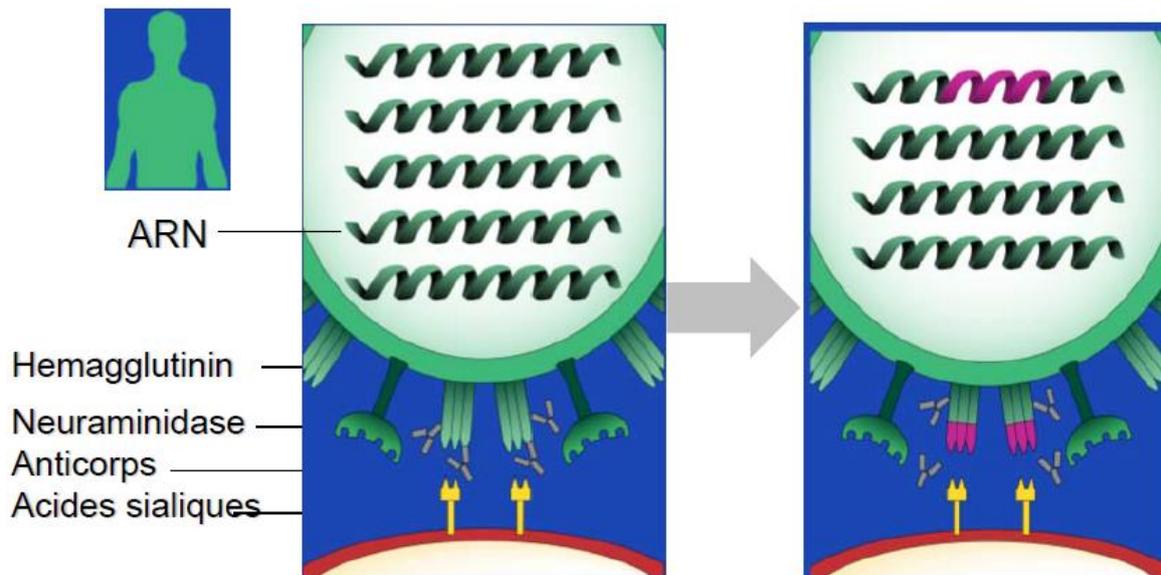


Figure 5 : glissement antigénique

2- CASSURE ANTIGENIQUE

La cassure, peut aboutir à des conséquences très graves, pouvant provoquer des pandémies.

Elle n'est possible que pour les virus grippaux de type A. Ce mécanisme correspond au

changement complet d'une molécule de surface (l'hémagglutinine ou la neuraminidase),

entraînant un changement de sous-type du virus. Ce phénomène, également appelé rupture antigénique, peut s'effectuer de plusieurs manières :

- Lorsque pour un virus infectant une autre espèce que l'Homme, des mutations multiples affectent l'ensemble des gènes codant pour un ou deux des antigènes de surface Ha et Na, cela change la structure de ces antigènes. Cela peut permettre l'adaptation du virus à l'homme.

Celui-ci n'a alors jamais été confronté à des antigènes semblables et la mémoire immunitaire n'est plus efficace contre le virus. Ses antigènes sont trop différents de celui des autres sous-

types de grippe. Ce mécanisme est toutefois très rare mais il constitue la piste privilégiée par les scientifiques pour l'apparition de la grippe espagnole.

