

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 1995

THESE N° 361

**LES VACCINS VIVANTS ATTENUES  
DANS LA GRIPPE**

**THESE**

**POUR LE**

**DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 20 Décembre 1995

par

**Sabine LESTRADE**

née le 23 Octobre 1971 à Tulle (Corrèze)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur NICOLAS  
Madame BONFANTI - Pharmacien  
Madame Le Professeur BOSGIRAUD

Président  
Juge  
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur RABY Claude

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur GHESTEM Axel  
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

**PROFESSEURS:**

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE

BERNARD Michel

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
PARASITOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

RABY Claude

PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

# REMERCIEMENTS

A mes parents qui ont su m'encourager et me soutenir  
tout au long de mes études.

Qu'ils reçoivent ici, le témoignage de ma sincère reconnaissance  
et de ma profonde affection.

A Yohann

A ma famille

A mes amis

A toute l'équipe de la pharmacie BONFANTI

A Véronique

Que je remercie pour son remarquable travail, sa patience et sa disponibilité.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean Albert NICOLAS

Monsieur, je vous remercie pour la patience et la gentillesse  
dont vous avez fait preuve à mon égard.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A MON JURY DE THESE

MADAME CATHERINE BONFANTI

J e vous remercie d'avoir accepté aussi spontanément de participer au jury de cette thèse.

Qu'il me soit permis de vous exprimer mon profond respect  
et ma grande reconnaissance pour m'avoir accueillie dans votre officine.

Madame Claudine BOSGIRAUD

Professeur de Bactériologie - Virologie - Parasitologie

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de participer à ce jury

Veillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements  
et de ma respectueuse considération.

# PLAN

# INTRODUCTION

## 1ère PARTIE : LES VIRUS GRIPPAUX

### INTRODUCTION

#### I - 1 NOMENCLATURE

#### I - 2 MORPHOLOGIE

I - 2 - 1 LA NUCLEOCAPSIDE

I - 2 - 2 L'ENVELOPPE

I - 2 - 3 LA PROTEINE MATRICIELLE OU PROTEINE DE  
MEMBRANE INTERNE (M)

I - 2 - 4 LES PROTEINES NON STRUCTURALES = NS<sub>1</sub> et NS<sub>2</sub>

#### I - 3 COMPOSITION ANTIGENIQUE

##### I - 3 - 1 LES DIFFERENTS TYPES D' ANTIGENES

I - 3 - 1 - 1 Les Antigènes internes

I - 3 - 2 - 2 Les Antigènes externes ou Antigènes  
d'enveloppe

##### I - 3 - 2 LES TROIS TYPES DE VIRUS GRIPPAUX HUMAINS

I - 3 - 2 - 1 Type A

I - 3 - 2 - 2 Type B

I - 3 - 2 - 3 Type C

##### I - 3 - 3 LES VARIATIONS ANTIGENIQUES

- I - 3 - 3 - 1      Le glissement ou “ Drift “
- I - 3 - 3 - 2      La cassure ou “ Shift “
- I - 3 - 3 - 3      La résurgence

## **I - 4    CYCLE DE MULTIPLICATION**

# **2ème PARTIE : LA MALADIE GRIPPALE**

## **INTRODUCTION**

### **II - 1    HISTORIQUE**

### **II - 2    EPIDEMIOLOGIE**

#### **II - 2 - 1    MODALITES DE TRANSMISSION**

#### **II - 2 - 2    RESERVOIR DE VIRUS**

#### **II - 2 - 3    POUVOIR PATHOGENE ET VIRULENCE**

##### **II - 2 - 3 - 1    Pouvoir pathogène**

##### **II - 2 - 3 - 2    Virulence**

### **II - 3    CLINIQUE**

#### **II - 3 - 1    FORMES COMMUNES**

##### **II - 3 - 1 - 1    Les trois phases**

##### **II - 3 - 1 - 2    Tableau clinique selon l'âge et le terrain**

## **II - 3 - 2            COMPLICATIONS DE LA GRIPPE**

## **II - 4 DIAGNOSTIC**

### **II - 4 - 1        DIAGNOSTIC DIRECT**

### **II - 4 - 2        DIAGNOSTIC INDIRECT**

## **II - 5 RESEAU DE SURVEILLANCE**

# **3ème PARTIE : LES VACCINS ANTIGRIPPAUX**

## **INTRODUCTION**

## **III - 1 LES GRANDES LOIS DE LA VACCINATION ET SON EVOLUTION**

### **III - 1 - 1        BASES IMMUNOLOGIQUES DES VACCINATIONS**

### **III - 1 - 2        REPONSES IMMUNITAIRES INDUITES PAR LA VACCINATION**

### **III - 1 - 3        FACTEURS INTERVENANT DANS LA REPOSE VACCINALE IMMUNITAIRE**

#### **III - 1 - 3 - 1        Anticorps maternels**

#### **III - 1 - 3 - 2        Nature et doses de l'antigène**

#### **III - 1 - 3 - 3        Etat nutritionnel**

## **III - 2 LES VACCINS UTILISES A CE JOUR EN FRANCE = LES VACCINS INACTIVES OU TUES**

- III - 2 - 1 CULTURE - PREPARATION**
- III - 2 - 2 REPOSE IMMUNITAIRE**
- III - 2 - 3 LISTING DES PRODUITS COMMERCIALISES LES DEUX  
DERNIERES ANNEES**
- III - 2 - 4 INDICATIONS**
- III - 2 - 5 EFFETS SECONDAIRES - CONTRE INDICATIONS**

## **4ème PARTIE : LES VACCINS DU FUTUR - VACCINS VIVANTS ATTENUES PAR VOIE ORALE**

### **INTRODUCTION**

## **IV - 1 COMPOSITION - CONTRIBUTION GENETIQUE A L'ATTENUATION**

- IV - 1 - 1 COMPOSITION**
  - IV - 1 - 1 - 1 Souches donneuses**
  - IV - 1 - 1 - 2 Recombinants**
- IV - 1 - 2 PROCÉDES D' ATTENUATION**

## **IV - 2 IMMUNOGENICITE - DOUBLE REPONSE - HUMORALE ET LOCALE**

## **IV - 3 ETUDES CHEZ LES ENFANTS**

### **IV - 3 - 1 PROTOCOLE - SURVEILLANCE**

IV - 3 - 1 - 1 Le choix

IV - 3 - 1 - 2 La surveillance avant injection

IV - 3 - 1 - 3 Les différentes souches utilisées

IV - 3 - 1 - 4 Les modes d'emploi

IV - 3 - 1 - 5 Les réactions

IV - 3 - 1 - 6 La surveillance après injection

### **IV - 3 - 2 RESULTATS**

## **IV - 4 AUTRES ETUDES**

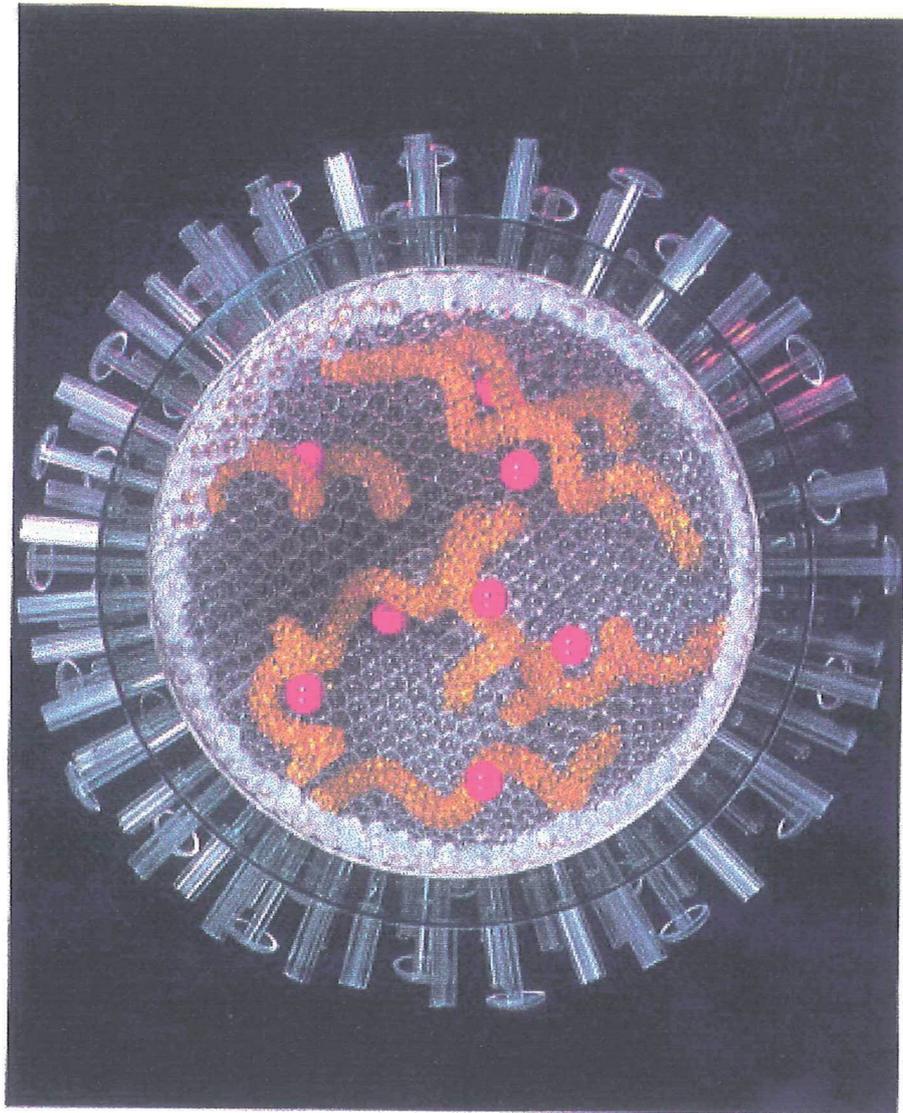
IV - 4 - 1 LES SUJETS AGES AVEC MALADIES CHRONIQUES

IV - 4 - 2 Les ADULTES

## **IV - 5 LES VACCINS VIVANTS ATTENUES : AVANTAGES - INCONVENIENTS**

## **CONCLUSION**

## **GLOSSAIRE**



*Virus de la grippe (moquette).*

# **1ère PARTIE**

# INTRODUCTION

## (22)

On désigne par le terme de "virus" des particules non cellulaires bien distinctes des autres micro-organismes : bactéries, protozoaires.

Ces virus renferment dans leur génome soit de l'acide ribonucléique (A.R.N) soit de l'acide désoxyribonucléique (A.D.N) qui se reproduit à l'intérieur d'une cellule-hôte.

Ils sont potentiellement pathogènes. La phase infectieuse est constituée par des virions produits in situ dans la cellule, sous contrôle génétique du virus lui-même. Ils permettent le transport et l'introduction du génome viral dans les cellules voisines.

Les virus grippaux sont des orthomyxovirus ou myxovirus I appartenant à la famille des orthomyxoviridae. Le terme "myxo" désigne leur aptitude à se fixer sur les récepteurs mucoprotéiques de la paroi des cellules ou des hématies.

Ce sont des virus à A.R.N., monocaténaire, à symétrie hélicoïdale.

Les virions ont une forme arrondie et sont protégés par une enveloppe.

Le virus humain a été découvert en 1933 par trois britanniques : **SMITH, ANDREWES** et **LIDLAW**.

L'isolement s'est fait sur le furet qui est la seule espèce animale à réagir comme l'homme face à ce virus.

La première culture a été obtenue en 1936 sur la membrane chorio-allantoïdienne d'un oeuf embryonné.

<b>ORTHOMYXOVIRUS</b>
-----------------------

<b>Acide Nucléique :</b>	ARN monocaténaire en 8 segment de polarité négative
<b>Capside :</b>	Tubulaire
<b>Symétrie :</b>	Hélicoïdale
<b>Péplos :</b>	Présent
<b>Diamètre de la nucléocapside :</b>	9 nm
<b>Diamètre :</b>	100 nm en moyenne
<b>Poids moléculaire de l'acide nucléique :</b>	2 à 4 X 10 <sup>6</sup>
<b>Famille :</b>	Orthomyxoviridae
<b>Genre :</b>	
<b>Influenza virus :</b>	Types A, B, C

**Fig 16.1** : Fiche signalétique des orthomyxoviridae.

## I-1 NOMENCLATURE

(10 - 29 - 30 - 20)

Définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.)

Ancien système : 1971

Nouveau système: 1980

Pour désigner une souche de virus grippal on doit indiquer : (29)

- 1 - Une lettre majuscule pour le type antigénique : A, B ou C
- 2 - Le nom anglais de l'espèce animale d'où la souche a été isolée (non obligatoire pour les souches humaines)
- 3 - Lieu où le virus a été isolé pour la première fois (ex : Hong Kong; Philippines, Singapore)
- 4 - Numéro de la souche
- 5 - Année d'isolement

Toutes ces données sont séparées par un trait oblique.

Pour les souches de type A, on ajoute entre parenthèses le caractère antigénique du sous type de l'hémagglutinine (H<sub>1</sub> à H<sub>12</sub>) et celui de la neuraminidase (N<sub>1</sub> à N<sub>9</sub>)

“Exemple : A/Philippines / 2/ 82 (H<sub>3</sub> N<sub>2</sub>)”

L'indication de l'espèce animale a disparu dans la nouvelle nomenclature. Les correspondances entre les deux nomenclatures figurent dans les tableaux 1 et 2 ci-joints.

<b>TABLEAU 1</b>	
<b>NOUVELLE NOMENCLATURE DES HEMAGGLUTININES DU VIRUS GRIPPAL</b>	
<b>NOMENCLATURE NOUVELLE 1980</b>	<b>ANCIEN SYSTEME 1971</b>
H1	H0, H1, HSW1
H2	H2
H3	H3, Heq2, Hav7
H4	Hav4
H5	Hav5
H6	Hav6
H7	Heq1, Hav1
H8	Hav8
H9	Hav9
H10	Hav2
H11	Hav3
H12	Hav10

<b>TABLEAU 2</b>	
<b>NOUVELLE NOMENCLATURE DES NEURAMINIDASES DU VIRUS GRIPPAL</b>	
<b>NOMENCLATURE NOUVELLE 1980</b>	<b>ANCIEN SYSTEME 1971</b>
N1	N1
N2	N2
N3	Nav2, Nav3
N4	Nav4
N5	Nav5
N6	Nav1
N7	Neq1
N8	Neq2
N9	Nav6

## I - 2 MORPHOLOGIE - STRUCTURE

( 10 - 19 - 22 - 34)

En microscopie électronique, le virus de la grippe apparaît sous la forme d'une sphère de 80 à 120 nanomètres de diamètre.

