La demande non commerciale dans l'industrie du vaccin antigrippal

Maxime Dufour

▶ **To cite this version:**

Maxime Dufour. La demande non commerciale dans l'industrie du vaccin antigrippal. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01638335

HAL Id: dumas-01638335

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01638335

Submitted on 20 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016 N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2016

par

Dufour Maxime

Né le 29/03/1989 à Rouen

La demande non commerciale dans l'industrie du vaccin antigrippal

Président du jury : *Vérité, Philippe, Professeur de chimie analytique*

Membres du jury : *Mourez, Thomas, Maître de conférences Virologie*

Loir, Pascal, Responsable planification Contrôle Qualité Sanofi Pasteur

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS : Professeur Michel GUERBET Professeur
Benoit VEBER Professeur
Pascal JOLY Professeur
Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURSDESUNIVERSITES–PRATICIENSHOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (surnombre)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie-Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (surnombre)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (surnombre)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINE	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline SAVOYE–COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRESDECONFERENCESDESUNIVERSITES–PRATICIENSHOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	Immunologie
Mr Joël LADNER	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	Anatomie

PROFESSEURAGREGEOUCERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRESDECONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURSASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURCERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais

ASSISTANTHOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie

ATTACHESTEMPORAIRESD'ENSEIGNEMENTETDERECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR Médecine générale

PROFESSEURSASSOCIESAMI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR Médecine générale

MAITREDECONFERENCESASSOCIEAMI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRESDECONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) Mme
Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079) Mr
Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076) Mr
Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie Mme
Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle	HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME
CB - Centre Henri Becquerel	CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	SJ – Saint Julien Rouen

Sommaire

Introduction 12
1. Généralités : le système immunitaire de l'Homme 14
1.1. L'immunité innée 14
1.2. L'immunité adaptative 16
1.3. Les anticorps et leur mécanisme d'action 18
2. La grippe et le virus Influenza 20
2.1. Multiplication et variabilité du virus 23
2.2. Clinique 27
2.3. Diagnostic 34
2.4. Traitement 35
2.4.1. Chimiothérapie antigrippale 35
2.4.2. Prophylaxie 35
2.5. Epidémiologie 38
3. Le vaccin contre la grippe 42
3.1. Contenu du vaccin inactivé 44
3.1.1. Principe actif et excipients 44
3.1.2. Rôle des adjuvants et tolérance 44
3.2. Procédé de fabrication du vaccin de la grippe 46
3.3. Corrélat de protection et taux d'efficacité clinique du vaccin inactivé 51
3.4. Couverture vaccinale en France 55
3.5. Alternative au vaccin antigrippal par voie parentérale 56
4. Gestion de la Supply Chain 58
4.1. La demande commerciale 59
4.2. La Demande Non Commerciale 62
4.2.1. L'activité « projets » 63
4.2.2. L'activité prévisible 69
4.2.3. L'activité aléatoire 74
4.2.4. Evolution de la Demande Non Commerciale 74
4.2.4. Enjeux de la bonne prise en charge de la demande 75
5. Conclusion 77
6. Annexe 80
7. Références bibliographiques 88

Introduction

Les virus infectent l'homme depuis son origine, et on observe régulièrement l'émergence de nouveaux virus pathogènes chez l'homme, le plus souvent à partir de réservoirs animaux. Depuis longtemps, on cherche à comprendre leurs origines, leur évolution, et les moyens de les combattre.

Ces organismes se reproduisent à partir de leur propre matériel génétique mais nécessitent d'infecter une cellule hôte pour y parvenir. Certains sont bénins et d'autres pathogènes, ce qui a poussé les chercheurs à développer des vaccins afin de les combattre. Le meilleur exemple est celui contre la variole, maladie qui a été éradiquée dans les années 80 à la suite de vastes campagnes de vaccination conduites sous l'autorité de l'OMS. Mais les virus développent sans cesse des stratégies d'échappement, afin de survivre.

Le virus Influenza est connu pour son épidémiologie saisonnière en zone tempérée. Il est également tristement célèbre pour être le virus responsable de la dernière plus grande pandémie. En effet, en 1918, il a décimé plus d'êtres humains que la Première Guerre mondiale, et ce en un temps record. Ce virus, parfois banalisé, parfois craint, reste un défi de taille pour l'Homme. Et bientôt 100 ans après la dernière grande tragédie, le virus parvient toujours à contrecarrer les politiques de vaccination grâce à des mutations.

L'industrie pharmaceutique joue un rôle clef dans l'élaboration du vaccin antigrippal. Cependant cette production est complexe et nécessite une parfaite organisation entre ses différentes composantes. C'est pourquoi elle sera décrite en détail dans cette thèse, ce qui permettra d'aborder ensuite une notion particulière à l'industrie de la biotechnologie : la demande non commerciale.

La demande non commerciale (DNC) concerne la demande interne au laboratoire pharmaceutique. De par son appellation, elle s'oppose à la demande commerciale (DC) qui concerne les clients de l'entreprise. On peut alors d'ores et déjà distinguer deux types de demandeurs : les clients commerciaux qui par définition achètent les vaccins mis à disposition par l'entreprise et les demandeurs non-commerciaux. Cette distinction a son importance car elle représente l'une des spécificités du monde du vaccin. Par habitude, on considère que la chaîne logistique ne répond qu'à un seul type de demande, celle qui provient du client. Pourtant il sera montré dans ce mémoire que le demandeur n'est pas que le seul client. Le développement, la réglementation spécifique au produit et d'autres éléments viennent ainsi s'ajouter à cette demande commerciale. A tel point qu'il devient essentiel aujourd'hui d'avoir une approche complète de la demande afin de l'intégrer de la meilleure des façons dans le processus de planification.

Dans la première moitié de ce manuscrit, nous rappellerons quelques généralités sur l'immunité, sur le virus de la grippe, et sur les moyens de lutter contre celui-ci. Dans une seconde partie, nous décrirons la chaîne logistique mise en place dans l'industrie du vaccin avec les différents types de demandes générées.