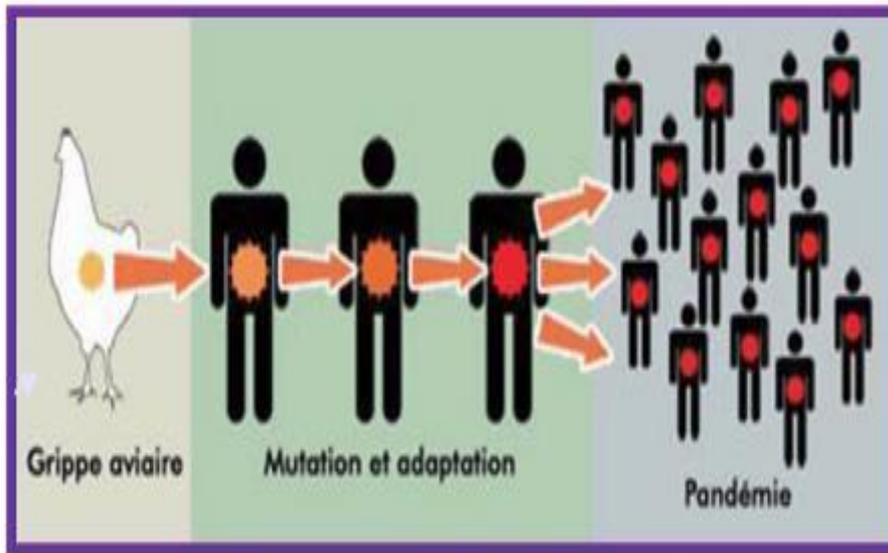


Figure 6 : cassure antigénique

- L'autre mécanisme possible est le réassortiment génétique entre une souche humaine et une souche animale de virus de type A. Le procédé est le suivant :

Il y a tout d'abord co-infection d'un porc par un virus humain et un virus aviaire.

Ensuite, le cycle de multiplication du virus se déroule normalement et les éléments des deux virus s'assemblent pour former de nouvelles particules virales. Comme les segments d'ARN viraux sont physiquement indépendants les uns des autres, ils peuvent se réassocier différemment. C'est la recombinaison génétique. Une particule virale composée de gènes d'origine humaine et d'autres d'origine animale est donc formée.

Cette particule infecte une autre cellule et les gènes codent pour leurs protéines respectives. Ainsi, des protéines humaines et des protéines animales sont créées. L'ensemble se regroupe pour sortir de la cellule sous la forme de nouvelles particules virales par les mêmes mécanismes de bourgeonnement vus précédemment

Ce nouveau virus, 'humain' interne et 'aviaire' externe est appelé virus "hybride" ou virus "réassortant".

Ensuite, si ce n'est pas déjà le cas, le virus par de petites modifications successives, s'adapte à l'Homme. Il pourra alors infecter des cellules humaines. Les antigènes de surfaces sont

modifiés, et ainsi les cellules-mémoires ne peuvent reconnaître ce virus, ce qui entraîne une forte vulnérabilité de la population face à celui-ci.

Cependant, la cassure antigénique ne se produit pas à chaque infection double d'une cellule.

En effet, il y a plusieurs critères à la cassure antigénique :

- Les antigènes internes doivent être ceux que l'on trouve habituellement chez les virus infectant l'homme.

- Un des antigènes du nouveau virus doit être complètement nouveau, c'est-à-dire que le virus doit présenter une nouvelle Hémagglutinine ou Neuraminidase inconnue de l'Homme.

- En plus de cela, il est nécessaire que toutes les modifications qui rendent le virus adapté à l'Homme se produisent, et qu'il acquiert ou conserve ses facteurs de virulence.

Les autres cas sont des impasses pour le virus.

Lorsque la souche d'origine animale du virus est très virulente, la recombinaison peut donner lieu à de grandes épidémies.