On peut le rencontrer également sous forme de filaments de plusieurs micromètres . Le poids moléculaire est de l'ordre de  $250 \times 10^6$  daltons.\*

### I - 2 - 1 LA NUCLEOCAPSIDE

Elle se présente sous l'aspect de tubule à symétrie hélicoïdale mesurant 9 nanomètres de diamètre pour une longueur de 500 à 1 300 ångstroms.

Elle comprend 8 segments d'ARN de polarité négative (antimessager) et de poids moléculaire de  $4 \cdot 10^6$  daltons environ.

Chaque segment équivaut à un gène d'ARN couplé :

- à une nucléoprotéine (NP) dont l'ensemble constitue la ribonucléoprotéine (RNP)

et

- à une ARN polymérase ARN dépendante (transcriptase).  
Cette enzyme intervient dans la réplication et la traduction de l'ARN viral. Elle est couplée à des protéines :  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ .

### I- 2 - 2 L'ENVELOPPE ou le PEPLOS

Elle est constituée d'une double couche lipidique provenant de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte.

Elle a une épaisseur de 70 à 100 ångstroms.

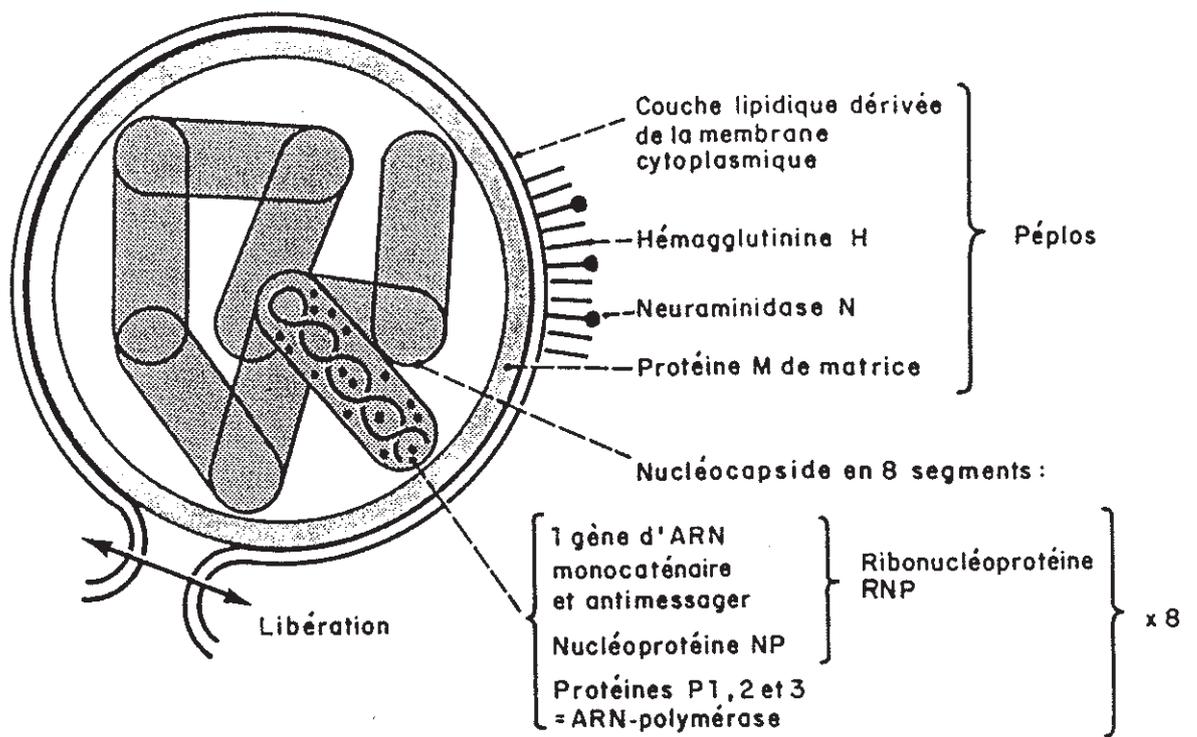


FIG. 16-2. — Schéma d'un virus influenza.

Elle n'est pas rigide, ce qui explique sa fragilité,

Elle entoure la nucléocapside et elle est hérissée à sa surface de deux types de spicules ( ou bâtonnets) correspondants à des types antigéniques distincts.

- Neuraminidase (N)
- Hemagglutinine (HA)

Ces bâtonnets sont constitués de deux pôles mesurant 10 nanomètres de long.

le pôle hydrophile (périphérique externe)

et

le pôle lipophile (interne, hydrophobe)

qui servent de rattachement de la sous unité à l'enveloppe virale.

### **I - 2 - 3      La PROTEINE MATRICIELLE OU PROTEINE de MEMBRANE INTERNE (M)**

Elle est située sous la membrane lipidique superficielle dont elle assure la cohérence et confère une cohésion de la particule virale.

Elle joue un rôle dans le bourgeonnement et la libération de virions infectieux.

### **I - 2 - 4      Les PROTEINES non STRUCTURALES (NS<sub>1</sub> et NS<sub>2</sub>)**

Il s'agit de deux protéines codées par le virus mais qui sont absentes du virion.

Elles interviennent au cours de la réplication du virus mais leur fonction exacte est encore inconnue.

NS<sub>1</sub> est associée à la nudéocapside dans les cellules infectées.  
NS<sub>2</sub> est libre dans le cytoplasme.

## **I - 3 COMPOSITION ANTIGENIQUE**

**(22 - 10 - 17 - 34 - 12)**

L'ARN du virion code au moins par quatre protéines.

Parmi ces protéines, on distingue deux types antigéniques.

### **1 - 3 - 1 Les DIFFERENTS TYPES D'ANTIGENE**

#### **1 - 3 - 1 - 1 Les antigènes internes**

Ils sont représentés par la protéine interne : NP et la protéine M

Ils sont peu immunogènes; ils entraînent la formation d'anticorps (Ac) fixant le complément mais non neutralisants.

La protéine interne représente l'antigène (Ag) nucléocapsidique ou antigène soluble qui est spécifique de type A, B ou C mais stable.

#### **1 - 3 - 1 - 2 Les antigènes externes ou antigènes d'enveloppe (10)**

Ils sont représentés par l'hémagglutinine et la neuraminidase

L'hémagglutinine est très immunogène, elle induit la formation d'Ac

qui empêchent le virus d'agglutiner les hématies ou d'infecter les cellules sensibles : ce sont donc des Ac inhibant l'hémagglutination et les neutralisants.

Ces Ac apparaissent en 7 à 15 jours.

Le taux s'élève progressivement pour atteindre un maximum au bout de 4 à 6 semaines puis il décroît mais se maintient pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. L'hémagglutinine constitue l'Ag d'enveloppe ou encore appelé Ag viral (V) spécifique des sous types A et des variants.

**La neuraminidase** est moins immunogène que la précédente.

Elle induit la formation d'Ac qui bloquent l'activité enzymatique de cette glycoprotéine.

Les Ac apparaissent dans les mêmes délais ou un peu plus tardivement pour une durée de quelques mois.

Les Ac sont spécifiques des sous types et des variants comme ceux de l'hémagglutinine.

## **I - 3 - 2 Les TROIS TYPES de VIRUS GRIPPAUX**

### **I - 3 - 2 - 1 Type A**

C'est surtout ce type qui subit le plus de modifications antigéniques.

Il est responsable d'épidémies et de pandémies.

### **I - 3 - 2 - 2 Type B**

Il est responsable d'infections moins sévères que le type A. il évolue sous forme de cas sporadiques ou de petits foyers; il est strictement humain.

### **I - 3 - 2 - 3 Type C**

Il est très largement répandu chez l'homme et les espèces animales.

## **I- 3 - 3 Les VARIATIONS ANTIGENIQUES**

Elles concernent les virus de type A et portent sur l'hémagglutinine et la neuraminidase.

### **I - 3 - 3 - 1 Le glissement**

encore appelé dérive antigénique ou "Drift"

Il se traduit par une modification de quelques acides aminés au niveau de la chaîne d'ARN messager (ARN<sub>m</sub>) codant pour des protéines différentes.

Il s'agit d'une mutation ponctuelle, concernant les virus de type A et B qui sélectionne l'apparition de nouveaux variants responsables d'épidémies de moindre importance.

Il n'apparaît qu'une fois par an pendant 10 à 15 ans avec persistance à chaque fois d'une immunisation antérieure plus efficace chez le sujet âgé que chez l'enfant n'ayant pas été au contact du virus.

### **I- 3 - 3 - 2 La cassure**

ou "shift" ou saut antigénique

Il s'agit d'une recombinaison génétique avec des souches humaines et animales.

L'apparition brutale environ tous les 10 ans.

Elle porte sur les antigènes de surface de type A, se traduisant par un changement total de la structure protéique de l'un des deux constituants antigéniques de surface.

Elle est responsable de grandes épidémies de grippe ou de pandémies.

Exemples : Grippe espagnole de 1918 : 20 millions de morts

Grippe asiatique de 1957 : variation de l'HA

et la NA d'un virus de type A

### I - 3 - 3 - 3 La Résurgence

Il s'agit d'un phénomène cyclique apparaissant tous les 60 à 80 ans.

TABLEAU 16-1

#### LES MODIFICATIONS GÉNÉTIQUES ET ANTIGÉNIQUES DES VIRUS INFLUENZA

	<u>Cassures</u>	<u>Glissement</u>
<b>Types concernés</b>	Type A	Type A et B
<b>Mécanisme</b>	Réassortiment de gènes	Mutations ponctuelles
<b>Modification anti-géniques</b>	Majeures	Mineures
<b>Conséquences</b>		
* <b>Taxonomiques</b>	Apparition de nouveaux sous types A	Apparition de nouveaux Variants
* <b>Immunitaires</b>	Pas d'immunité croisée entre deux sous types A	Immunité croisée partielle entre deux variants consécutifs
* <b>Epidémiologiques</b>	Pandémies tous les 10 à 20 ans	Epidémies limitées tous les 1 à 2 ans

Il a été confirmé par l'isolement d'Ac chez des sujets âgés ayant vécu l'épidémie de 1918 et qui laisse à supposer que le virus responsable de cette grippe espagnole pourrait réapparaître dans les années à venir.

De même, on a constaté que le virus de l'épidémie de 1957 était identique à celui de 1889.

## **1 - 4 CYCLE DE MULTIPLICATION**

(22 - 17)

### **Fixation et Pénétration**

La fixation a lieu sur des récepteurs situés à la surface des cellules hôtes des voies aériennes par les spicules d'hémagglutine.

Ces récepteurs sont des mucoprotéines terminées par un résidu acide N - acétyl neuraminique.

Ces mucoprotéines ont pour but de saturer l'hémagglutine, ce qui neutralise le pouvoir infectieux des Myxovirus.

La pénétration se fait ensuite par un phénomène de pinocytose ou par fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire.

### **Décapsidation**

Elle se traduit par la dégradation de l'enveloppe et la libération de la nucléocapside.

### **Réplication**

Elle est bloquée par un traitement des cellules à l'actinomycine D, inhibiteur de la transcription de l'ADN.

On observe la transcription d'ARN (-) en ARN (+) par la transcriptase.

Le devenir des ARN (+) est le suivant : certains servent de messenger puis ils sont traduits dans le cytoplasme en protéines par les ribosomes, d'autres servent de matrice pour la synthèse dans le noyau d'ARN (-) qui constituent autant de nouveaux génomes viraux.

Les protéines virales formées (NP, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>) migrent dans le noyau et s'associent à l'ARN pour former une nouvelle nucléocapside.

Deux autres protéines : l'HA et la N sont synthétisées dans le cytoplasme, elle vont être incorporées dans des sites localisés de la membrane cytoplasmique. Ces protéines sont des précurseurs dans la formation des spicules

- intérieures : protéine M
- extérieures : spicules d' HA et NA

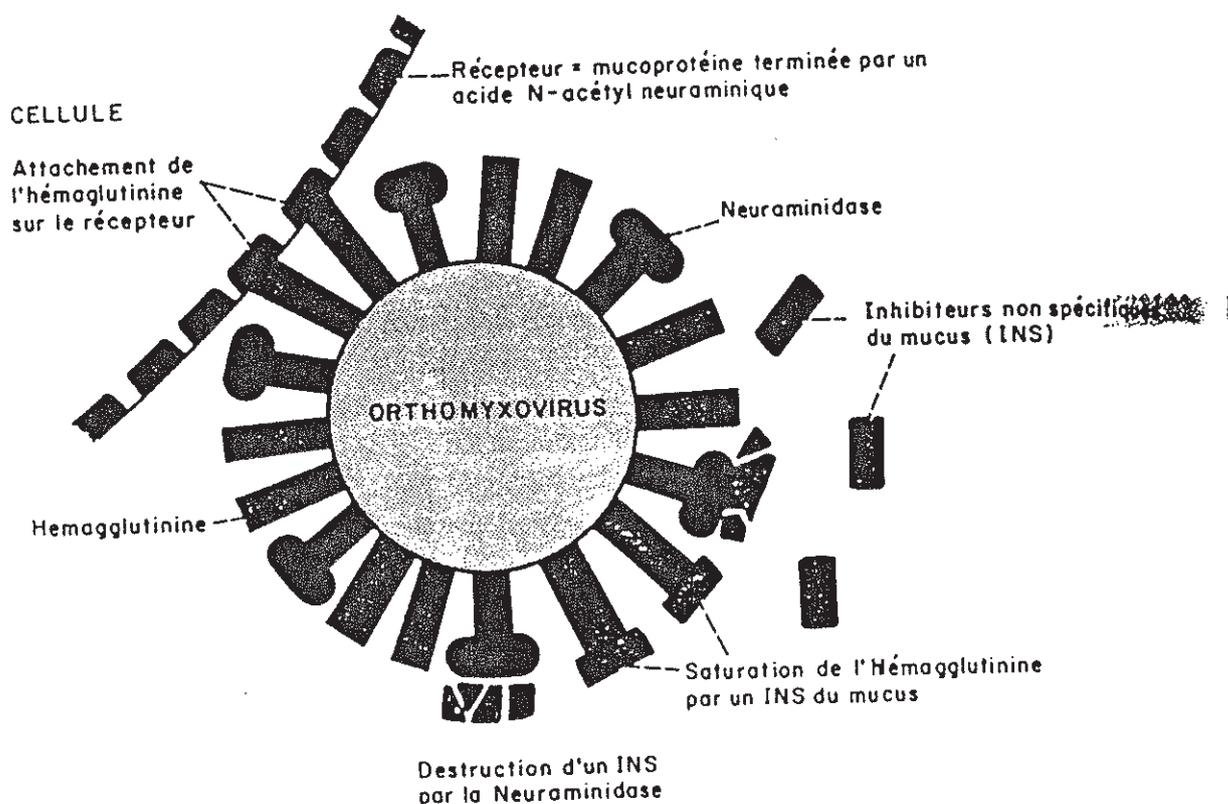


Fig. 16-5. — Premier temps de la multiplication virale : attachement, récepteur et inhibiteur non spécifiques

La membrane cytoplasmique va bourgeonner donnant naissance à de nouveaux virus.