1. Généralités : le système immunitaire de l'Homme

Au cours du temps, les organismes ont développé divers mécanismes de défense contre les infections. Ces mécanismes de défense contre les éléments étrangers définissent l'immunité. Trois types de défense se distinguent : immunité intrinsèque, immunité innée et immunité adaptative. Même si ces modes de réponse diffèrent, ils n'en restent pas moins liés et dépendants.

La première défense, intrinsèque, correspond aux barrières physiques et chimiques : la peau, les muqueuses, le pH… Une fois que le virus passe cette barrière, la deuxième défense, innée, entre en jeu.

1.1. L'immunité innée

Cette défense fonctionne continuellement chez un individu immunocompétent. L'immunité innée se caractérise de trois façons : elle induit une réponse immédiate, ne requiert pas de reconnaissance spécifique et n'a pas de mémoire. Deux fonctions la définissent : une fonction antivirale directe et une fonction immunorégulatrice, de recrutement et d'activation de l'immunité adaptative. Concernant la fonction antivirale, celle-ci se segmente à son tour en deux voies : l'immunité innée intracellulaire dépendant essentiellement des interférons de type 1 et l'immunité extracellulaire.

Cinq grandes familles d'acteurs sont responsables de cette défense innée : le couple PRR (Pattern Recognition Receptors) - PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns), les interférons, les granulocytes neutrophiles, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules NK. Parmi les PRR se retrouvent les lectines de type C, les TLR (Toll Like Receptors) et RLR (Retinoid acid-inductible gene Like Receptors) qui ont pour rôle la détection des pathogènes. Les lectines de type C reconnaissent les motifs exprimés sur des protéines de surface de virus enveloppés (VIH et Ebola par exemple). Les TLR sont des protéines transmembranaires qui génèrent, après reconnaissance du pathogène, la production de nombreux facteurs telles que des cytokines inflammatoires (interférons, IL-1, IL-6 et TNF-alpha). On retrouve parmi les TLR les récepteurs endosomaux TLR3, 7 et 8 qui reconnaissent l'ARN d'Influenza virus. Enfin, les RLR sont des protéines cytosoliques parmi lesquelles se trouvent les hélicases à ARN spécialisées dans la reconnaissance des ARN viraux dans le cytoplasme et les récepteurs à ADN cytosoliques spécialisés dans la reconnaissance d'ADN double brin.

Trois types d'interférons (IFN) coexistent : type 1 (α et ß) intracellulaire, type 2 (γ) et type 3 (λ) extracellulaires. Les interférons possèdent des propriétés cytostatiques et agissent comme modulateurs de l'immunité adaptative. Ils représentent majoritairement les cytokines produites par

quasiment toutes les cellules de l'organisme suite à l'activation de l'immunité innée. Les IFN de type 1, après cascade de réactions, rendent la cellule infectée réfractaire à la multiplication virale, et parfois induisent l'apoptose (suicide cellulaire). En plus de ce pouvoir, l'IFN-ß induit la réponse immunitaire adaptative cellulaire. En effet, il se fixe sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) et déclenche leur maturation. Cette action favorise la migration des pDC vers les nœuds lymphatiques, étape indispensable à l'amorce de la réponse adaptative. Les IFN-γ sont quant à eux produits par les lymphocytes Th-1 et cellules NK. Ils induisent la réponse adaptative à médiation cellulaire par stimulation de la réponse T cytotoxique et la production d'anticorps IgG2a.Quant aux IFN-λ, leur champ d'action se restreint aux épithéliums et muqueuses. Leur rôle est le même que celui des IFN de type 1. Les granulocytes neutrophiles et macrophages phagocytent les complexes immuns contenant les agents infectieux en dehors des cellules. Les cellules dendritiques jouent le rôle de coordonnateur entre immunité innée et adaptative. Localisées sous forme immature dans les tissus périphériques, elles expriment des PRR. Lors de la rencontre avec un pathogène, leur maturation débute. Les cellules dendritiques engendrent la sécrétion d'IFN de type 1 pendant leur maturation, ce qui potentialise l'immunité innée. Ces cellules sont tellement importantes qu'elles en deviennent une cible pour les virus. L'infection virale peut aboutir à un blocage de leur maturation, amenuisant au passage l'immunité innée et adaptative. Les cellules NK représentent une famille particulière de lymphocytes circulants dans l'organisme et capables de lyser les cellules étrangères (et saines également) de façon indépendante. Les cellules saines se trouvent protégées via de nombreux mécanismes de régulation. Les cellules NK communiquent également avec les cellules dendritiques et les lymphocytes T puis participent à l'induction de l'immunité adaptative par production d'IFN-γ.

1.2. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative intervient toujours à la suite de la réponse innée et dépend des signaux générés par celle-ci. Cette défense possède une capacité d'apprentissage et établit une mémoire immunologique. Cette mémoire a pour but d'entraîner une réponse plus rapide et efficace en cas de réinfection. Trois types de lymphocytes agissent à ce stade :

- Les lymphocytes B responsables de la production d'anticorps spécifiques du pathogène rencontré
- Les lymphocytes T CD8+ capables de reconnaître spécifiquement les cellules infectées et d'induire leur élimination par effet cytotoxique ou par inhibition de la réplication virale
- Les lymphocytes T CD4+ (ou lymphocytes helper Th) essentiels dans l'implémentation, la maturation ainsi que la régulation des réponses lymphocytaires T CD8+ et B. Les lymphocytes Th se déclinent en différents sous-types afin d'assurer ces différentes fonctions (Th1, Th2,…, Treg).

La cellule dendritique contenant un fragment antigénique devient une cellule présentatrice d'antigène (CPA). Sa migration vers les nœuds lymphatiques est une étape clé marquant le début de l'immunité adaptative. Cette CPA présente un Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) qui contient le peptide antigénique. La cellule dendritique présente ainsi ce fragment antigénique aux lymphocytes TCD4 et TCD8. Il y a alors sélection des lymphocytes T4 conformes. Les lymphocytes T4 correspondant se multiplient puis se différencient en lymphocytes T4 auxiliaires et mémoires. Les lymphocytes T4 auxiliaires libèrent alors dans le milieu des Interleukines (IL). Les lymphocytes T8 conformes nécessitent justement la libération de ces IL pour se multiplier puis se différencier en lymphocytes T8 mémoires et T cytotoxiques, capables de lyser directement le virus ou sa cellule hôte. On parle ainsi d'immunité adaptative cellulaire, par le biais des lymphocytes T cytotoxiques qui lisent directement les cellules infectées.