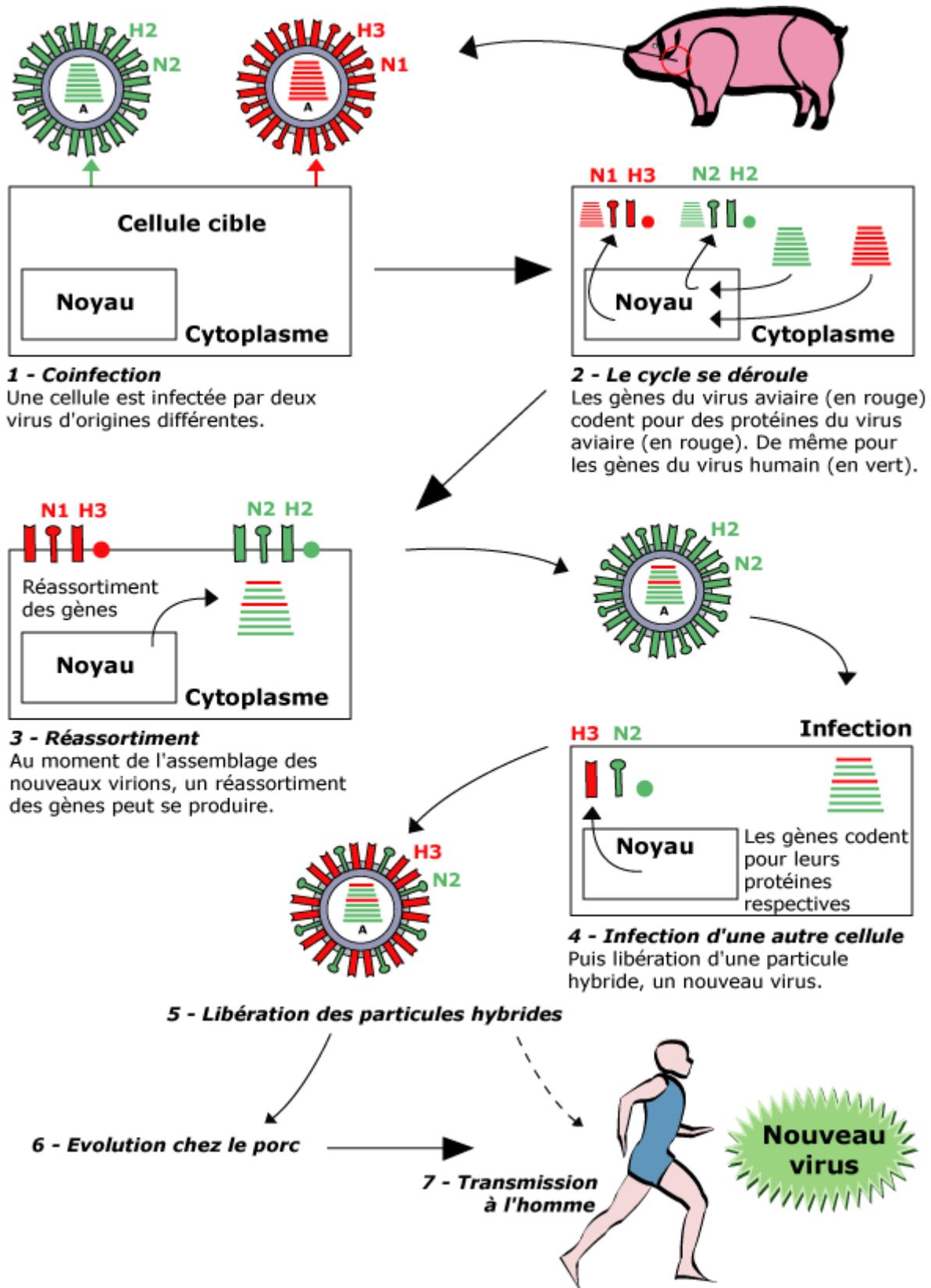


Figure 7 :reassortiment génétique

D EVOLUTION DES VIRUS SAISONNIERS : CHANGEMENTS CONSTANTS DE LA COMPOSITION VACCINALE

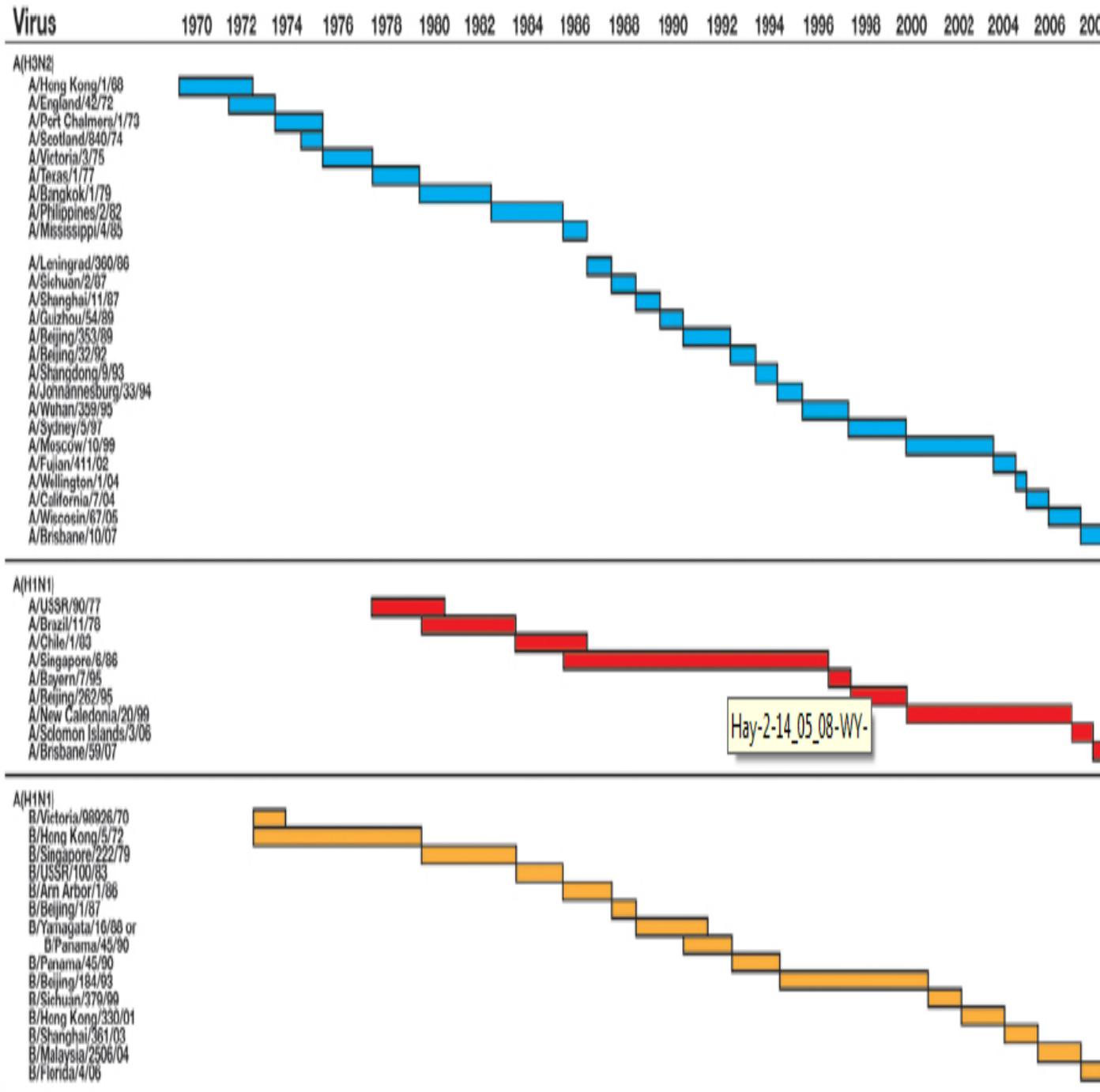


Figure 8 : évolution des virus saisonniers

2- BIBLIOGRAPHIES SUR LES NOUVEAUX VACCINS GRIPPAUX

A- VACCIN GRIPPAL SAISONNIER

1-VACCIN INACTIVE(IIV)

La souche vaccinale est produite sur œufs embryonnés de poule (production en quantité limitée) puis le virus est inactivé et fragmenté

C'est un vaccin trivalent avec trois souches (2sous type A et un sous type B) sans adjuvants sauf Gripguard® dispensé par Novartis et utilisé chez les personnes âgées de plus de 65ans