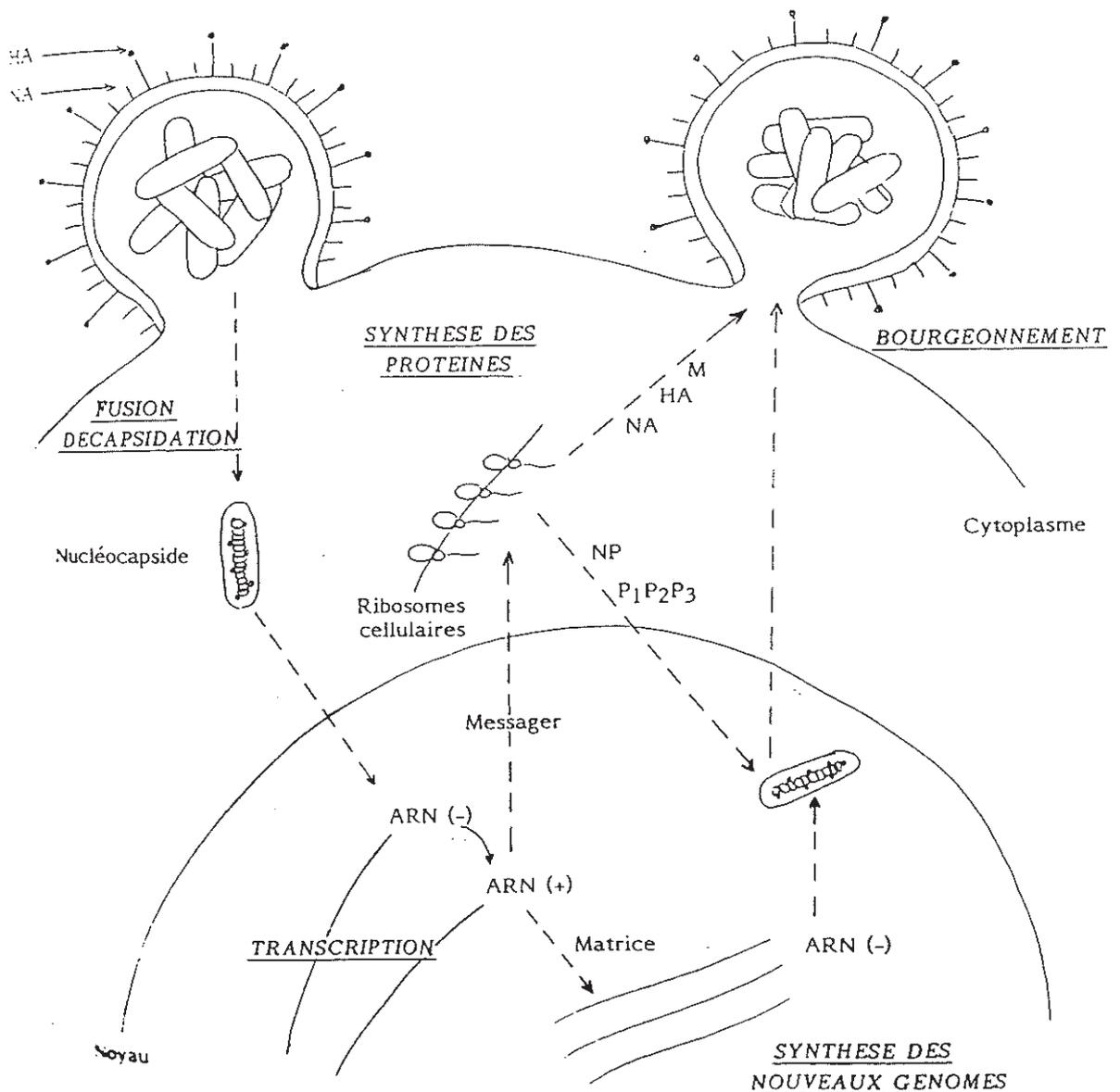
Les sous unités protéiques de structure s'associent pour donner les capsides des virions, c'est l'encapsidation.

La durée du cycle est de 12 H.

Il y a libération de 60 à 120 virions néo formés :

- infectieux, complets, hémagglutinants
- non infectieux, incomplets, hémagglutinants.

## LA MULTIPLICATION VIRALE



**2ème PARTIE**

**LA MALADIE  
GRIPPALE**

# INTRODUCTION

(18)

La grippe est une des maladies infectieuses les plus redoutables tant sur le plan médical qu'économique.

Elle sévit chaque année en hiver lorsque le temps est froid et humide. Son évolution se fait sous l'aspect de grandes pandémies séparées par des épidémies limitées et des cas sporadiques. Elle est une des premières causes de mortalité parmi les autres maladies infectieuses.

Il n'y a pas de prédisposition de race ou de sexe. Les individus de tous âges peuvent être atteints. Les personnes les plus exposées restent cependant les enfants, les sujets âgés, les sujets porteurs de maladie chronique, les immunodéprimés.

## II - 1 HISTORIQUE

(19)

Bien avant le XXème siècle, on avait la notion claire d'une maladie très contagieuse, dépendante des conditions climatiques, capable d'envahir le monde entier et qui causait une forte mortalité chez les personnes âgées, affaiblies ou fragiles.

Ces éléments, ainsi que la plupart des descriptions cliniques correspondent aujourd'hui à la réalité de la maladie, sous réserve de progrès thérapeutiques portant sur les complications bactériennes.

La pandémie la plus meurtrière fut bien celle de 1918 - 1919 survenant au lendemain de la guerre mondiale, dans un contexte défavorable : conditions de vie

altérées, fatigue des troupes, malnutrition, échanges de populations civiles et militaires.

L'origine de l'introduction reste obscure bien qu'on lui ait attribué le nom de " grippe espagnole " .

Les premiers cas qui sont apparus se situent en avril 1918 dans des unités militaires alliées, en Normandie.

La première vague épidémique se propagea en France mais également dans les autres pays de l'Europe, aux Etats Unis, aux Indes. Elle se termina en août.

La seconde vague débuta fin septembre avec un pic épidémique se situant aux alentours du mois d'octobre.

Son extension et sa gravité furent considérables, on a pu estimer que dans certains pays la majorité de la population avait été touchée.

Une dernière vague eut lieu de février à mars pour se terminer en mai 1919.

Au total, 50 % de la population fut touchée avec 3 % de mortalité.

Depuis, d'autres pandémies se sont succédées :

- pandémie de 1957 surnommée grippe asiatique en raison de sa provenance (province chinoise du Koueicho). Il s'agissait d'un virus de type A<sub>2</sub>. La morbidité observée était de 30 à 60 % chez les personnes de moins de 65 ans et la mortalité de moins de 1 % chez les personnes âgées.

- pandémie de 1968, lieu d'apparition précis inconnu, de progression rapide, 27 % de la population fut atteinte. La mortalité resta élevée du fait de l'apparition de pneumonies.

## EVALUATION DU COUT ANNUEL DE LA GRIPPE EN 1989 EN FRANCE

( d'après une étude du Professeur LEVY) [28]

Les données du panel IDREM-DOREMA 1 ainsi que les chiffres de l'Assistance Publique et du SESI 2 du Ministère de la Santé ont permis cette évaluation.

Les statistiques du service de médecine de contrôle de l'UDF-GDF (dont le personnel est représentatif de la population active française) ont été

<b>Nombre de cas</b>	4,5 millions
<b>Hospitalisations</b>	7 988
<b>Coût médical</b>	1,2 milliard de francs
<b>Absentéisme</b>	Adultes : 16,8 millions de journées Ecoliers : 7,5 millions de journées
<b>Coût de l'absentéisme</b>	15,5 milliards de francs
<b>Coût total</b>	16,7 milliards de francs

utilisées pour estimer l'absentéisme dû à la grippe.

Remarque : 1989 a été une année de forte épidémie de grippe

1 - IDREM - DOREMA : Réseau Mondial qui évalue les ventes de produits pharmaceutiques à partir des prescriptions médicales

2 - SESI : Service des statistiques des études et des systèmes d'information.

## II - 2 EPIDEMIOLOGIE

( 10 - 17 - 28 - 22 - 30 - 34 - 18)

### II - 2 - 1 MODALITES de TRANSMISSION

La grippe est une maladie contagieuse, qui se transmet par contact interhumain, direct, en inhalant des gouttelettes de Phlugg chargées de particules infectantes émises lors d'un éternuement, lors d'une toux ou au cours de la parole.

On parle également de zoonose, (18) ce qui signifie que cette maladie peut aussi bien se transmettre de l'homme à l'animal (porc, oiseaux ;;) et vice et versa.

### II - 2 - 2 RESERVOIR de VIRUS

Le réservoir de virus est humain, mais il est fort possible qu'il existe des réservoirs animaux :

les oiseaux par exemple pourraient jouer le rôle de réservoir pour de multiples raisons.

- ils possèdent tous les sérotypes des protéines de surface des divers virus.

- ils sont sensibles aux virus des diverses espèces concernées.

- ils hébergent des virus disparus de l'espèce humaine comme par exemple le virus A (H<sub>2</sub> N<sub>2</sub>).

( 18 )

C'est principalement au niveau du porc que se feraient la multiplication du virus avec réassortiment génétique et apparition de virus plus virulents

Le virus B est essentiellement humain.

## **II - 2 - 3 POUVOIR PATHOGENE et VIRULENCE**

(17 - 10 - 28 - 30 - 19)

### **II - 2 - 3 - 1 Pouvoir pathogène**

Le virus pénètre dans l'arbre respiratoire par le nez ou les yeux, il se fixe au niveau des voies aériennes sur les muqueuses du nez, de la gorge, de la trachée et des bronches.

Phase d'incubation : 48 h

au cours de cette phase, le virus se multiplie dans les cellules de l'épithélium respiratoire.

Diffusion : elle entraîne un état inflammatoire avec nécrose de l'épithélium respiratoire cilié, destruction des cellules envahies, altération du mouvement des cils vibratiles se traduisant le plus souvent par une hypersécrétion bronchique et une surinfection bactérienne. La neuraminidase virale diminue la viscosité du mucus respiratoire et permet la diffusion du virus au niveau d'autres localisations : coeur, système nerveux central, muscle mais ceci plus rarement.

Le mode de diffusion est mal connu, il n'y a pas de certitude quant au passage éventuel du virus dans le sang.

**Evolution** : 3 à 8 jours dans sa forme classique non compliquée.

**Réponse immunitaire** : comme face à toute agression, l'organisme se défend. Il sécrète des Ac dirigés contre les antigènes viraux au niveau local : les immunoglobulines de type A (Ig A) apparaissent au bout du 6ème jour de l'infection.

Au niveau du nez, une sécrétion d'interféron apparaît dès le début des signes cliniques.

Au niveau général, des Ig M puis des Ig G bloquent la multiplication et la diffusion du virus entre le 4ème et le 6ème jour.

## II - 2 - 3 - 2 Virulence

Elle dépend de :

- **facteurs climatiques** : hiver froid et humide dans les régions à climat tempéré.

- **sujet et personne sensible** : toute diminution de la résistance de l'organisme (fatigue, diminution des capacités physiques et intellectuelles, maladies chroniques, immunodépression, facteurs génétiques) rend les sujets plus fragiles. La résistance des sujets se situe dans le groupe A

- **facteur intrinsèque du sujet** (génétique)

## II - 3 CLINIQUE

(22 - 18 - 10 - 30 - 34 - 40)

### II - 3 - 1 FORMES COMMUNES

#### II - 3 - 1 - 1 Les trois phases

Les signes cliniques, classiques de la maladie grippale, s'articulent en trois phases :

- **La phase d'incubation** : elle est courte - 1 à 2 jours

Le début est brutal avec apparition de frissons, courbatures, rachialgies, maux de tête, température à 39° - 40° selon les individus.

- **La phase d'état** : c'est un syndrome infectieux, algique avec douleur de la nuque et du dos, des céphalées avec douleurs oculaires, présence d'un catarrhe oculo-naso-pharyngé qui témoigne de l'atteinte des voies respiratoires, et une asthénie obligeant très souvent à l'alitement.

- **à l'examen clinique** : on note un catarrhe associé ou non à une toux avec expectoration, des rougeurs conjonctivales, un érythème pharyngé, un éternuement.

- **à l'examen pulmonaire** : on peut entendre des râles sous crépitants.

- **L'évolution** est brève et favorable dans la plupart des cas. L'arrêt de la fièvre se fait au bout de 3 - 4 jours parfois suivi d'une nouvelle hausse de température décrivant le fameux V grippal qui témoigne le plus souvent d'une surinfection bactérienne.

Toux persistant plusieurs jours

Asthénie pouvant durer plusieurs semaines

Un examen complémentaire réalisé pendant la phase d'état aurait montré une leucopénie et une vitesse de sédimentation augmentée.

## II - 3 - 1 - 2 Tableau clinique selon l'âge et le terrain

### Cas particuliers

**Jeune enfant** : le virus B est prédominant, il est surtout responsable de surinfections O.R.L. et bronchiolaires, de laryngites dyspnéiques.

**Sujet âgé** : la maladie grippale peut s'accompagner de troubles psychiques : confusion, agitation, prostration, de complications (surinfection bactérienne, insuffisance respiratoire, décompensation cardiaque, complications métaboliques).

**Femme enceinte** : le risque d'avortement et de malformations congénitales (anencéphalie, atrésie oesophagienne, anomalie de la voûte palatine) a été signalé.