Le lymphocyte B peut, contrairement aux lymphocytes T, se fixer directement à l'antigène viral grâce à ses anticorps membranaires. Une fois liés, le lymphocyte B déploie des récepteurs à IL. Lorsque ces IL produits par les lymphocytes T4 auxiliaires se fixent aux récepteurs, alors commence la multiplication des lymphocytes B puis leur différenciation en lymphocytes B mémoires et en plasmocytes sécréteurs d'anticorps (Ac) libres circulants. Ces Ac circulants neutralisent les virus en formant des complexes immuns (Ac-Ag) qui seront enfin phagocytés par des macrophages et d'autres cellules phagocytaires. On parle ainsi d'immunité adaptative humorale, par le biais des anticorps circulants dans le sérum. Les voies humorale et cellulaire sont ainsi complémentaires avec les lymphocytes T4 auxiliaires servant de charnière.

Cette réponse adaptative doit cependant être régulée en vue d'éviter des dommages collatéraux. Un contrôle insuffisamment efficace se traduira par des lésions immunopathologiques. Lors d'infections virales, comme la grippe par exemple, la réponse immunitaire peut entraîner des inflammations et se transformer en hyperactivation du système immunitaire, touchant alors des organes vulnérables, comme les poumons, le foie ou encore le système nerveux.

1.3. Les anticorps et leur mécanisme d'action

Les plasmocytes produisent différents isotypes d'Immunoglobulines (Ig) : G, M, A, E et D. Les IgG sont les Ig majoritaires dans le sérum (75% des Ig sériques) et dans l'espace extravasculaire. Elle est la seule classe d'Ig à passer la barrière placentaire. L'IgM est la troisième Ig sérique en termes quantitatifs. C'est la première Ig à être produite par le fœtus ainsi que par les lymphocytes B après stimulation par un antigène. Il a un fort pouvoir agglutinant et neutralisant. L'IgA a la particularité d'être sous forme monomérique dans le sérum et sous forme dimérique dans les sécrétions. Cette dernière est aussi appelée IgA sécrétoire. L'IgA est la seconde Ig la plus abondante dans le sérum mais elle est surtout la principale Ig retrouvée dans les sécrétions : larmes, salive et mucus, ce qui en fait un acteur majeur dans l'immunité mucosale. Enfin l'IgE, dont la concentration sérique est assez faible, joue un rôle dans les réactions allergiques et les maladies parasitaires.

Les anticorps circulants sont connus pour protéger les organes cibles des virus directement introduits dans la circulation générale (comme le virus de l'hépatite B), ou des virus présentant une virémie secondaire à l'infection des voies respiratoires ou digestives (comme le virus de la rougeole, les poliovirus ou le virus de l'hépatite A). C'est pourquoi la vaccination passive est efficace contre ces pathogènes, et la vaccination active facile à mettre en œuvre même avec des vaccins tués ou des sous-unités antigéniques. Dans le cas d'infections des muqueuses et ne donnant pas lieu à une diffusion hématogène, la présence d'anticorps, même spécifiques, dans la circulation générale n'est souvent pas suffisante pour supprimer ou limiter l'infection. Pour lutter contre ces infections deux stratégies doivent être mises en œuvre. La première consiste à favoriser la production d'IgA sécrétoire au niveau de la muqueuse en favorisant l'immunisation ou la réplication d'un virus vaccinal au niveau de la porte d'entrée du virus. Les IgA (dimériques) sont produites proches de la muqueuse et transportées activement, grâce à la présence d'une chaîne J spécifique, de la base vers l'apex des cellules épithéliales où elles sont libérées à la surface des muqueuses. Lors de cette transcytose, il est démontré que ces IgA possèdent une activité neutralisante intracellulaire, et seraient actifs même lorsque la cellule est infectée (Mazanec, Kaetzel et al. 1992; Yan, Lamm et al. 2002). La quantité d'IgA, et leur affinité, déterminent la résistance à l'infection virale, prévenant l'infection ou la ré-infection, diminuant son intensité, et participant à la clairance virale (Clements, Betts et al. 1986). Une fois libérées à la surface mucosale, la nature des IgA leur confère une plus grande résistance à la protéolyse que les IgG. La réponse IgA est rapidement activée, et détectable, lors d'une infection, mais chute en quelques mois. C'est pourquoi, il est assez fréquent d'observer des réinfections au niveau des

muqueuses, et cela explique pourquoi les vaccins dont le but est d'induire des IgA nécessitent plusieurs administrations. La réponse IgA est également de meilleure qualité au niveau du site de réplication du virus qu'à distance, suggérant que l'immunité mucosale est mieux induite si l'antigène est présenté au niveau de la porte d'entrée du virus sauvage. Les vaccins vivants atténués sont, à ce titre, les meilleurs candidats pour l'induction d'une réponse mucosale IgA de qualité en raison de leur tropisme, ou parce qu'ils utilisent la même porte d'entrée que le virus pathogène.

La seconde stratégie pour lutter contre les infections virales au niveau des muqueuses, plus difficile et moins efficace, consiste à favoriser la transsudation des IgG circulantes vers la surface mucosale. La transsudation des IgG est en général plus efficace dans les poumons que dans le nasopharynx, elle-même plus efficace que dans le tractus gastro-intestinal, mais reste très inférieure à l'activité des IgA.

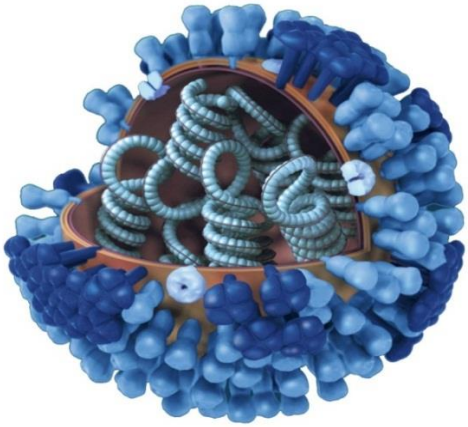
2. La grippe et le virus Influenza

La grippe est provoquée par le virus Influenza. Il appartient à la famille des Orthomyxoviridae qui comprend les genres Influenzavirus A, B et C, ainsi que le genre Thogotovirus responsable de zoonoses. Le terme d'Influenza vient de l'italien « Influenza di freddo » qui signifie l'influence du froid. La grippe est décrite depuis l'antiquité, et l'isolement viral d'Influenza fut réalisé en 1931 (1).