Sa composition est revue tous les ans grâce à une surveillance épidémiologique

Les effets secondaires sont une douleur au point d'injection, des cephalées, myalgies, fièvre allergie à l'œuf ou de rare syndrome de Guillain Barré

Il existe des contre indications qui sont l'allergie à l'œuf et les réactions allergiques sévère à une vaccination antérieure

Procédés de production

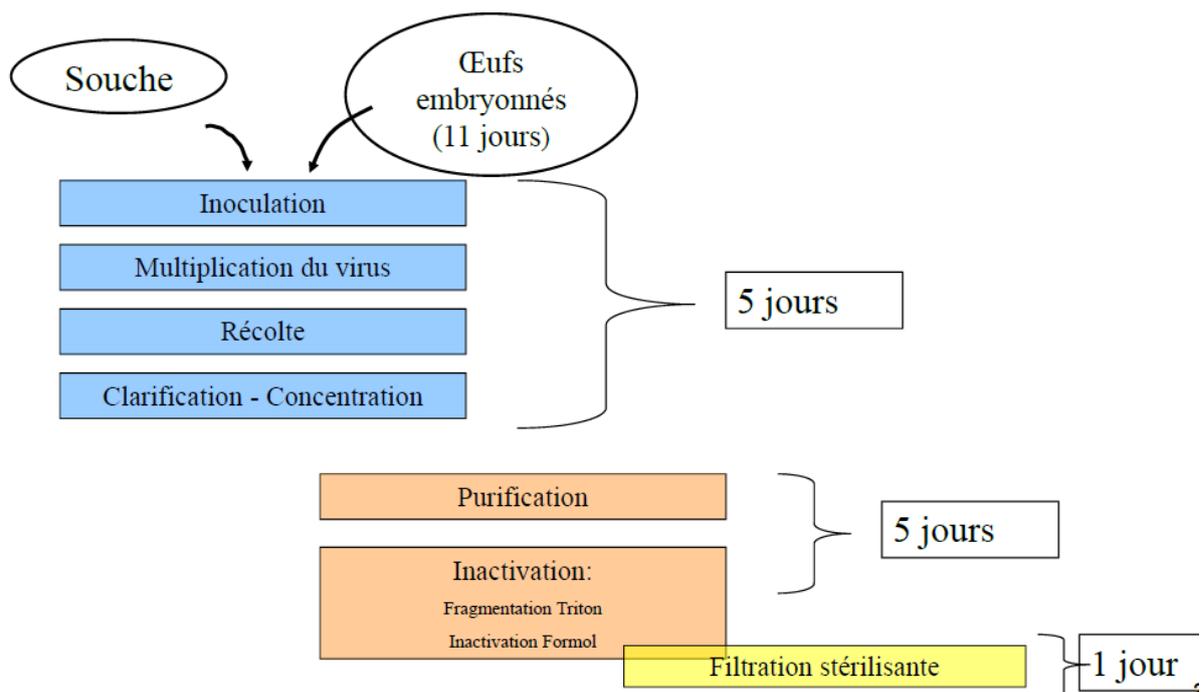


Figure 9 : procédés de production du vaccin

➤ **LES AUTRES MODES DE PRODUCTION DES VACCINS IIV SUR CELLULES**

Ces modes de production sont des perspectives d'études et il existe 3 supports de cellules : Véro, MDCK, PERC6

✓ **Avantages potentiels de la cellule sur l'œuf :**

- En cas de pandémie d'une souche d'origine aviaire, les élevages de volailles risquent d'être décimés par le virus rendant la production de vaccins impossible
- une plus grande réactivité indépendante des élevages
- Soustraire le risque d'allergie aux œufs
- Vaccins très purifiés : pas de risque d'agents adventices
- Gain de temps pour le lancement de la campagne en particulier si production avec une souche sauvage de virus grippe

✓ **Inconvénients du vaccin grippe sur cellule**

Rendement relativement faible

Investissement très importants

Coût à la dose important

Problèmes d'ADN résiduel notamment pour les cellules **MDCK** tumorigènes

2- VACCINS VIVANTS ATTENUÉS LAIV (Flumist®, Fluenz®)