## 2.3.2 COMPLICATIONS DE LA GRIPPE

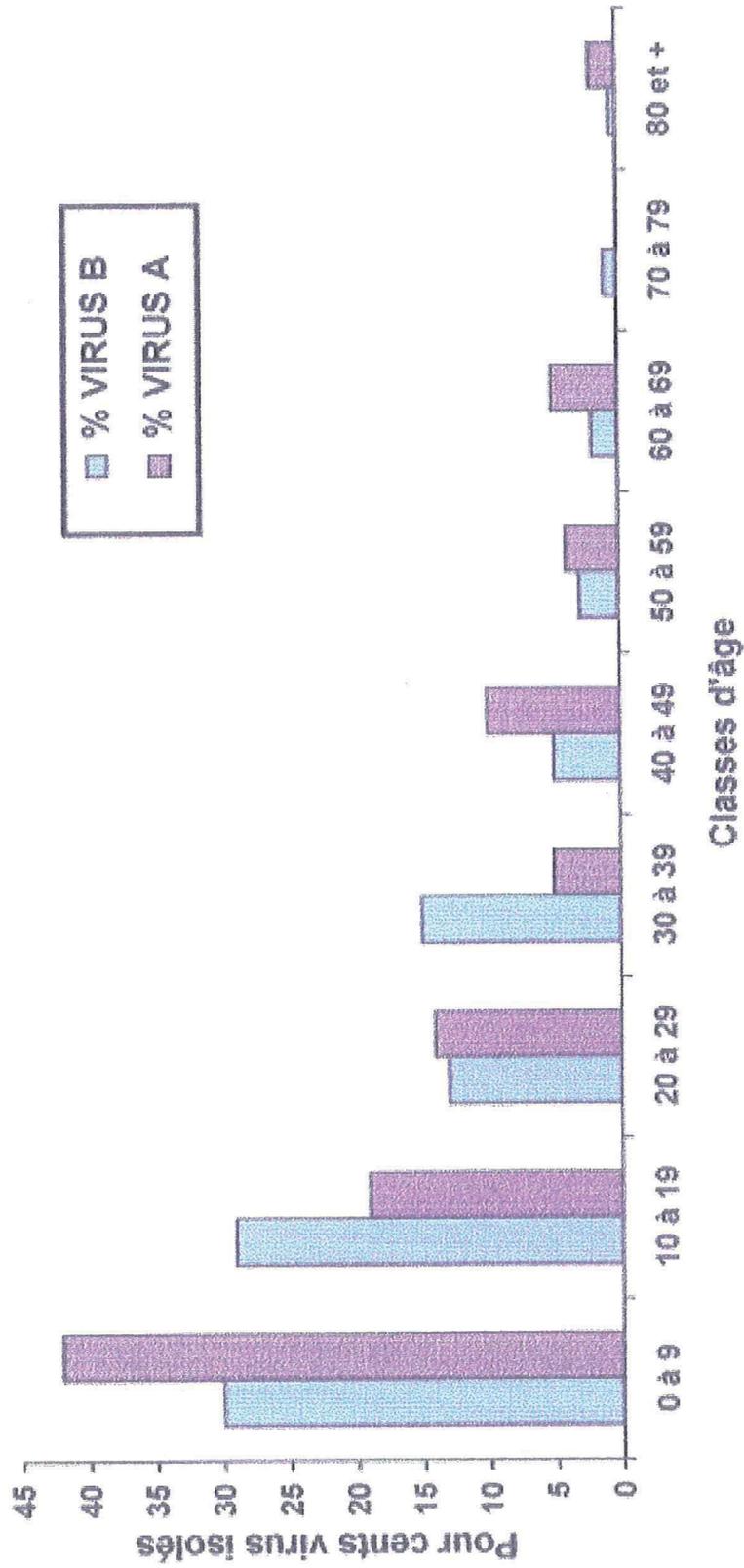
Complications des voies aériennes supérieures	Complications Neurologiques	Complications Cardiaques	Autres
Bronchopulmonaire	Les plus souvent observées chez le sujet âgé	Myocardite : conséquences de l'atteinte virale du muscle cardiaque	Atteinte rénale : oligoanuries, glomérulo-néphrites aiguës et protéinurie
Liées à une surinfection bactérienne (Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae = Laryngite, otite, bronchite apparaissant vers le 5 - 6ème jour avec toux et expectoration purulente, bronchiolite aiguë, pneumonie avec T° à 40°C, Dyspnée, Malaise général, augmentation des polynucléaires neutrophiles	Syndrôme méningé	Péricardite	Atteinte hépatique
	Syndrôme polyradiculo névritique type Guillain - Barré à type de paresthésies douloureuses avec impotence fonctionnelle et abolition des réflexes tendineux		Atteinte oculaire
	Syndrôme de Reye chez l'enfant : encéphalopathie avec dégénérescence graisseuse du foie liée le plus souvent à une prise d'aspirine à forte dose		Atteinte musculaire : rhabdomyolyse aiguë, myosite
			Atteinte cutanée : alopecie post grippale, exanthème morbiliforme ou scarlatiniforme
Grippe maligne associant oedème détresse respiratoire pouvant conduire à un collapsus cardio-vasculaire nécessitant une ventilation assistée			





Au 12/06/93

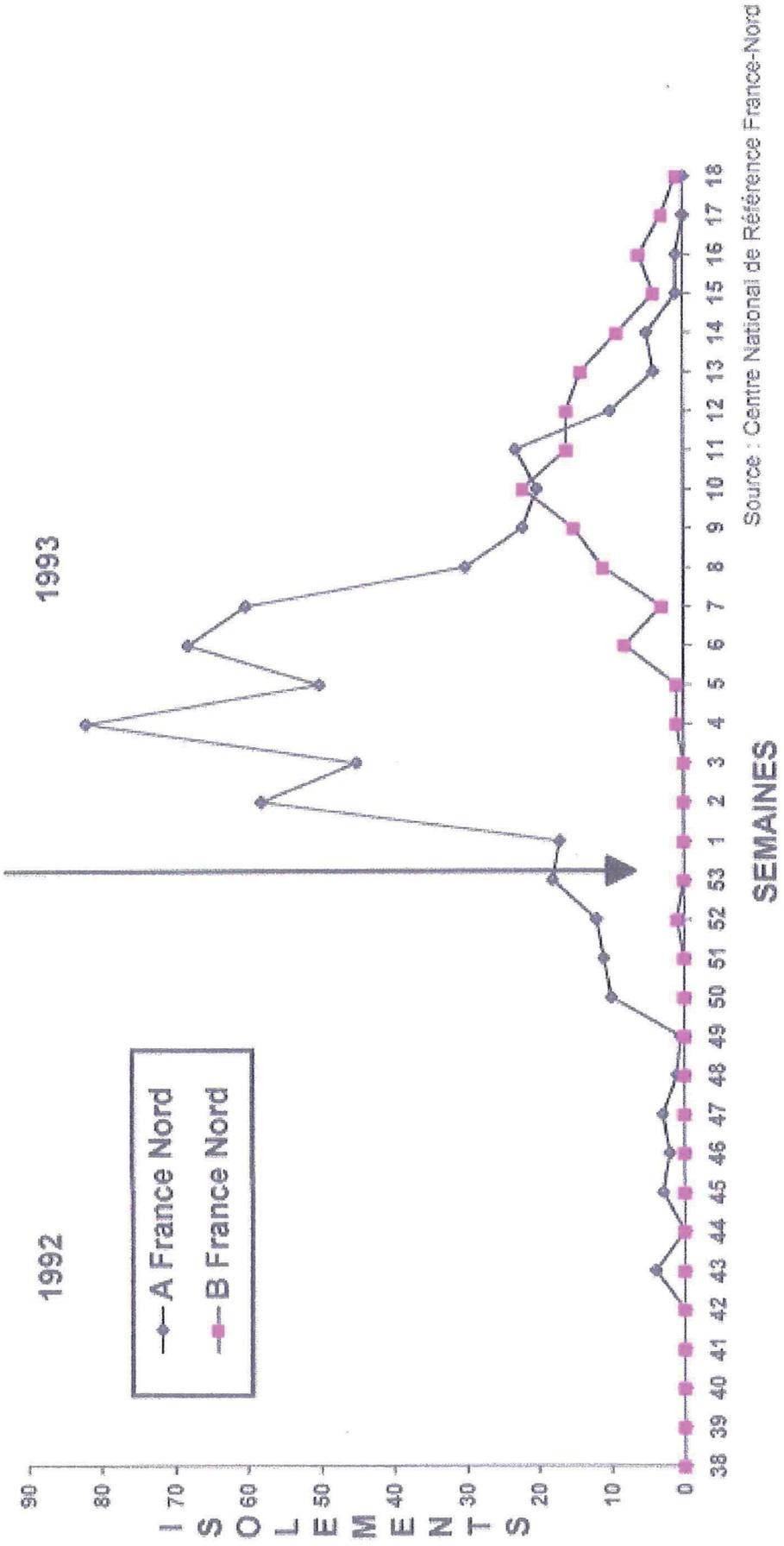
### Répartition par âges des isoléments



LA GRIPPE EN FRANCE AU COURS DE L'HIVER 92 - 93

Au 16/06/93

# GRIPPE 1992 - 1993



LA GRIPPE EN FRANCE AU COURS DE L'HIVER 92 - 93

# **3ème PARTIE**

## **LES VACCINS ANTIGRIPPAUX**

## **INTRODUCTION : POURQUOI VACCINER ?**

**(18 - 28 - 2 - 21)**

En regard des épidémies qui ont sévi dans le passé et notamment des conséquences qu'elles ont eu sur la mortalité et l'activité économique d'un pays (en 1989 : coût annuel de la grippe en France = 16,7 milliard de francs) il était bon de mettre en place une réelle prophylaxie = la vaccination.

C'est ainsi que l'on vit naître il y a 20 ans le premier vaccin commercialisé par l'Institut Pasteur : MUTAGRIP \* (1973).

Depuis lors, la vaccination n'a cessé de faire des progrès autant dans le domaine de la purification que dans le domaine de la sélection des souches vaccinales.  
(18)

### III - 1 LES GRANDES LOIS DE LA VACCINATION ET SON EVOLUTION

(25 - 31 -2)

#### QU'EST QU'UN VACCIN ?

*“ Un vaccin est un produit renfermant un antigène spécifique dont l'administration provoque la résistance acquise à une maladie infectieuse “.* (25)

Le virus est assimilé à un antigène, son introduction dans l'organisme provoque une réponse immunitaire d'ordre humoral ou cellulaire ou les deux en même temps.

Deux types de cellules interviennent : les macrophages et les lymphocytes, qui sécrètent des anticorps dirigés contre l'agent infectieux. Les anticorps persistent après la guérison, le sujet est immunisé.

La vaccination a pour but de provoquer cette immunisation sans déclencher la “ maladie “.

#### III - 1 - 1 BASES IMMUNOLOGIQUES des VACCINATIONS

(25 - 31 - 2)

La défense cellulaire est prépondérante dans l'infection grippale. Elle fait intervenir les macrophages qui se situent pratiquement à tous les niveaux de la réponse immunitaire et qui ont le premier rôle dans la phase aiguë de l'infection mais également les lymphocytes T qui sécrètent des interférons. (25)

Les macrophages jouent principalement un rôle de phagocytose

d'attaque vis à vis de l'antigène, ils activent les lymphocytes T et les lymphocytes B par la sécrétion d'interleukine (I-L-1) et les cellules Natural - Killer (NK).

L'immunité à médiation humorale comprend des Immunoglobulines sécrétées par des cellules spécifiques sous la coopération de lymphocytes T, les cellules sont des plasmocytes devenant des lymphocytes B.

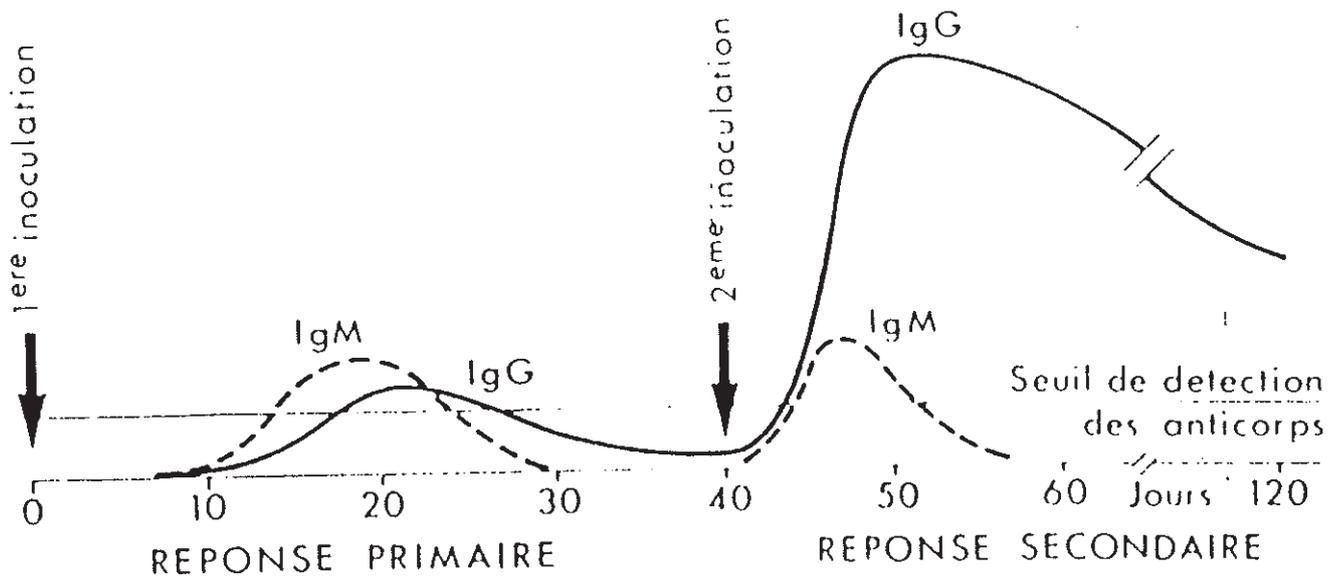


FIG. 2. — Réponse humorale, primaire et secondaire, à un vaccin inactivé (antigène protéique).

On distingue deux types d'immunoglobulines ou anticorps :

- Anticorps sériques : Immunoglobuline M et Immunoglobuline G apparaissant entre le quatrième et le sixième jour.
  - Anticorps de surface présents dans les sécrétions des muqueuses respiratoires.
- Les Immunoglobulines A apparaissent dès le sixième jour.

Ces anticorps activent et maintiennent l'immunité évitant ainsi une nouvelle réinfection.