Le virus de la grippe est un virus ubiquiste responsable des grippes humaine (A, B et C) et animale (A) évoluant sous forme d'épidémies ou de pandémies.
Ce virus possède un génome ARN sb négatif (taille 80-120nm) segmenté en huit gènes codant 11 protéines structurales et non structurales : hémagglutinine (HA), neuraminidase (NA), protéines de matrice M1 et M2, protéine nucléaire (NP), protéines non structurales (NS1 et NS2) et polymérases PA, PB1 et PB2 (2, 3). Le virus est enveloppé et porte deux types de protéines de surface antigénique : Hémagglutinines (HA) qui sont les protéines de surface les plus représentées et Neuraminidases (NA).

L'hémagglutinine virale permet la reconnaissance des récepteurs, les acides sialiques, à la surface cellulaire, et la fixation à la cellule. La Neuraminidase, via son activité sialidase, permet la destruction de la liaison cellule-virus afin de libérer le nouveau virion. La NA déclenche aussi la lyse du mucus bronchique. Les protéines d'enveloppe d'influenzavirus A sont polymorphiques. En effet, l'hémagglutinine est classée en 18 sous-types (H1 à H18) et la neuraminidase en 11 sous-types (N1 à N11) (4). Influenza possède ainsi 198 sous-types de virus possibles mais seulement certains sous-types sont retrouvés dans la nature, dû à l'interdépendance HA-NA. Chez l'Homme, H1 à H3 et N1 à N2 sont les principaux sous-types. (5)

La nomenclature des souches est définie de la façon suivante : type/hôte d'origine si non humain/lieu d'origine/numéro de cahier/année d'isolement/Hx Nx (exemple: A/Sydney/5/93/H1N1)



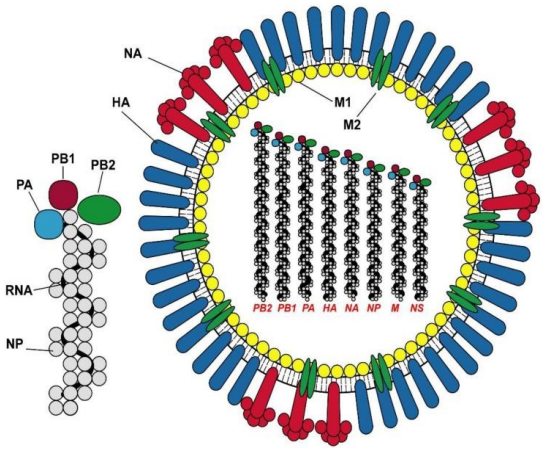


Figure 1 (à gauche) : Représentation graphique 3D d'un virus Influenza générique *(Cambridge University, http://images.google.de/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.thenakedscientists.com%2FHTML%2Fuploads%2FRTEmagicC_3D_Influenza_01.gif_01.gif&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.thenakedscientists.com%2FHTML%2Fscience-news%2Fnews%2F1000089%2F&h=300&w=300&tbnid=eC-zycbYOIc0uM%3A&docid=L0NDQMdX8_9ZqM&ei=vzoJWJfjNomagAa1o5igAw&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=424&page=0&start=0&ndsp=19&ved=0ahUKEwjXvsqlrerPAhUJDcAKHbURBjQQMwgfKAEwAQ&safe=active&bih=662&biw=1366, octobre 2016)*

Figure 2 (à droite) : Représentation schématique du virus Influenza *(Saranya Sridhar , Karl A. Brokstad and Rebecca J. CoxInfluenza Vaccination Strategies: Comparing Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines)*

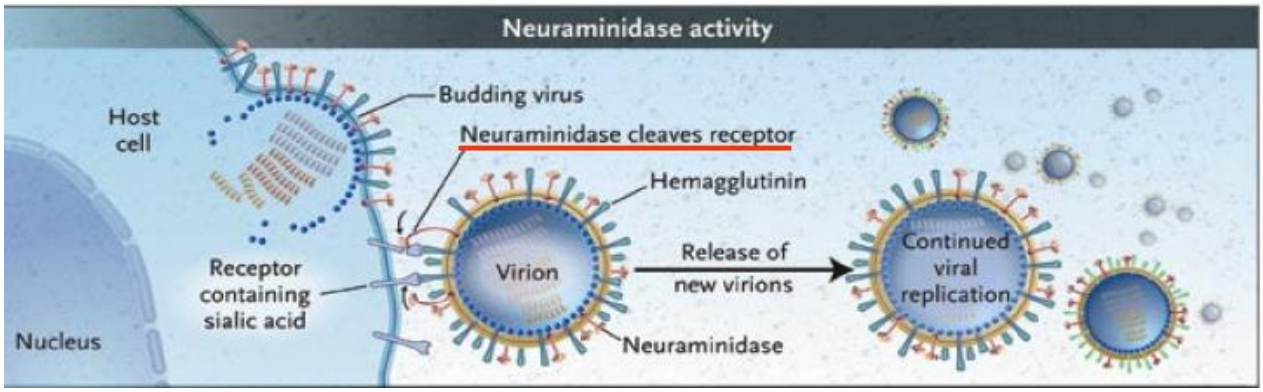


Figure 3 : représentation de l'activité Neuraminidase

Les virus grippaux de type A circulent de façon permanente chez différentes espèces animales, et notamment chez les porcs, chevaux et oiseaux.