C'est un vaccin qui est fabriqué avec une nouvelle technologie permettant une utilisation par voie intra nasale

C'est un vaccin trivalent contenant trois souches virales : une souche B et deux souches A (sous type H1N1 et H3N2) 5 6 après leur adaptation au froid, leur sensibilisation à la température, et leur atténuation par passage sur œufs embryonnés

La fabrication de ce vaccin trivalent se fait par réassortiment entre le virus donneur et la souche sauvage de l'année donnant le reassortant 6 :2 possédant HA et NA du virus de l'année et adapté à la culture

Fabrication du réassortant pour le vaccin grippe annuel

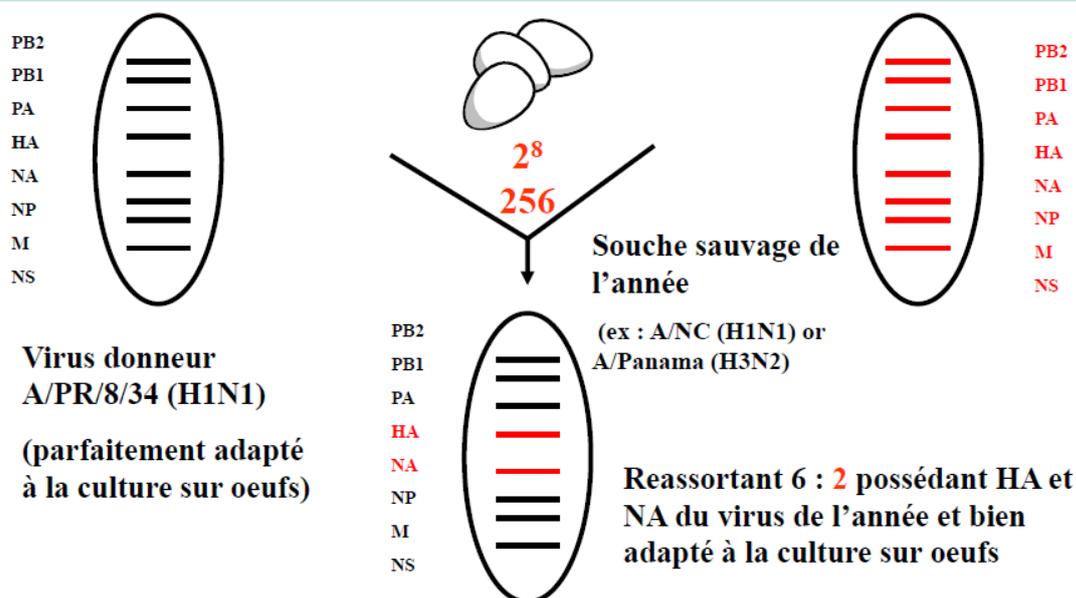


Figure 10 : fabrication du réassortant pour le vaccin grippe annuel

Le vaccin est bien approuvé dans plusieurs pays notamment aux Etats Unis en Europe et au canada.

Au début de son approbation le vaccin était conservé par congélation mais certains fournisseurs avaient des difficultés de conservation et une nouvelle formulation pouvant être conservée au réfrigérateur stable a été développée pour améliorer ces problèmes.

C'est un vaccin bien toléré et efficace chez les personnes âgées de 2 à 29 ans contre les maladies grippales dues aux virus contenus dans la préparation vaccinale.

Il entraîne une protection efficace directe chez les enfants et les adultes en bonne santé et une protection indirecte efficace de la communauté.

Il diminue également l'incidence des maladies respiratoires chez les jeunes enfants.

Le mode d'administration est une dose de 0,5ml pour les vaccins conservés par congélation et une dose de 0,2ml pour les vaccins conservés au réfrigérateur.