En résumé, la vaccination a pour but de provoquer par avance une immunité active par la production d'anticorps spécifiques dirigés contre l'agent causal et de neutraliser cet agent infectieux. (25)

### **III - 1 - 2 REPONSES IMMUNITAIRES INDIRECTES INDUITES par la VACCINATION**

L'injection d'un vaccin pour la première fois demande un certain temps pour obtenir une réponse même faible.

Par contre, lors d'une nouvelle rencontre avec l'antigène, la réponse est plus forte et plus rapide ceci grâce à l'intervention des cellules ayant gardé la mémoire de l'antigène.

Il existe donc deux types de réponses :

- **primaire** : lors de la première injection

avec **trois périodes** :

- \* **période de latence** : correspondant au délai d'apparition des

anticorps : 24 heures à 2 semaines.

\* **période de croissance** : production élevée  
d'immunoglobulines M puis immunoglobulines G  
4 jours à 4 semaines.

\* **période de décroissance** : concernant les  
immunoglobulines M puis les immunoglobulines A  
et les immunoglobulines G.

- **secondaire** : lors de la seconde injection

La réponse secondaire est une réponse anamnétique. On parle également de mémoire immunologique, les anticorps apparaissent rapidement avec une quantité importante d'immunoglobulines G.

L'intensité de la réponse dépend surtout des doses d'antigènes employées.

### III - 1 - 3 FACTEURS INTERVENANT dans la Réponse VACCINALE IMMUNITAIRE (31 - 2)

#### III - 1 - 3 - 1 Anticorps maternels

Les trois premiers mois, les enfants sont protégés par les anticorps de la mère; ces anticorps persistent jusqu'à l'âge de 5 à 9 mois puis ils disparaissent.

C'est à cet âge là qu'il est bon de vacciner car l'enfant est apte à s'immuniser, avant il n'y a pas d'immunisation possible car le système immunitaire est immature.

### **III - 1 - 3 - 2 Nature et dose de l'antigène**

De la nature de l'antigène dépend la qualité du vaccin (structure antigénique, germes contenus dans le vaccin).

Plus la dose de l'antigène est élevée, plus le vaccin a des chances d'être fortement immunogène et d'induire une bonne stimulation lors de la réponse primaire.

Lors de la réponse secondaire, la dose n'intervient peu. (31)

### **III - 1 - 3 - 3 Etat nutritionnel**

La malnutrition protéino-calorique entraîne une diminution des lymphocytes, de la réponse immunitaire cellulaire.

## **III - 2 LES VACCINS UTILISES A CE JOUR : VACCINS INACTIVES OU TUES**

(30 - 34 - 36)

### **III - 2 - 1 CULTURE - PREPARATION (30 - 34 - 36)**

Pour le milieu de culture des souches virales (en général au nombre de trois) il s'agit d'œufs de poule embryonnés. (Ce milieu semble être le plus approprié à la multiplication du virus). Les souches sont choisies en fonction des données épidémiologiques de l'O.M.S. et du Laboratoire National de la Santé.

Après une période d'incubation de 48 heures à 35° C, le liquide allantoïque est prélevé, filtré puis purifié. Certains virions sont fragmentés par un traitement au Tween-éther; le vaccin est ainsi mieux toléré, on parle de vaccin "splité", débarrassé des lipides réactogènes. Chaque souche virale est ensuite inactivée par le

formol avant d'être concentrée. Le concentré obtenu est dilué puis assemblé dans le vaccin final polyvalent.

### III - 2 - 2 Réponse IMMUNITAIRE

(31)

Comme il a été dit précédemment, la réponse immunitaire est différente s'il s'agit d'un premier contact avec l'antigène ou d'une réinoculation.

Dans le premier cas, la réponse est lente, de faible intensité et de courte durée.

On observe surtout des immunoglobulines M.

Dans le second cas, la réponse est plus rapide plus forte et durable (un an).

On observe surtout des immunoglobulines G.

L'immunité apparaît 10 à 15 jours après la vaccination et dure environ 12 mois entre septembre et décembre (il est recommandé de pratiquer la vaccination en automne).

Un rappel tous les ans est nécessaire en fonction des variations des souches virales au cours de l'année et donc de la modification des vaccins.

Une seule injection en sous cutanée dans la région sous épineuse basse (pointe de l'omoplate) ou en intramusculaire au niveau du deltoïde est nécessaire.

Pour un enfant de moins de 10 ans la dose est fractionnée en deux injections à un mois d'intervalle.

## VACCINS GRIPPAUX DISPONIBLES POUR L'HIVER 1993 - 1994

VACCINS	NOM DE SPECIALITE	LABORATOIRE	COMPOSITION	PRIX
NON ASSOCIES	PREVIGRIP*	Cassenne	Virus grippal inactivé contenant des antigènes analogues à : A/Beijing/32/92 (H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> )	58,00
	FLUVIRINE *	Evans Médical	A/Singapore/6/86 (H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> ) B/Panama/45/90	57,00
	IMMUGRIP	Inava Pierre Fabre Médicament		57,10
	MUTAGRIP	Pasteur Vaccins	Virus grippal inactivé contenant des antigènes analogues à :	57,30
	VACCIN GRIPPAL RONCHESE VGR	Sterling Midy	A/Shangdong/9/93 (H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ) A/Texas/36/91 (H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> )	58,10
	VAXIGRIP	Merieux	B/Panama/45/90	56,60
ASSOCIE (+TETANOS)	TETAGRIP 05	Institut Merieux	Comme précédemment + anatoxine tétanique purifié	67,50

## VACCINS GRIPPAUX DISPONIBLES POUR L'HIVER 1994 - 1995

VACCINS	NOM DE SPECIALITE	LABORATOIRE	COMPOSITION	PRIX
	PREVIGRIP*	Cassenne	A/Shangdong/9/93 (H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ) A/Singapore/6/86 (H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> ) B/Panama/45/90	59,40
	FLUVIRINE *	Evans Médical		59,00
	IMMUGRIP *	Inava Pierre Fabre Médicament		58,60
NON ASSOCIES	MUTAGRIP	Pasteur Vaccins		58,70
	VACCIN GRIPPAL RONCHESE VGR	Sterling Midy	A/Shangdong/9/93 (H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ) A/Texas/36/91 (H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> ) B/Panama/45/90	59,60
	VAXIGRIP	Merieux		58,00
ASSOCIE (+TETANOS)	TETAGRIP 05	Institut Merieux	Comme précédemment + anatoxine tétanique purifié	69,20

## TOUS CES VACCINS PEUVENT ETRE CLASSES EN TROIS GENERATIONS

Les vaccins de première génération : à virus entier infectieux, inactivé (tué).

Ces vaccins induisaient généralement une bonne réponse immunitaire, mais ils contenaient des éléments capables de déclencher des réactions secondaires indésirables.

*Les vaccins de deuxième génération* : vaccins fragmentés (ou splités) et vaccins à sous unités.

Ces vaccins sont débarrassés des substances virales réactogènes et sont donc beaucoup mieux tolérés. Ils ne contiennent que les fragments antigéniques nécessaires à l'induction de la réponse immunitaire.

*Les vaccins de troisième génération* : ce sont des vaccins constitués par les antigènes de surface NA et HA.

Ces derniers forts coûteux à préparer seraient en voie d'abandon.

En France, il existe actuellement deux types de vaccins grippaux : les vaccins de deuxième génération fragmentés ET à sous unités.

*Dans les vaccins fragmentés*, les antigènes sont ancrés dans les protéines de membrane du virus. Ils contiennent de plus les antigènes internes du virus qui potentialisent l'immunogénicité du vaccin. Les vaccins à sous unité ne contiennent que les antigènes de surface.

Ces vaccins se présentent dans une seringue pré remplie de 0,5 ml.

Chaque vaccin contient 15 Ug d' HA pour chaque souche.

Ils se conservent entre + 2° C et + 8° C.

### III - 2 - 4 INDICATIONS

(34 - 28)

La vaccination n'est pas obligatoire, elle ne peut être que conseillée.

Elle concerne avant tout :

- **Les personnes âgées**
- **Les sujets cardiaques** : cardiopathies hypertensives, valvulopathies, atteintes des coronaires
- **Les personnes atteintes de troubles endocriniens ou métaboliques** : diabète, problème de thyroïde, obésité.
- **Les insuffisants rénaux**
- **Les immunodéprimés**
- **Les éthyliques**
- **Les professions de santé** (personnel soignant capable de transmettre la grippe aux personnes à risque).

Les sujets atteints de :

- **Mucoviscidose**
- **Les femmes enceintes** en évitant les trois premiers mois de la grossesse.

**Les vaccins ne sont pas remboursables** mais une prise en charge est possible pour les patients de plus de 70 ans ou atteints de **certaines affections de longue durée.**

### III - 2 - 5 EFFETS SECONDAIRES - CONTRE INDICATIONS

*Les effets secondaires* observés sont :

- réaction cutanée au point d'injection avec douleur, rougeur (7 à 9 % des cas chez les adultes et les personnes âgées, un peu plus chez les enfants).
- épisode fébrile 2 à 5 jours.
- réaction allergique exceptionnelle : oedème.
- asthme lié à une sensibilisation à l'un des composants de l'oeuf.

*Contre indications* :

- sujet allergique aux protéines de l'oeuf (réaction anaphylactique après ingestion d'oeufs).
- sujet en cours de maladie fébrile aiguë.

### EN CONCLUSION :

*“ Le degré de protection conféré par les vaccins anti-grippaux est difficile à évaluer mais l'on estime que 80 % des personnes vaccinées seront totalement protégées et que la vaccination réduit la gravité et la durée des symptômes “*

*Communiqué de L'O.M.S. du 14 février 1993*

**4ème PARTIE**

**LES VACCINS**

**DU**

**FUTUR =**

**VACCINS VIVANTS**

**ATTENUÉS**

**PAR**

**VOIE ORALE**

# INTRODUCTION

(23 - 27)

Les infections par le virus Influenza A touchent un problème de santé publique en matière de prévention.

Les vaccins inactivés donnés par voie intra musculaire ne donnent une protection que de l'ordre de **60 à 90 %** et ceci à court terme, dans la mesure où ils sont étroitement semblables antigéniquement avec les souches épidémiques.

Les enfants quant à eux nécessitent deux injections du vaccin à base de virus splité pour induire des niveaux d'anticorps sériques suffisants pour être protecteurs.

Actuellement, l'efficacité cumulée de ces vaccins donnés annuellement a été remise en question.

L'apparition de formes d'administration simplifiées constituerait une bonne alternative dans la prévention de la maladie grippale.

Ses bénéfices seraient multiples.

Son mode d'administration " favoriserait le développement de la vaccination chez l'enfant et limiterait ainsi l'extension de la maladie dans les autres branches de la population " précise le Docteur EDWARDS. (27)

Il pourrait stimuler en plus de l'immunité humorale, une immunité tissulaire locale au niveau de la sphère O.R.L., principale porte d'entrée du virus. (23)

## IV - 1 COMPOSITION - CONTRIBUTION GENETIQUE A L'ATTENUATION

(25 - 42 - 12 - 35 - 40 - 36)

### IV - 1 - 1 COMPOSITION (25)

#### IV - 1 - 1 - 1 Souches donneuses

Exemples de souches donneuses :

#### URSS

A / Leningrad / 9 / 46 (H<sub>1</sub> N<sub>1</sub>)  
quelquefois utilisé

A / Leningrad / 34 / 57 (H<sub>2</sub> N<sub>2</sub>)  
Similaire à A / Ann Arbor / 6 / 60

#### USA

A / Ann Arbor / 6 / 60 (H<sub>2</sub> N<sub>2</sub>)

Ces souches donneuses sont atténuées, immunogéniques :  
elles se reproduisent de façon importante à une température de 30° C mais par contre  
leur réplication est restreinte à une température de 39 - 40° C.

Le plus utilisée est A / Ann Arbor / 6 / 60 (H<sub>2</sub> N<sub>2</sub>)

### IV - 1 - 1 - 2 Recombinants (42 -12)

Les vaccins vivants atténués sont des recombinants "froids " obtenus par  
croisement entre une souche virale de type A / Ann Arbor / 6 / 60 (H<sub>2</sub> N<sub>2</sub>) citée  
précédemment et de souches sauvages contemporaines ( (H<sub>1</sub> N<sub>1</sub> et/ou H<sub>3</sub> N<sub>2</sub>).

Le recombinant possède dans tous les cas :

- Les six gènes internes provenant de la souche virale donneuse (non HA, non NA)

- L'HA et la NA provenant du parent type sauvage H<sub>3</sub> N<sub>2</sub> ou H<sub>1</sub> N<sub>1</sub> et quelquefois d'un autre gène.

Les souches H<sub>3</sub> N<sub>2</sub> sont très immunogéniques, les souches H<sub>1</sub> N<sub>1</sub> un peu moins.

La préparation des souches recombinantes se fait de la façon suivante :

Dans un premier temps, l'infection est une infection mixte (virus " froid " et souche sauvage) réalisée sur des cellules rénales de poulets (USA) ou sur des oeufs (URSS)

Dans un second temps, les oeufs ou les cellules rénales sont mis en incubation à une température de 25 - 32° C pendant 10 heures (oeufs) et plusieurs jours (cellules rénales).

La sélection de recombinants se fait par des passages sélectifs à des températures de 25° C.

Les recombinants obtenus sont ensuite purifiés.

#### IV - 1 - 2            CONTRIBUTION GENETIQUE à l'ATTENUATION (35 - 40 - 36)

Trois types de phénotypes sont exprimés par le virus " cold adapted " (CA).

**1 - Phénotype CA** (cold adapted : adapté au froid qui pousse à 25° C)

**2 - Phénotype ts** (température sensitive : sensible à la température qui pousse à 39° C sur Madin-Darby-Canine-Kidney; la souche

sauvage pousse à 40° C).

### - 3 - Phénotype att (atténuation)

Ce virus se reproduit dans les voies respiratoires de l'homme et du furet.

L'objectif est de savoir quel gène il faut avoir pour obtenir chacun des trois phénotypes. Ces gènes ont été isolés par électrophorèse.

Six gènes de virus ayant le phénotype ts ont hérité d'un segment de R.N.A. provenant du virus parent CA, les autres viennent d'une souche sauvage.

De plus, ont été mis en évidence des virus qui ont reçu plus d'un gène du virus CA.

L'ordre de migration de ces gènes a été obtenu en comparant les recombinants et les souches sauvages. On peut déterminer ainsi les gènes provenant de chaque parent.