Ces derniers servent de réservoirs à tous les sous-types de virus A, et sont vraisemblablement l'hôte original des virus de la grippe. Chez l'oiseau, le virus se multiplie non seulement dans le tractus respiratoire mais également et principalement dans le tractus digestif, d'où l'excrétion de grandes quantités de virus dans les fientes. La grippe aviaire se caractérise chez la volaille d'élevage (poulet notamment) par l'apparition brutale d'une maladie grave et hautement contagieuse. Ce fort pouvoir de transmission peut engendrer un taux de mortalité proche des 100% en 48 heures seulement, d'où les mesures drastiques d'abattage en prévention. Le virus ne se limite pas qu'aux systèmes respiratoire et digestif chez l'oiseau. Il envahit d'autres organes et tissus jusqu'à provoquer des hémorragies internes massives qui lui valent notamment la dénomination « d'Ebola du poulet » (6). Jusqu'en 1997, le porc était considéré comme hôte intermédiaire obligatoire entre l'oiseau et l'homme. C'est l'épisode de la grippe du poulet H5N1 cette année-là, à Hong Kong, qui prouva le contraire avec des virus aviaires déclenchant directement des cas humains de grippe. La contamination de l'homme par le virus aviaire reste tout de même rare et concerne essentiellement les personnes en contact étroit avec l'animal. Cependant la mortalité chez l'homme liée à ce type de virus est élevée puisque l'OMS a recensé 650 cas pour 386 décès dans 16 pays en janvier 2014 pour ce qui concerne le virus H5N1. Ces chiffres expliquent la crainte très sérieuse des autorités sanitaires d'une rencontre entre le virus aviaire et le virus humain qui pourrait aboutir à un virus à pouvoir de diffusion interhumaine efficace. Chez les porcs et les chevaux, le virus se multiplie au niveau respiratoire et provoque une maladie semblable. La transmission de virus porcin à l'homme est bien identifiée depuis la pandémie A(H1N1) de 2009. Le porc peut être infecté à la fois par un virus aviaire et par un virus humain ce qui explique la composition génétique des virus porcins très diversifiée (6).

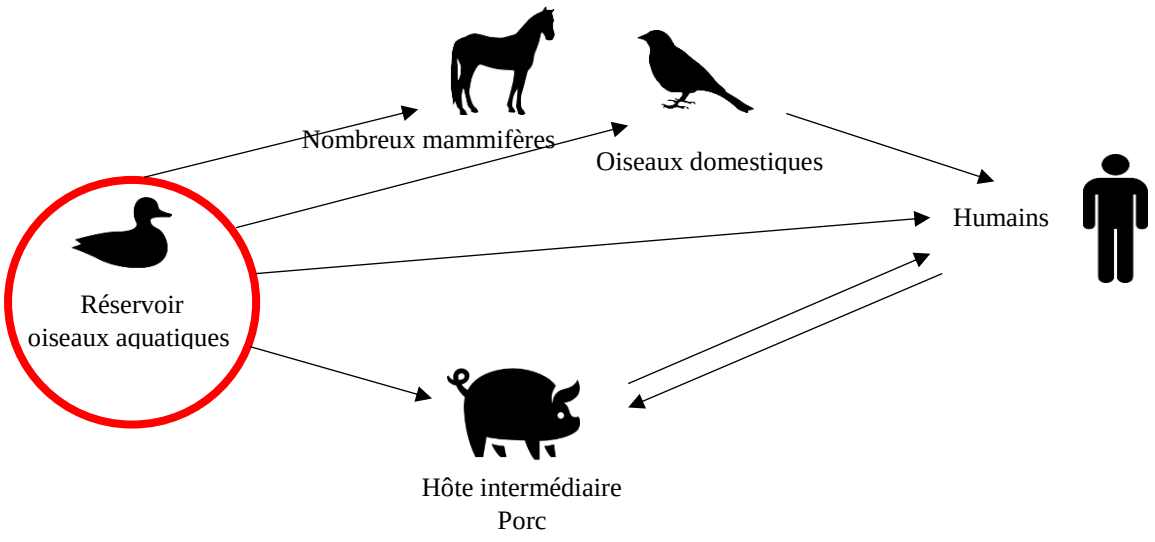


Tableau 4 : Représentation de la transmission du virus

2.1. Multiplication et variabilité du virus

L'ARN génomique de polarité négative sert successivement de matrice à la transcription puis à la réplication. Ces 2 étapes nécessitent une ARN polymérase ARN-dépendante, codée par le génome. Une telle enzyme n'est pas présente dans la cellule hôte et contrairement aux virus à ARN (+), le génome viral ne peut pas être traduit dès sa libération dans le cytoplasme de la cellule infectée. Cette enzyme est donc nécessairement apportée par la particule virale. Immédiatement après l'entrée dans la cellule infectée, l'ARN est transcrit en une succession d'ARN monocistroniques non chevauchants de polarité positive, chacun codant pour une protéine bien définie. Après la traduction, la réplication peut alors s'effectuer. Le génome (-) est cette fois répliqué dans sa totalité en antigénome (+) servant lui-même d'intermédiaire à l'amplification de nouveaux génomes (-).

Ce système de transcription et de réplication des virus à ARN (-) suppose que, d'une part, le virion emmène avec lui sa propre ARN polymérase et que, d'autre part, des signaux de terminaison distinguant les limites de chaque cistron soient reconnus par le complexe de transcription et ignorés par le complexe de réplication (1).

La variabilité du virus est due à deux mécanismes qui concernent toutes les protéines dont les glycoprotéines de surface HA et NA :

- Le réassortiment (cassure) correspond à un échange de segments entiers d'ARN et donc de gènes. La structure segmentée du génome d'Influenza est elle-même responsable de son aptitude à se réassortir en cas d'infection d'une cellule par deux virus. Dans le cas de la grippe, il faudra à tout virus les huit segments spécifiques. Un virus incomplet ne pourra se reproduire.
- La mutation (glissement) correspond à une modification génétique ponctuelle. Elle résulte d'une modification génétique par erreur de lecture lors de la réplication de l'ARN. L'enzyme qui réalise l'opération, l'ARN polymérase, peut se tromper et incorporer une base différente de celle présente sur la matrice.