B-VACCINS PANDEMIQUE

1-PARTICULARITE D'UN VACCIN PANDEMIQUE

- Libérer le vaccin en temps réel
 - rapidité de production
 - rapidité des études d'immunogénicité
 - réglementairement, il y a un nouveau vaccin à soumettre
- Assurer une protection des plus fragiles
 - identification des groupes à risque
 - étude de l'efficacité
- Assurer une pharmaco-surveillance rigoureuse
 - identification des éventuels effets secondaires
 - étude sur certains groupes de patients
- Surveiller l'évolution des souches
 - bascule sur le schéma grippe saisonnière

2- CALENDRIERS DE PRODUCTION

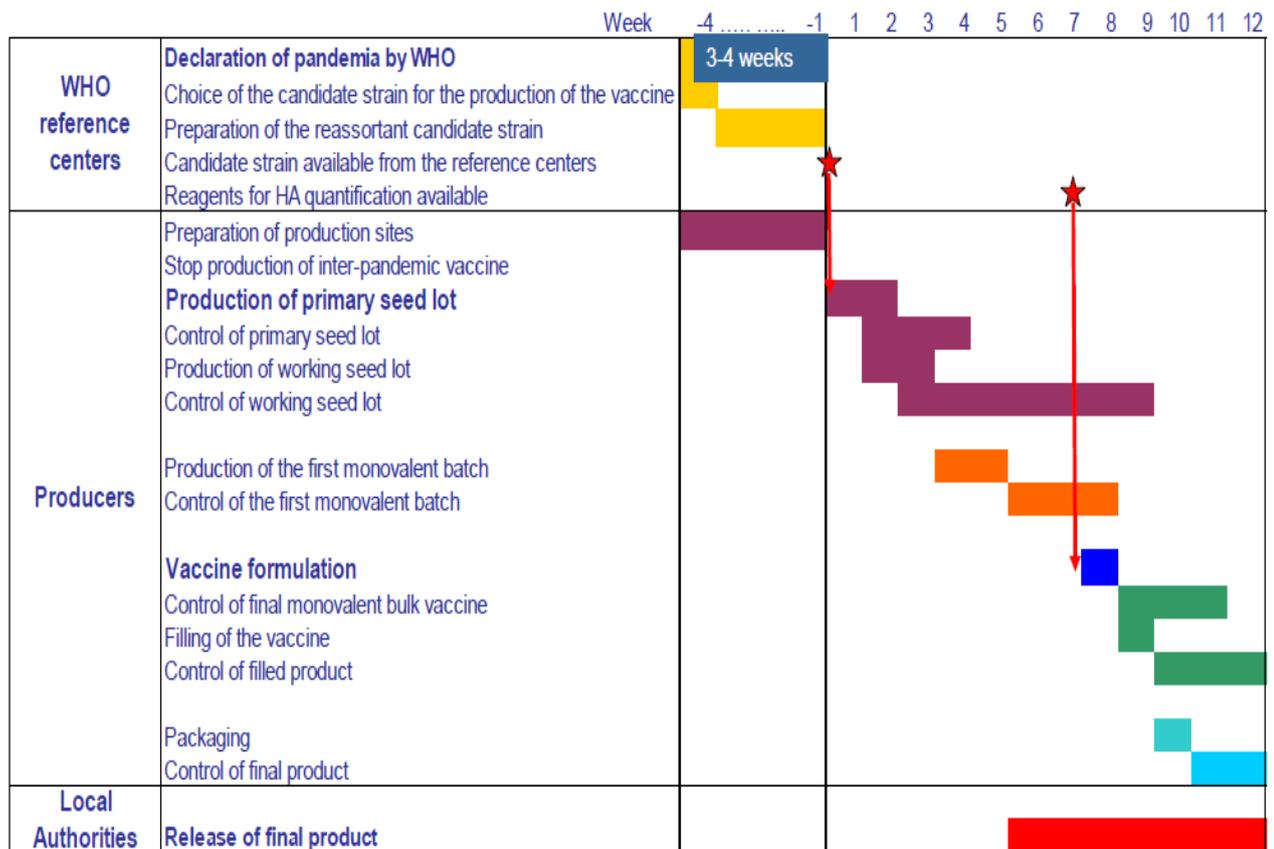


Figure 11 : calendrier de production

3-EVALUATION DU CANDIDAT VACCIN AH1N1 : ESSAIS CLINIQUES

Le vaccin contre H1N1 est un vaccin monovalent mais il existe une alternative pour un vaccin quadrivalent avec une seule dose