Les souches ont été testées pour déterminer celles qui poussaient à 25°C (CA). Toutes celles qui avaient le gène polymérase (PA) possédaient ce phénotype. Ces investigations ont été poursuivies par exposition de ces souches à différentes températures 38° C, 39° C, 40° C pour voir celles qui poussaient, ces dernières avaient hérité des gènes PB<sub>2</sub> et PB<sub>1</sub>.

Les recombinants d'une manière générale ne se reproduisent pas bien.

La réplication dans les voies aériennes basses est très réduite par contre on observe une très bonne réplication dans le nez, mais pas de réplication dans les poumons.

Les gènes PA et M contribuent chez l'homme au phénotype ATT.

Il faut ces deux gènes pour avoir le même degré d'atténuation de CA ceci a pu être tenté chez l'homme au niveau des voies aériennes supérieures.

Les gènes PB<sub>1</sub> et PB<sub>2</sub> sont aussi importants dans le phénotype ATT mais seulement dans les voies aériennes inférieures.

## EN CONCLUSION (36)

Quatre gènes sont nécessaires pour avoir le phénotype **att** chez l'homme (Remarque : les gènes non HA, non NA sont dans leur réplication indépendant de la température).

- PB<sub>1</sub>
- PB<sub>2</sub>
- PA
- M

venant de A/ Ann Arbor / 6 / 60.

C'est la preuve qu'il faut **quatre mutations** pour avoir un virus atténué, donc la possibilité de réversion devient faible et le vaccin est par conséquent stable.

La température corporelle a été très étudiée chez le hamster qui possède la même température que l'homme.

Les autres expériences effectuées chez les furets, ont permis de retrouver des gènes PB<sub>1</sub>, PB<sub>2</sub>, ou M. Ces furets infectés avec un virus sauvage ont un niveau élevé de réplication virale dans le tractus respiratoire haut, modéré dans le tractus respiratoire bas.

Les virus qui contenaient ces gènes ne pouvaient pas bien se répliquer dans les voies respiratoires basses.

Chez les hamsters, PB<sub>2</sub> était le plus important suivi de PB<sub>1</sub> et M. Le gène PA ne semblerait donc pas intervenir dans l'expression du phénotype att.

## IV - 2 IMMUNOGENICITE - DOUBLE REPONSE - HUMORALE ET LOCALE

( 43 - 31 - 7 - 41 - 6 - 8 )

Les vaccins vivants atténués administrés par voies nasale stimulent deux types de réponses : systémique et locale.

La réponse locale concerne une majorité d'immunoglobulines A au niveau de la sphère O.R.L. Cette perspective de vaccination offre une persistance des Ac plus longue que pour une vaccination classique.

Une étude a été réalisée pour déterminer le pourcentage sérique d'Ig sécrétées au niveau de la muqueuse nasale pour une vaccination par deux types de vaccins : vivants par voie nasale et inactivés par voie nasale ou intramusculaire.

282 Zahradnik et al

TABLE III. Frequency of Nasal Wash Immunoglobuline-Specific Hemagglutinin Antibody Responses Following With A/USSR (H1N1) Vaccines.

Vaccine		Prévaccination serum neutralizing antibody status	Number of persons	Incidence of significant response			
Type	Route			Secretory Ig A		Ig G	
				Number - Percent		Number - Percent	
Live	IN	< 3	17	7	41	1	6
		≥ 3	18	13	72	9	50
Inactivated	IN	< 3	18	13	72	7	39
		≥ 3	11	5	46	2	18
Inactivated	IM	< 3	24	3	13	8	33
		≥ 3	12	2	18	6	50

TABLE I. Frequency of Serum Neutralizing Antibody Responses to Influenza A/URSS Vaccine According to Vaccine Type, Route of Administration, and Prévaccination Antibody Status

Vaccine		Prévaccination serum neutralizing antibody status	Number of persons	Incidence of significant response			
Type	Route			Secretory Ig A		Ig G	
				Number - Percent		Number - Percent	
Live	IN	< 3	17	3	18	5	29
		≥ 3	18	13	72		
Inactivated	IN	< 3	18	8	44	13	72
		≥ 3	11	5	45		
Inactivated	IM	< 3	24	18	75	24	100
		≥ 3	12	8	67		

**En Regard de ces Deux Tableaux, on constate :**

- Une fréquence d'Ac sériques plus importante pour les vaccins inactivés que pour les vaccins vivants (100% contre 29%). Même si les vaccins utilisés par voie nasale stimulent la production d'Ac sériques le niveau atteint n'est pas celui obtenu avec les vaccins parentaux.

Les immunoglobulines A sécrétées dans les sécrétions nasales étaient plus fréquentes lors d'administration locale de vaccins vivants ou inactivés.

Par contre, les vaccins tués par voie nasale protègent moins bien contre une souche virale car l'immunité locale est insuffisante.

L'analyse des Ac dans le tractus respiratoire bas a montré que les vaccins vivants par voie nasale ont favorisé l'induction d'immunoglobulines A contrairement aux vaccins inactivés par voie intra-musculaire qui ont donné beaucoup plus d'immunoglobulines G que d'immunoglobulines A.

De plus, le vaccin vivant atténué par voie nasale semblerait être un agent immunisant idéal car il stimulerait une réponse immunitaire similaire à celle provoquée

au cours d'une infection naturelle par le virus influenza A. (43)

**La détection des Ac** nasaux comme sériques s'est faite par des procédés de microneutralisation et radioimmunoprécipitation

Mais, qu'elle peut être l'origine des Ac, observés localement ?

Trois possibilités ont été évoquées :

- **production locale d'Ig A** dimères ( ou Ig M pentamères) contenant une chaîne J; elles sont transportées activement à l'extérieur par l'épithélium nasal qui possède la capacité de sécréter des Ig A polymériques et des Ig M.

- **Synthèse locale d'Ig** ne contenant par une chaîne J par les plasmocytes, dans la muqueuse nasale, suivie d'un transport passif vers la lumière.

- **Passage d' AC dérivés du sérum :**

Dans le cas de vaccination par voie nasale avec des vaccins vivants atténués, il est évident que la sécrétion d' Ig A et Ig M se fait par les cellules de l'épithélium nasal et ceci localement de façon active. Les Ig G nasales deviennent des Ac sériques par transsudation passive de l'espace intravasculaire.

Les Ig A locales sont un déterminant majeur dans la résistance de l'infection et la maladie chez des volontaires frappés par un virus sauvage. Les Ig A présentes dans le tractus respiratoire sont les médiateurs les plus importants de la protection contre une infection naturelle à virus sauvage. Y participent également les cellules cytotoxiques T et la production de lymphokines.

En règle générale, ce type de recombinants a montré qu'il était sans danger immunogénique, non transmissible et qu'il assurait une protection, mais également une résistance contre les souches de virus sauvage.

Ces recombinants sont génétiquement stables et ils confèrent une immunité plus durable en stimulant la persistance de cellules mémoires cytotoxiques.

Une autre étude a permis de mesurer comparativement deux vaccins : vivant et inactivé dans la protection contre l'infection naturelle et la comparaison de

l'immunogénicité.

**Vaccin Vivant atténué administré  
par voie nasale**

**Vaccin inactivé administré  
par voie intramusculaire**

**Protection contre la maladie**

100 %

72 %

La transmission du virus influenza semble être plus efficacement arrêtée par un vaccin vivant que par un vaccin inactivé. (8)

**Comparaison de l'Immunogénicité**

44% = Ac inhibant  
L'hémagglutination

94% = Ac inhibant  
L'hémagglutination

avec 69% = Ig A

avec 31% = Ig A

**IV - 3 ETUDES CHEZ LES ENFANTS**

( 16 - 33 - 5 - 41 - 3 - 23 )

De nombreuses études ont été menées aux U.S.A afin d'étudier l'immunogénicité et les éventuelles réactions qui pourraient survenir secondairement à une vaccination par un vaccin atténué.

En U.R.S.S. on s'est attardé à voir l'étendue de la vaccination chez des enfants scolarisés, au JAPON à l'étude de la transmission virale dans la communauté, il était bon de juger également de son innocuité pour en permettre l'utilisation chez des enfants. (33)

Remarques : (16) Morbidité chez les enfants = 42% (touchés par l'infection annuelle)

Maladies respiratoires aiguës = 36% (10% tractus respiratoire bas)

Pourcentage d'hospitalisation d'enfants de 5 ans avec maladies aiguës du tractus respiratoire voisin de celui des personnes âgées.

## **IV - 3 - 1 PROTOCOLE - SURVEILLANCE**

### **IV - 3 - 1 - 1 Le Choix**

Pour participer à l'étude, des enfants en bas âge, des enfants scolarisés, des adolescents ont été recrutés par des centres médicaux comme le Texas Medical Center. Ils se doivent d'être domiciliés dans un rayon proche du centre d'étude afin d'être le plus disponible possible.

### **IV - 3 - 1 - 2 La surveillance avant injection (41 - 16)**

Elle débute quatre semaines environ avant la première injection.

Un examen clinique rigoureux est effectué par un pédiatre; on tient compte de l'historique médical du patient. des examens complémentaires sont réalisés avec NFS, analyse d'urine, ECG, radiographie pulmonaire, examen dentaire, sérologie de l'hépatite B, recueil d'échantillons de sérum, de sécrétions nasales et respiratoires.

### **IV - 3 - 1 - 3 Les différentes souches utilisées.**

Il existe deux types de vaccins : monovalents contenant soit  $H_1 N_1$  soit  $H_3 N_2$  et des vaccins bivalents contenant les deux,  $H_1 N_1$  et  $H_3 N_2$ .

Des expériences ont été tentées pour voir si en injectant deux vaccins monovalents l'un contenant H<sub>1</sub> N<sub>1</sub> l'autre H<sub>3</sub> N<sub>2</sub>, ou en injectant un vaccin bivalent contenant à la fois H<sub>1</sub> N<sub>1</sub> et H<sub>3</sub> N<sub>2</sub>, la réponse antigénique était la même, il ne semblerait donc pas y avoir une énorme différence.

Ces vaccins sont dilués au demi avant leur administration.

Ces vaccins sont administrés dans un volume de 0,25 ml et préparés à partir de recombinants.

#### **4- Mode d'emploi**

La dose est variable = 10<sup>6</sup> à 10<sup>7</sup> EID<sub>50</sub>

Le protocole se déroule en deux injections à l'aide d'un spray que l'on effectue dans chaque narine. La deuxième injection est réalisée en moyenne 21 jours plus tard.

Une étude comparative est systématiquement mise en place par rapport à un placebo (normal allantoïc fluid).

#### **5 - Réactions**

Le vaccin est bien toléré.

Fièvre < 1%

Pas d'altération de l'état général.

Pas de signes caractéristiques de maladies respiratoires aiguës.

Une revaccination permet de diminuer la fréquence des symptômes, des signes respiratoires bénins.

Une température de plus de 37,8°C est considérée comme de la fièvre.

Les symptômes et les signes sont répertoriés sur une échelle de 1 à 3 (faible, modéré, sévère).

#### **6 - Surveillance après injection**

Après injection et dans les jours qui suivent, une surveillance rigoureuse est instaurée avec :

Etude des réactions secondaires : symptômes locaux, généraux et respiratoires; suivi à long terme d'éventuelles maladies respiratoires aiguës. Des visites en clinique ou à la maison sont réalisées. On procède à des tests sérologiques, à des recueils d'échantillons (lavage de nez avec du Ringer Lactate) à 4 semaines et six mois après, pour l'isolement du virus et à un examen physique. Une surveillance journalière doit être effectuée par les parents concernant la température axillaire, la survenue de réactions fébriles ou autres.

#### IV - 3 - 2 Résultats : (5 - 31)

De nombreuses études ont été entreprises en U . R . S . S comme aux U . S . A. pour étudier la vaccination chez de jeunes enfants par des vaccins vivants atténués, par voie nasale.

Chez ces enfants, deux injections de 0,25 ml sont nécessaires par des vaccins monovalents ou bivalents. On a pu également démontrer qu'avec une seule dose, on a une élévation du taux d'anticorps chez 60% des sujets vaccinés.

Les recombinants étudiés sont stables génétiquement après répllication prolongée chez les enfants. ils n'ont pas causé de réactions secondaires.

$H_1 N_1$  donnerait des maladies moins graves que  $H_3 N_2$  au cours d'une infection naturelle.

$H_3 N_2$  induit des niveaux d'Ac plus élevés que  $H_1 N_1$  aussi bien chez des sujets séro-négatifs que séro-positifs.

De multiples doses de vaccins devraient donner de meilleurs taux d'Ac.

2 doses : Ac = 75 à 95 %

1 dose : Ac = 60 %

Le vaccin vivant atténué donné à 2 doses semble être plus protecteur

que le vaccin inactivé donné une fois.

L'avantage du vaccin vivant peut être lié au fait qu'il a la capacité de produire des immunoglobulines A sécrétées.

A cause de la circulation de souches virulentes, on recommande souvent l'utilisation de vaccins multivalents avec cependant la possibilité d'interférence entre les deux souches car le taux d'Ac anti H<sub>1</sub> est plus élevé lorsque le vaccin est administré simultanément avec une autre souche.

Le taux d'Ac anti H<sub>3</sub> est quant à lui plus bas.

La plupart des immunoglobulines A et immunoglobulines M sont sécrétées localement.

Ces observations indiquent que la vaccination par voie nasale d'enfants réceptifs avec des virus froids stimulent les deux types de réponse : locale et générale.

Si les vaccins inactivés sont efficaces ils ne confèrent pas une protection complète et récemment l'efficacité de leur administration a été remise en question. C'est la raison pour laquelle on s'est intéressé à des vaccins vivants qui reproduisaient l'infection naturelle dans son ensemble et qui conféraient une immunité plus durable.

## RESULTATS

### Secrétions nasales

Les titres d'immunoglobulines A sont plus élevées que les immunoglobulines G et immunoglobulines M mais la plupart des enfants vaccinés développent également des immunoglobulines M.

La sécrétion d'immunoglobulines G est moins souvent observée.

En résumé les immunoglobulines A et les immunoglobulines M sont sécrétées localement. Ces Ac à activité neutralisante pourraient être médiés par des facteurs non spécifiques neutralisants (Ag internes) et non des facteurs spécifiques

(glycoprotéines de surface). La présence d'Ac spécifiques (immunoglobulines A) a été reliée à la résistance face à certaines infections virales humaines. En général, les Ac locaux induits par la vaccination entraînent une résistance face à une infection naturelle avec des souches sauvages. (31)

Lors d'études comparatives : vaccin vivant par voie nasale  
et vaccin inactivé par voie  
intramusculaire

Le vaccin inactivé ne produit pas une immunité locale avec les immunoglobulines A au cours de la réponse primaire.