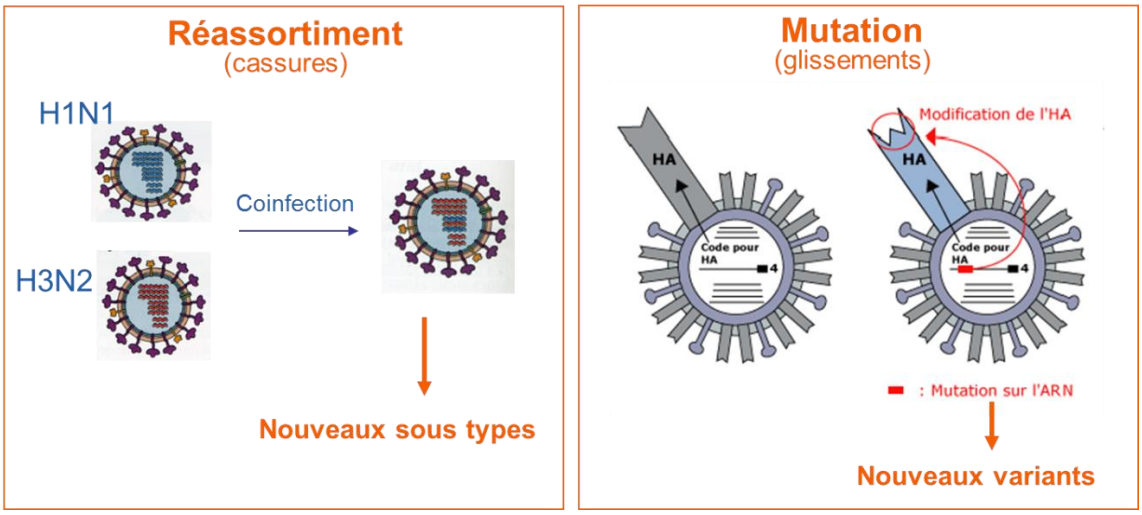
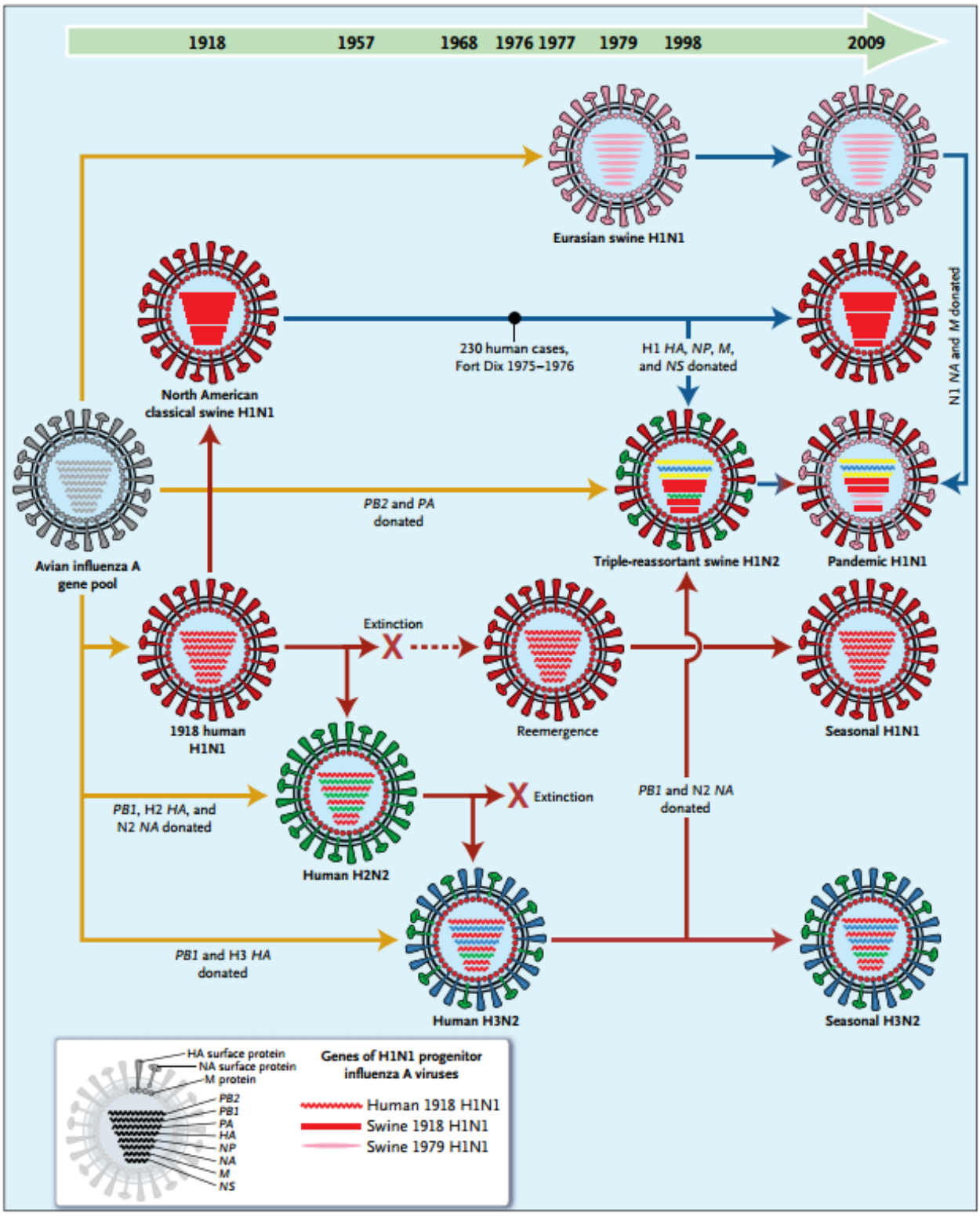


Figure 5 : Représentation des mécanismes responsables de la variabilité du virus *(Chantal Loevenbruck, Evolution virale et menace pandémique, http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/grippe-aviaire/la-menace-pandemique, octobre 2016)*

L'évolution de la souche A du virus depuis 1918 jusqu'en 2009 illustre bien ce phénomène de variation génétique (figure 6). Avant de devenir un virus humain, ce virus devait sans doute provenir d'un virus aviaire qui a su s'adapter aux mammifères. Depuis la pandémie historique de 1918, le virus s'est transformé, diversifié, quitte à laisser certains variants s'éteindre pour laisser place à des variants plus adaptés.