Le vaccin monovalent peut se présenter sous différentes formulations avec des concentrations antigéniques de 3,8µg à 30µg avec ou sans adjuvant et peut être administré dans toutes les populations à partir de 6 mois avec des schémas vaccinaux de 1dose ou de 2 doses à 21 jours d'intervalle

Les premières données cliniques ont montré une bonne immunogénicité de tous les vaccins et une seule dose suffisait.

Deux études menées en Allemagne et en Ecosse ont montré une bonne efficacité de 97%chez les personnes âgées de 15à 65ans et de 83% chez les plus de 65 ans

Le vaccin réduit la mortalité, le risque de survenue d'une infection, le risque de pneumonie et d'hospitalisation

Les autres rapports indiquent que le vaccin est très bien toléré

4- VACCINS DIRIGES CONTRE LE VIRUS A(H1N1) V

Ces vaccins existent sous différentes formes

- Trois vaccins avec adjuvant produit sur œuf inactivés et fragmenté sont notés :

Pandemrix®(GDK)+ASO3

Focétria®(Novartis)+MF59

Humenza®(Sanofi Pasteur)+ASF03

- Un vaccin sans adjuvant, virion entier inactivé, cultivé, sur cellule Véro
Celvapan®(Baxter)
- Un vaccin sans adjuvant, virion entier fragmenté, produit sur œuf
Panenza®(Sanofi Pasteur)

CONCLUSION

Les épidémies de grippe se caractérisent par leur soudaineté et la difficulté de prévoir leur ampleur.

Les problèmes rencontrés pour fabriquer les vaccins tiennent à la définition de la composition des vaccins qui est arrêté un an à l'avance et au choix des souches qui relève toujours du pari. Les vaccins actuels sont des vaccins inactivés, mais dans d'autres pays, des vaccins vivants atténués sont utilisés avec des performances intéressantes.

Cependant pour une bonne maîtrise de l'infection grippale certaines recommandations sont nécessaires

- ✓ Surveiller une éventuelle mutation du virus grippal qui le rendrait plus dangereux
- ✓ Contrôler la grippe chez les animaux pour prévenir la transmission du virus à l'homme par les animaux
- ✓ Contrôler la grippe saisonnière pour éviter sa dissémination qui peut entraîner une pandémie
- ✓ Sensibiliser les personnes sur les mesures à prendre en cas de grippe saisonnière ou pandémique
- ✓ Disposer d'une base de données des maladies grippales pour mieux mesurer le fardeau de la maladie et son impact social
- ✓ Vacciner au moins le personnel soignant dans les pays à faibles revenus
- ✓ Disposer des programmes de surveillance hospitalière

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Lambert LC, Fauci AS. Influenza vaccines for the future. *N Engl J Med* 2010;363:2036-44
- 2- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K; et al. Prevention and control of influenza with vaccines : recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010 Aug 6;59(RR-8):1-62
- 3- Beyer WEP, Palache AM, de Jong JC, et al. Cold adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine : systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response and vaccine efficacy: a meta analysis. *Vaccine* 2002 Jan 31
- 4- Toshi PK, Boyce TG, Poland GA. Flu myths: dispelling the myths associated with live attenuated influenza vaccine. *Mayo Clin Proc* 2008 Jan;83(1):77-84
- 5 - Invs : <http://www.invs.sante.fr>
- 6- Ministère de la santé : <http://www.sante.gouv.fr>
- 7- Grog : <http://www.grog.org>
- 8- GEIG : <http://www.grippe-geig.com>
- 9- Subbarao K and Joseph T.N. *Nat Rev Immunol*. 2007 Apr; 7(4):267-78