Il semble être le contraire au cours de la réponse secondaire après infection par un virus vivant.

Les observations suggèrent que les vaccins vivants sont efficaces contre une infection expérimentale à court terme et contre une maladie acquise naturellement. (23)

Les Ac sériques et locaux donnent une protection et une réponse à l'infection.

La réplication virale au niveau de la porte d'entrée naturelle du virus semble conférer une protection à long terme contre une réinfection supérieure comparée à celle donnée par les vaccins inactivés par voie parentérale.

L'immunité solide conférée par les vaccins vivants est liée à la présence transitoire d'Ac locaux.

Des taux élevés d'immunoglobulines G nasales confèrent une protection évidente mais cet effet ne peut être séparé des immunoglobulines G sériques. (23)

L'observation que les immunoglobulines G nasales ne puissent bloquer la multiplication virale comme les immunoglobulines G sériques n'est pas réellement expliquée. Un rapport récent suggère que le mécanisme de neutralisation du virus influenza A par des Ac sécrétatoires est différent de celui des immunoglobulines G sériques.

Les immunoglobulines A sécrétatoires paraissent bloquer l'attachement du virion et l'internalisation ce qui n'apparaît pas avec les immunoglobulines G.

L'infection par vaccin vivant semble être plus efficace en stimulant la

persistance des cellules T mémoires cytotoxiques ce que ne font pas les vaccins inactivés.

Une dose unique de vaccin vivant donne un stimulus antigénique plus bas que l'infection naturelle mais supérieure à une dose de vaccin inactivé donné par voie IM. (23)

## IV - 4 AUTRES ETUDES

### IV - 4 - 1 SUJETS AGES AVEC MALADIES CHRONIQUES (15)

L'âge moyen est de 65 ans.

Les sujets inclus dans cette étude sont porteurs d'une maladie chronique modérée à sévère : Hypertension artérielle, maladies cardio-vasculaires, ulcère gastrique, cancer de l'estomac, du larynx, du colon, bronchite, maladies neurologiques, dysfonctionnement rénal, diabète. Les volontaires sont recrutés parmi la population, l'étude à lieu en ambulatoire et non en institution.

Cette étude avait pour but de comparer un vaccin vivant (CR 59 = A/korea/1/82 (H3 N)) et un vaccin inactivé.

Au cours de celle-ci, on a pu démontrer que le vaccin vivant était supérieur pour stimuler des Ac sécrétoires envers l'hémagglutinine du virus, qu'il était sans danger, immunogénique et qu'il induisait beaucoup plus souvent des Ac nasaux (Ig A) que les vaccins inactivés.

Les vaccins vivants atténués par voie intranasale offrent les avantages d'une administration facile, bien acceptée et une réponse immunitaire incluant une sécrétion nasale d'Ac.

92% des sujets ayant participé à cette étude n'ont développé aucun signe clinique ni de symptômes d'infection respiratoire après vaccination.

TABLEAU 1

Sécrétions Nasales	
CR 59	Vaccin inactivé
Ig G et / ou Ig A to H <sub>3</sub> HA 72%	23%
H <sub>1</sub> HA 72%	25%
Ig A to H <sub>3</sub> HA 63%	23%
Ig A to H <sub>1</sub> HA 63%	17%

TABLEAU 2

Anticorps seriques	
HAI H <sub>1</sub> HA 78%	vaccin inactivé monovalent
HAI H <sub>3</sub> HA 19%	CR 59

En conclusion, les vaccins vivants CR peuvent infecter la plupart des sujets âgés avec des maladies chroniques et peuvent stimuler une immunité locale meilleure que celle des vaccins inactivés.

L'inoculation intranasale apparaît sans danger, même chez des sujets avec des obstructions pulmonaires sévères.

#### IV - 4 - 2 ADULTES

(35 - 7)

Sont exclus de l'étude : les femmes enceintes, les sujets allergiques à l'oeuf, les sujets atteints de maladies aiguës ou chroniques.

Deux études sont présentées : l'une concerne une comparaison entre virus réassortis froids et aviaires.

L'autre, une comparaison entre vaccin vivant et inactivé chez des adultes séronégatifs.

#### 1 - Virus réassortis froids aviaires (35)

L'immunogénicité de vaccins "froids et aviaires" est comparable.

Cependant, le vaccin aviaire a induit moins de résistance contre une infection à virus sauvages que le vaccin "froid".

Nous avons trouvé que les virus réassortis étaient similaires dans les taux d'atténuation, d'infectivité, d'immunogénicité et d'efficacité pour chaque sous type de l'hémagglutinine.

	ah H.N.	Ca H.N.
Serum	88 %	96 %
Nez	78 %	91 %

Avec les réassortants aviaires  $H_3 N_2$  et froids  $H_3 N_2$  l'immunogénicité est meilleure.

En comparant la protection qui peuvent conférer ces vaccins face à une infection avec un virus sauvage, les résultats sont les suivants :

- vaccin aviaire	=	100 %
- vaccin froid	=	88 %
- vaccin inactivé	=	86 %

En résumé, les vaccins inactivés produisent des taux élevés d'Ac sériques mais des taux d'Ac nasaux bas par comparaison à des vaccins vivants. Les deux types d'Ac sériques et locaux sont importants.

## 2 - Comparaison vaccin vivant / vaccin inactivé chez des adultes séronégatifs (7)

Vaccin vivant		Vaccin inactivé
<b>Sérum</b>		
Ig A	83 %	96 %
Ig G	72 %	100 %

Les vaccins inactivés entraînent des taux plus élevés d'Ac que les vaccins vivants.

Vaccin vivant		Vaccin inactivé
<b>Nez</b>		
Ig A	83 %	38 %
Ig G	59 %	94 %

Les Ig A, Ig G sériques et les Ig G nasales se maintiennent pendant au moins six mois.

Les vaccins vivants entraînent une durée de vie des Ac plus longue dans les deux compartiments ce qui laisse penser que ce type de vaccins serait une alternative certaine aux vaccins inactivés chez des personnes en bonne santé.

Les vaccins inactivés administrés par voie parentérale entraînent des hauts taux d' Ac sanguins et offrent une protection contre la maladie grippale mais la résistance induite est incomplète. Pour cette raison, il est intéressant d'administrer des vaccins vivants, atténués qui stimulent une immunité locale et générale et qui confèraient une protection plus complète et à plus long terme.

**Au niveau du sérum**, on note une élévation du taux d' Ac après vaccination.

Les vaccins inactivés sont plus efficaces que les vaccins vivants dans le fait d'induire la production d' Ac sériques

**Au niveau du nez**, l'immunisation avec des vaccins vivants ou inactivés  $H_1 N_1$  induisent des Ac locaux : Ig M plus souvent qu'avec les vaccins  $H_3 N_2$ .

Les vaccins inactivés stimulent la production d' Ig G plus fréquemment que les vaccins vivants.

Les Ig A sont produites de façon plus importante pour les vaccins vivants (83 %) que pour les vaccins inactivés (38 %).

Ces niveaux d' Ac ont un maximum à deux semaines après vaccination avec des vaccins vivants, quatre semaines après la seconde vaccination avec des vaccins inactivés au niveau de la muqueuse nasale.

Pour les Ig A, on note un maximum à deux semaines puis décroissance.

Pour les Ig G : stabilité entre la 2ème et la 28ème semaine (6 mois) après vaccination.

Des virus vivants atténués administrés à forte dose peuvent induire des niveaux d' Ac sériques de la même importance que ceux induits par l'homologue virus sauvage.

**Ig G locale**

94 % vaccin inactivé

39 % vaccin vivant

**Ig A locale**

38 % vaccin inactivé

83 % de vaccin vivant

Clément et ses collaborateurs ont rapporté que des adultes séropositifs ont des taux d' Ig A et Ig G seriques plus élevés avec les vaccins inactivés.

Maintenant, comparé avec des volontaires non vaccinés, le recombinant assure une meilleure protection contre une primo infection à virus sauvage.

## V - 5 LES VACCINS VIVANTS ATTENUÉS : AVANTAGES - INCONVENIENTS

(11 - 29)

AVANTAGES	INCONVENIENTS
- Simplicité d'administration (aérosols buccaux, instillations nasales)	- La préparation demande une atténuation par passages successifs sur des oeufs embryonnés et une sélection des souches recombinantes d'où un travail laborieux
- Reproduction d'une réaction sérologique analogue à celle de la maladie : sécrétion d'Ac seriques et locaux (Ig A dans le naso pharynx)	- Le délai pour obtenir une souche utilisable est long ce qui est peu compatible avec la rapidité nécessaire pour répondre à la grande variabilité des virus
- Protection locale et générale	- Contrôles longs et délicats indispensables pour s'assurer de la stabilité du virus vaccinal à toutes les étapes de la fabrication
- Protection collective à condition que tout le monde soit vacciné	- Les souches doivent être suffisamment agressives pour être capables de se multiplier mais assez atténuées pour ne pas présenter des risques
- Rendement mille fois supérieur d'où bas prix de revient	- Difficulté de s'assurer que le virus atténué est doué d'un pouvoir antigénique suffisant tout en restant inoffensif et sans être capable de se modifier ou de retrouver sa virulence
- Immunité immédiate	

Ils sont classiquement administrés par voie respiratoire supérieure (généralement par voie nasale bien que la voie buccale ait été utilisée en U.R.S.S.)

Ce type de vaccin n'est pas utilisé sur une grande échelle sauf dans certains pays ( URSS, CHINE) où leur emploi est dirigé vers des groupes de population habituellement non concernés par la vaccination dans les autres pays. (29)

# CONCLUSION

## CONCLUSION

La grippe sévit chaque année en France, la seule arme efficace contre cette maladie reste la vaccination.

A l'heure actuelle, on dispose de vaccins tués, inactivés mais de nombreuses études menées aux USA et en URSS ont montré des résultats prometteurs et encourageants.

Les vaccins vivants atténués administrés par voie nasale constituent l'une des principales voies de recherche. Ces vaccins sont recombinants froids obtenus par croisement entre une souche sauvage de type A / Ann Arbor / 6 / 60 et des souches sauvages contemporaines ( H<sub>1</sub> N<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub> N<sub>2</sub> ).

L'administration s'est faite sur des enfants, des adultes sains, des sujets âgés porteurs de maladies chroniques.

Sur le plan clinique, on a noté une diminution des effets secondaires, la persistance d'une immunité plus longue, une meilleure protection face à une infection naturelle.

Cependant la préparation de ce type de vaccins est longue, délicate ce qui est peu compatible avec la rapidité nécessaire pour répondre à la grande variabilité des virus.

Sans aucun doute l'avenir semble être vers une nouvelle forme d'administration de vaccins antigrippaux : la voie nasale permettant ainsi une extension de la vaccination à un plus grand nombre d'individus.

# **GLOSSAIRE**

- ANENCEPHALIE :** Monstruosité caractérisée par l'absence d'encephale.
- ATRESIE :** Occlusion complète ou incomplète congénitale ou acquise d'un orifice ou d'un conduit naturels.
- EPIDEMIE :** Développement d'une maladie ou d'un phénomène pathologique qui atteint simultanément de nombreux individus répartis dans un territoire plus ou moins étendu et soumis à des influences identiques et inhabituelles. L'apparition est intermittente et la diffusion rapide.
- MORBIDITE :** Pourcentage des malades par rapport au chiffre de la population.
- MORTALITE :** Proportion des décès par rapport à une population dans une période donnée.
- MYOSITE :** Inflammation du tissu musculaire.
- PANDEMIE :** Propagation d'un milieu infectieux à presque tous les habitants d'une région plus ou moins étendue, parfois à l'humanité toute entière.
- RHABDOMYOLYSE :** Destruction du muscle strié s'accompagnant de contractures douloureuses des masses musculaires, de myoglobinurie des taux sanguins des fibres musculaires (CDK, Aldolase, LDH).

# BIBLIOGRAPHIE

- 1 NIZAR. A., BENTEJAC. M.C., : La vaccination anti-grippale = qui, quand, comment, pourquoi ? - La vie médicale, Mars 1982
- 2 NIZAR. A. : La vaccination - Institut Merieux 3ème Edition 1987
- 3 ALEXANDROVA E.I., POLEZHAEV F.I., BUDILOVSKY G.N., GARMASHOVA L.M., TOPURIA N.A., EGOROV A.Y., ROMEJKO-GURKO Y.R., KOVAL T.A., LISOVSKAYA K.V., KLIMOV A.I. nad GHENDON Y.Z. : Recombinant Cold-Adapted Attenuated Influenzae A vaccines for Use in children - Reactogenicity and Antigenic Activity of Cold Adapted Recombinants and Analysis of Isolates from the vaccines Infection and Immunity, June 1984
- 4 BEARE A.S., HOBSON P., REED S.E., TYRRELL D.A.J. : Antibody Responses to and Efficacy of an inactivated spray vaccine. Bull. Org. Mond Santé - Bull. Wild Health Org - 1969, 41
- 5 BELSHE R. B., LEE P. VAN VORIS, BARTRAM J., and CROOKSHANKS F.K. : Live attenuated Influenza A virus vaccines in children results of a field trial. The journal of infectious diseases volume 150 n° 6, December 1984
- 6 BETTS R.B., GERDON R., DOUGLAS J.R., MURPHY B. R., : Resistance to challenge with influenza A/Hong Kong/123/77 (H1 N1) wild type virus Induced by live attenuated A/Hong Kong/123/77 (H1 N1) Cold Adapted Reassortant virus. The journal of infectious diseases, volume 151 n° 4 April 1985
- 7 CLEMENTS M.L., MURPHY B. R., : Development and Persistence of local and systemic Antibody Responses in Adults Given Live Attenuated or Inactivated Influenza A Virus vaccine, Journal of Clinical Microbiology, Janvier 1986
- 8 CLEMENTS M.L., BETTS R.B., MURPHY B. R. : Advantage of live attenuated Cold-adapted Influenza A virus over Inactivated vaccine for A/Washington/80 (H3 N2) wild-type virus infection. The lancet, March 31 1984
- 9 COX N.J., HUNEIN F., MAASSAB and KENDAL A.P. : Comparative studies of wild type and Cold Mutant (Temperature - Sensitive) Influenzae Viruses = Nonradem Reassortment of genes during preparation of live virus vaccine candidates by recombination at 25° between recent H3 N2 and H1 N1 Epidemic Strains and Cold Adapted A/Ann Arbor/6/60. Virology 97, 1979
- 10 CRAINIC R., NICOLAS J.C., : Virologie médicale - Editions médicales internationales - Collection Biologie médicale
- 11 FERRON V., - Poitiers : Epidémie de grippe dans une collectivité de sujets âgés vaccinés (1991) - Collection Biologie médicale