A l'intérieur du réservoir aviaire, de nombreux types de virus circulent parmi les différentes espèces d'oiseaux. Un même oiseau peut alors être infecté par des virus différents, ce qui augmente le risque de réassortiment du virus. C'est ainsi que de nombreux virus avec des propriétés nouvelles apparaissent.

Le virus circulant en 2009, et responsable de la pandémie, appartient à la quatrième génération descendante du virus de 1918. Le virus de 2009 a associé des souches d'origine humaine, aviaire et porcine tout en conservant une partie propre au virus de 1918 (7). Au cours du dernier siècle, les pandémies ont eu tendance à décroître (figure 7). Même s'il est impossible de confirmer, cette tendance à la baisse pourrait s'expliquer par la vaccination mais également par une sélection de virus ayant tendance à rester hautement transmissible tout en diminuant leur pathogénicité. Le virus, malgré son effet délétère sur la santé de l'Homme, a besoin de celui-ci pour vivre.



Genetic Relationships among Human and Relevant Swine Influenza Viruses, 1918–2009.

Figure 6: Relations génétiques parmi les virus Influenza depuis 1918

(David M. Morens, M.D., Jeffery K. Taubenberger, M.D., Ph.D., and Anthony S. Fauci, M.D. The New England Journal of Medicine)

La flèche jaune reflète l'exportation d'un ou plusieurs gènes du virus aviaire.
La flèche rouge en pointillé indique une période sans circulation.
La flèche rouge indique la voie d'évolution du virus
La flèche bleue reflète l'orientation du virus porcin
La flèche bleue-rouge reflète le chemin d'un virus humain d'origine porcine

Mortality Associated with Influenza Pandemics and Selected Seasonal Epidemic Events, 1918–2009.*		
Years	**Circulating Virus (Genetic Mechanism)**	**Excess Deaths from Any Cause** *no. per 100,000 persons/yr*
1918–1919	H1N1 (viral introduction), pandemic	598.0
1928–1929	H1N1 (drift)	96.7
1934–1936	H1N1 (drift)	52.0
1947–1948	H1N1 A' (intrasubtypic reassortment)	8.9
1951–1953	H1N1 (intrasubtypic reassortment)	34.1
1957–1958	H2N2 (antigenic shift), pandemic	40.6
1968–1969	H3N2 (antigenic shift), pandemic	16.9
1972–1973	H3N2 A Port Chalmers (drift)	11.8
1975–1976	H3N2 (drift) and H1N1 ("swine flu" outbreak)	12.4
1977–1978	H3N2 (drift) and H1N1 (viral return)	21.0
1997–1999	H3N2 A Sydney (intrasubtypic reassortment) and H1N1 (drift)	49.5
2003–2004	H3N2 A Fujian (intrasubtypic reassortment) and H1N1 (drift)	17.1
2009	H3N2 and H1N1 (drift) and swine-origin H1N1 (viral introduction), pandemic	?

Figure 7: The Persistent Legacy of the 1918 Influenza Virus

(David M. Morens, M.D., Jeffery K. Taubenberger, M.D., Ph.D., and Anthony S. Fauci, M.D, The Persistent Legacy of the 1918 Influenza Virus, The New England Journal of Medicine)

2.2. Clinique

Le syndrome grippal survient en période épidémique et après une incubation courte (un à trois jours). Il s'accompagne d'une fièvre importante associant frissons, céphalées rétro-orbitaires, myalgies, courbatures, arthralgies, asthénie intense avec rhino-pharyngite et toux. La guérison spontanée intervient en cinq à sept jours après une réascension inconstante et transitoire de la fièvre (8-12).

La grippe est une maladie localisée à l'arbre respiratoire, bien que l'on observe des signes généraux très diffus. Le virus, ayant pénétré l'organisme par inhalation de microgouttelettes projetées par des individus porteurs, se multiplie tout au long de l'arbre respiratoire (du nez jusqu'aux bronchioles). Le tissu cible du virus est l'épithélium respiratoire cilié. Cette multiplication localisée entraîne une nécrose de l'épithélium et donc des lésions intenses mais réversibles. Cette nécrose s'accompagne d'hypersécrétion de mucus bronchique et d'une hypertension modérée dans la petite circulation. La nécrose explique la toux. Fièvre et myalgies seraient dues à la sécrétion de cytokines, d'interféron et d'interleukine 6 en réponse à l'infection virale. Sauf exception, il n'y a pas de virémie et l'infection ne va pas jusqu'à l'alvéole (8-12).

En ce qui concerne les complications possibles, elles peuvent être les suivantes : surinfections broncho-pulmonaires, décompensation d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire, pneumopathie sévère (grippe maligne), plus rarement polyradiculonévrite (syndrome de Guillain-Barré), encéphalite, myocardite, péricardite…

Parmi les causes de décès, deux majeures apparaissent :

- **Surinfection bactérienne** : la nécrose de l'épithélium respiratoire cilié et l'hypersécrétion de mucus transforment l'arbre respiratoire en un milieu de culture pour bactéries. Ce milieu propice à l'infection permet à des bactéries commensales de l'arbre respiratoire supérieur (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, …) de descendre dans la partie inférieure, normalement inaccessible grâce au « tapis muco-ciliaire ». Ces pneumonies à *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae* sont des surinfections très graves.
- Dans la majorité des décès est diagnostiquée une **pneumopathie grippale primitive** (purement virale) qui associe un œdème hémorragique massif à la nécrose de la muqueuse respiratoire ciliée. Cet œdème noie complètement les alvéoles et déclenche un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). Tous les états d'insuffisance cardiaque et respiratoire favorisent cette pneumonie grippale maligne étant donné que les sujets supportent assez mal l'hypersécrétion bronchique et l'hypertension modérée au niveau de la petite circulation (8-12).