- 12 GARNIER - DELAMARE : Dictionnaire des termes techniques de médecine - 21ème édition Maloine 1985.
- 13 GEIG : Communication personnelle = La grippe en France au cours de l'hiver 1992-1993
- 14 GORSE G. J., BELSHE R. B. and MUNN N. J. : Local and systemic Antibody Responses in High. Risk Adults Given Live. Attenuated and Inactivated Influenza A Virus Vaccines. *Journal of clinical Microbiology*, May 1988.
- 15 GORSE G. J., BELSHE R. B, M.D., and MUNN N. J., M.D., : *Chest* 1991, 100
- 16 GRUBER W. C., M.D., TABER L. H., M.P., GLEZEN W. P., M.D., CLOVER R. D., M.D, ABELL T.D., PH. D., DEMMLER R. W., M.D., COUCH R. B., : Live attenuated and Inactivated Influenza vaccine in school - age - childre. *AJDC* - volume 144, May 1990
- 17 GIURATI I., - Bordeaux 2 - : Prévention de la grippe (1991) - Thèse de pharmacie
- 18 HANNOUN C. : Epidémiologie de la grippe - *Annales de l'Institut Pasteur. Actualités* (1992) 3, 4
- 19 HANNOUN C. La grippe - Editions techniques - Encyclopédie Médicale Chirurgicale. *Maladies infectieuses* 8 - 069 - A - 10, 1993
- 20 HANNOUN C. : La grippe. *Tempo médical* n° 119 - Janvier 1983
- 21 HANNOUN C. : Les vaccins contre la grippe - *Annales de l'Institut Pasteur - Virologie* 1985, 136 C
- 22 HURAUX J. M., NICOLAS J. C., AGUT H; : Edition Flammarion - *Médecine et Sciences* 1985
- 23 JOHNSON P. R., FELDMAN S., THOMPSON J. M., MAHONEY J. D., and WRIGHT P. F., : Immunity to Influenza A Virus infection in young children = A comparison of Natural infection. Live cold - Adapted vaccine and Inactivated vaccine. *The journal of infectious diseases* volume 154, N° 1, July 1986
- 24 KLAPLAN M.M., WEBSTER R. G., : L'épidémiologie de la grippe - In *les virus = de la grippe au Sida* - Bibliothèque pour la science 84-95
- 25 KENDAL A., HUNEIN F., MOASSAB, GALINA I., ALEXANDROVA and YURI - Z-GHEDON : Development of cold adapted recombinant live, attenuated influenza A vaccine, in the U.S.A and U.R.S.S *Antiviral Research*, 1 - 1981

- 26 LEPINE P; : Les Vaccinations. Que sais-je ? - Presses universitaires de France
- 27 LEVY LUV et VINCENT J., : Un vaccin nasal en 1991 - Impact médecin n° 72 28  
Septembre 1990
- 28 MANICOT C. : La grippe. Revue de l'infirmière, 28 Novembre 1991
- 29 MENDEL M. - Reims (1990) : La grippe = Enquête Epidémiologique et économique  
auprès d'une clientèle officinale et médicale urbaines - Thèse de pharmacie
- 30 Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires N° 2043 - 18 Septembre 1993 - Dossier  
grippe
- 31 BRIAN M. R., NELSON D. L., WRIGHT P.F., TURNEY E. L., PHELAN M. A. and  
CHANOCK R.M. : Secretary and systemic Immunological Response in Children Infected with  
live Attenuated. Influenza A Virus vaccines. Infection and Immunity, June 1982
- 32 REY M. : Vaccinations Editions Masson
- 33 RUDENKO L. G., STEPUSHKIN A. N., MONTO A.S., KENDAL A. P., CRIGORIEVA  
E. P., BURTSEVA E. P., REKSTIN A. R., BELJAEV A. L., BRAGINA V. E., CO N.,  
GHENDON Y. Z. and ALEXENDROVA G. I., : Efficacy of live attenuated and inactivated  
influenza Vaccine in School children and their un vaccinated contacts in Novgorod, Russia.  
Journal des infectious Diseases Octobre 1993 - volume 168 - Number 4
- 34 SALIOU P. : La grippe et sa prévention. GEIG 1993
- 35 SEANS STEPHEN D., MARY LOU CLEMENTS, ROBERT F. BETTS, HUNEINF  
MASSAB, BRIAN R. MURPHY and MARK H. SNYDER : **Comparison of live,  
attenuated H<sub>1</sub> N<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> N<sub>2</sub> Cold - adapted and Avian - Human influenzae A  
reassortant viruses and inactivated virus vaccine in adults - (the journal of infectious  
diseases Volume 158 n° 6 december 1988**
- 36 SNYDER M. H., ROBERT F., BETTS, DEBORDE D., EVELINE L., TIERNEY.,  
CLEMENT M. L., DIERDRE HERRINGTON S. T., SEARS, DOLIN R., HUNEIN F.,  
MAASSAB and MURPHY B. R., : **Four viral genes independently Contribute to  
Attenuation of live influenza A/Ann Arbor/6/60 (H2 N2) Cold - Adapted Reassortant  
Virus Vaccines, Journal of Virology, Feb 1988 Volume 62 N° 2**
- 37 TRIAU R., BENTEJAC M. C., CARBAIGT G., : **Choix et efficacité d'un vaccin anti-  
grippal. La vie médical 8 - 1982 Mars**
- 38 Edition du Vidal 1994 - 70e édition
- 39 Edition du Vidal 1995 - 71e édition

- 40 VILDE J. L., BRICAIRE F., : **Aspects cliniques habituels et inhabituels de la grippe. La vie médicale - Mars 1982**
- 41 KGITEL W. A., COUCH R. B., CATE T. R., HOWARD R., SIX and BAXTER B. D. : **Cold recombinant influenza B/Texas/1/84 vaccins virus (CRB 87) = Attenuation, Immunogenicity and Efficacy against Homotypic challenge. The journal of infection Diseases 1990, 161**
- 42 WRIGHT P. F., BHARGAVA M., PHILIP R., JOHNSON., THOMPSON J., and KARZON D. T., : **Simultaneous administration of live, attenuated influenza A vaccines representing different serotype vaccine, volume 3, September 1985**
- 43 ZAHRADNIK J. M., KASEL J. A., RUSSEL MARTIN R., HOWARD R., SIX and CATE T. R., : **Immune Responses in Serum and Respiratory Secretions Following vaccination with a live Cold. Recombinant (CR 35) and Inactivated A/URSS/77 (H1 N1) influenza Virus Vaccine. Journal of Medical Virology 11 1983**

# **TABLE DES MATIERES**

# INTRODUCTION

## 1ère PARTIE : LES VIRUS GRIPPAUX

<b>INTRODUCTION</b>		p 10
<b>I - 1 NOMENCLATURE</b>		p 12
<b>I - 2 MORPHOLOGIE</b>		p 14
I - 2 - 1	LA NUCLEOCAPSIDE	p 14
I - 2 - 2	L'ENVELOPPE	p 14
I - 2 - 3	LA PROTEINE MATRICIELLE OU PROTEINE DE MEMBRANE INTERNE (M)	p 16
I - 2 - 4	LES PROTEINES NON STRUCTURALES = NS <sub>1</sub> et NS <sub>2</sub>	p 16
<b>I - 3 COMPOSITION ANTIGENIQUE</b>		p 17
I - 3 - 1	LES DIFFERENTS TYPES D' ANTIGENES	p 17
I - 3 - 1 - 1	Les Antigènes internes	p 17
I - 3 - 2 - 2	Les Antigènes externes ou Antigènes d'enveloppe	p 17
I - 3 - 2	LES TROIS TYPES DE VIRUS GRIPPAUX HUMAINS	p 18
I - 3 - 2 - 1	Type A	p 18
I - 3 - 2 - 2	Type B	p 18
I - 3 - 2 - 3	Type C	p 19

<b>I - 3 - 3</b>	<b>Les VARIATIONS ANTIGENIQUES</b>	<b>p 19</b>
I - 3 - 3 - 1	Le glissement ou " Drift "	p 19
I - 3 - 3 - 2	La cassure ou " Shift "	p 19
I - 3 - 3 - 3	La résurgence	p 20
<b>I - 4</b>	<b>CYCLE DE MULTIPLICATION</b>	<b>p 21</b>
 <b>2ème PARTIE : LA MALADIE GRIPPALE</b>  		
<b>INTRODUCTION</b>		<b>p 24</b>
<b>II - 1</b>	<b>HISTORIQUE</b>	<b>p 24</b>
<b>II - 2</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>p 27</b>
II - 2 - 1	MODALITES DE TRANSMISSION	p 27
II - 2 - 2	RESERVOIR DE VIRUS	p 27
II - 2 - 3	POUVOIR PATHOGENE ET VIRULENCE	p 28
II - 2 - 3 - 1	Pouvoir pathogène	
II - 2 - 3 - 2	Virulence	p 29
<b>II - 3</b>	<b>CLINIQUE</b>	<b>p 29</b>
II - 3 - 1	FORMES COMMUNES	p 29
II - 3 - 1 - 1	Les trois phases	p 29

II - 2 - 3 - 2	Tableau clinique selon l'âge et le terrain	p 30
II - 3 - 2	COMPLICATIONS DE LA GRIPPE	p 31
<b>II - 4 DIAGNOSTIC</b>		
II - 4 - 1	DIAGNOSTIC DIRECT	p 32
II - 4 - 2	DIAGNOSTIC INDIRECT	p 32
II - 5	RESEAU DE SURVEILLANCE	p 33

### **3ème PARTIE : LES VACCINS ANTIGRIPPAUX**

INTRODUCTION		p 36
<b>III - 1 LES GRANDES LOIS DE LA VACCINATION ET SON EVOLUTION</b>		
III - 1 - 1	BASES IMMUNOLOGIQUES DES VACCINATIONS	p 37
III - 1 - 2	REponses IMMUNITAIRES INDUITES PAR LA VACCINATION	p 39
III - 1 - 3	FACTEURS INTERVENANT DANS LA REponse VACCINALE IMMUNITAIRE	p 40
III - 1 - 3 - 1	Anticorps maternels	p 40
III - 1 - 3 - 2	Nature et doses de l'antigène	p 41

III - 1 - 3 - 3	Etat nutritionnel	p 41
III - 2	LES VACCINS UTILISES A CE JOUR EN FRANCE = LES VACCINS INACTIVES OU TUES	p 41
III - 2 - 1	CULTURE - PREPARATION	p 41
III - 2 - 2	REPOSE IMMUNITAIRE	p 42
III - 2 - 3	LISTING DES PRODUITS COMMERCIALISES LES DEUX DERNIERES ANNEES	p 43 p 44
III - 2 - 4	INDICATIONS	p 46
III - 2 - 5	EFFETS SECONDAIRES - CONTRE INDICATIONS	p 47
 <b>4ème PARTIE : LES VACCINS DU FUTUR - VACCINS VIVANTS ATTENUES PAR VOIE ORALE</b>  		
INTRODUCTION		p 48
IV - 1	COMPOSITION - CONTRIBUTION GENETIQUE A L'ATTENUATION	p 49
IV - 1 - 1	COMPOSITION	p 49
IV - 1 - 1 - 1	Souches donneuses	p 49
IV - 1 - 1 - 2	Recombinants	p 49
IV - 1 - 2	PROCEDES D' ATTENUATION	p 50

<b>IV - 2</b>	<b>IMMUNOGENICITE - DOUBLE REPONSE - HUMORALE ET LOCALE</b>	<b>p 53</b>
<b>IV - 3</b>	<b>ETUDES CHEZ LES ENFANTS</b>	<b>p 56</b>
<b>IV - 3 - 1</b>	<b>PROTOCOLE - SURVEILLANCE</b>	<b>p 57</b>
	<b>IV - 3 - 1 - 1 Le choix</b>	<b>p 57</b>
	<b>IV - 3 - 1 - 2 La surveillance avant injection</b>	<b>p 57</b>
	<b>IV - 3 - 1 - 3 Les différentes souches utilisées</b>	<b>p 57</b>
	<b>IV - 3 - 1 - 4 Les modes d'emploi</b>	<b>p 58</b>
	<b>IV - 3 - 1 - 5 Les réactions</b>	<b>p 58</b>
	<b>IV - 3 - 1 - 6 La surveillance après injection</b>	<b>p 58</b>
<b>IV - 3 - 2</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>p 59</b>
<b>IV - 4</b>	<b>AUTRES ETUDES</b>	<b>p 62</b>
<b>IV - 4 - 1</b>	<b>LES SUJETS AGES AVEC MALADIES CHRONIQUES</b>	<b>p 62</b>
<b>IV - 4 - 2</b>	<b>Les ADULTES</b>	<b>p 64</b>
<b>IV - 5</b>	<b>LES VACCINS VIVANTS ATTENUES : AVANTAGES - INCONVENIENTS</b>	<b>p 67</b>
	<b>CONCLUSION</b>	<b>p 69</b>
	<b>GLOSSAIRE</b>	<b>p 71</b>

---

**RESUME :**

Depuis de nombreuses années, la vaccination anti-grippale constitue un véritable enjeu économique.

Une nouvelle génération de vaccins vivants atténués a fait l'objet d'études aux U.S.A. et en U.R.S.S. sur des groupes d'enfants scolarisés. La voie d'administration requise a été la voie nasale, principale porte d'entrée du virus. On a ainsi pu démontrer que ces vaccins étaient sans danger, immunogéniques, non transmissibles.

Ils confèrent une immunité plus durable. L'intérêt de ce type de vaccins repose sur une meilleure tolérance, une simplicité d'administration et par cela même à une extension de leur utilisation à un plus grand nombre d'individus.

---

---

**MOTS - CLES :**

- Vaccins vivants
  - Grippe
  - Essais thérapeutiques
- 

**JURY :**

Président  
Juge  
Juge

Monsieur le Professeur NICOLAS  
Madame BONFANTI - Pharmacien  
Madame Le Professeur BOSGIRAUD

---