Lors de son arrivée dans l'arbre respiratoire, le virus de la grippe A rencontre en premier les pneumocytes 1 et 2. Les pneumocytes 1 sont des cellules plates recouvrant 95% de la surface alvéolaire et permettant la bonne diffusion de gaz entre l'air de la lumière alvéolaire et le sang dans les capillaires tandis que les pneumocytes 2 sont des cellules cuboïdes qui sécrètent un surfactant pulmonaire, important dans la réduction de la tension de la surface alvéolaire. Ces cellules épithéliales se joignent par des jonctions serrées. Chaque alvéole contient quelques macrophages alvéolaires. Les pneumocytes reposent sur une membrane basale qui est juxtaposée avec la membrane basale du capillaire pulmonaire, lui-même collé aux cellules endothéliales (figure 8).
Les cellules endothéliales sont les plus abondantes dans les poumons, atteignant 30% du nombre total (13). Dans l'alvéole, les cellules endothéliales tapissent les capillaires. De leur côté apical, elles sont en contact direct avec le sang circulant et de leur côté baso-latéral elles se lient à la membrane basale qui est apposée à la membrane basale de l'épithélium (13, 14).
Les pneumocytes représentent la cible du virus A. Celui-ci s'attache par son hémagglutinine à une sialosaccharide à la surface du pneumocyte : le pneumocyte 1 exprime des sialosaccharides de type α-2,6-linked, généralement préférés par les virus humains tandis que le pneumocyte 2 exprime des sialosaccharides de type α-2,3-linked préférés par les virus aviaires (15, 16 et 17).

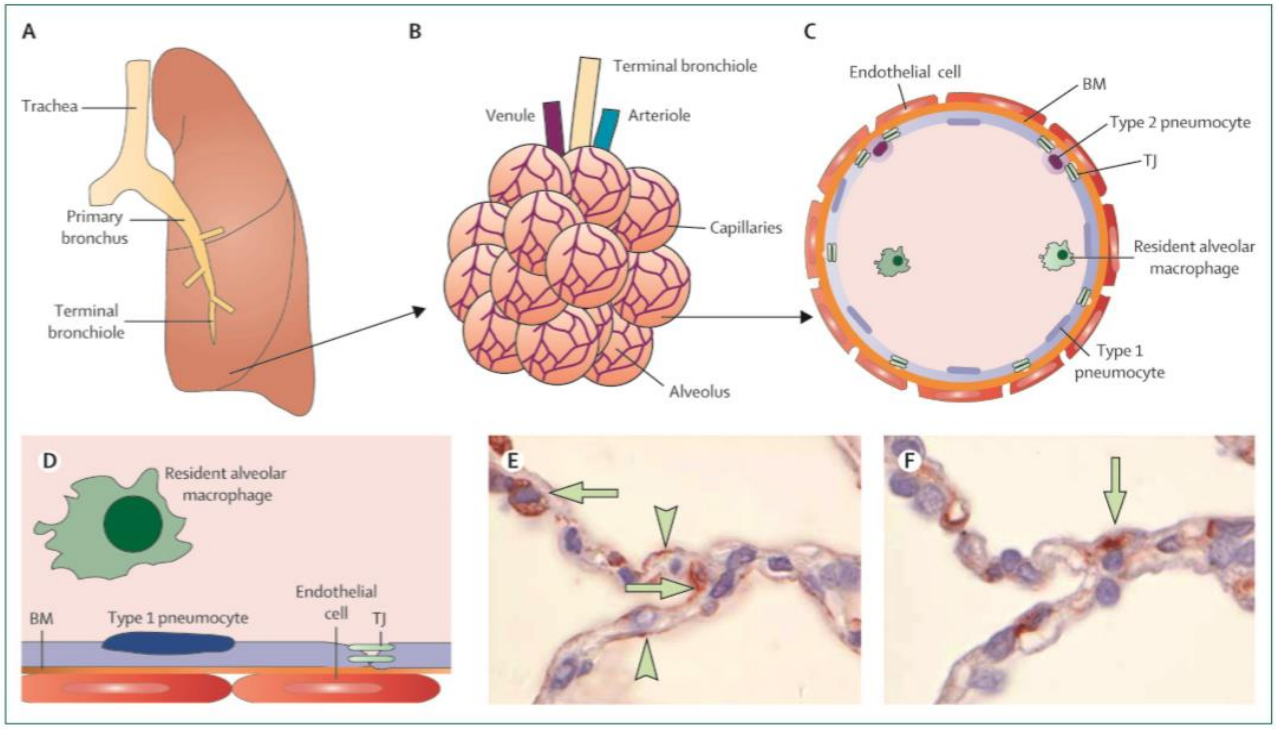


Figure 8 : Représentation schématique de la barrière épithélio-endothéliale dans l'arbre respiratoire humain

(Kirsty R Short, Edwin J B Veldhuis Kroeze, Ron A M Fouchier, Thijs Kuiken Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome)

Ces spécificités d'attachement dépendent de résidus aminoacides spécifiques localisés dans le domaine « receptor-binding » de la tête globulaire de l'hémagglutinine : les positions 190 et 225 pour le virus A H1 et les positions 226 et 228 respectivement pour les virus A H2 et A H3. Le type d'épithélium touché diffère donc selon la souche grippale A.

Très vite après infection, le virus génère une accumulation de fluide dans la lumière alvéolaire par inhibition des canaux sodiques épithéliaux (ENaCs). Cette inhibition est déclenchée par activation des protéines kinase C et phospholipases par l'hémagglutinine virale (18, 19). Il se peut aussi que le canal ionique M2 soit impliqué dans l'inhibition de l'activité du ENaC sur les cellules épithéliales par activation des protéines kinase C (20).

A un stade plus avancé de l'infection, la mort des cellules épithéliales (induite par le virus) joue un rôle clé dans la dégradation de la barrière épithélio-endothéliale (21). Les deux types de morts cellulaires, à savoir nécrose et apoptose, sont retrouvés dans les tissus de patients atteints de Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe par la grippe (22, 23).
L'épithélium joue un rôle important dans l'inhibition de l'œdème pulmonaire et la perte de cellules épithéliales impacte fortement l'architecture du poumon (figure 9). Cette dégradation de la barrière épithélio-endothéliale peut être aggravée par la dégradation des jonctions serrées entre cellules épithéliales uniquement par certains types de souches A (24).

Les cellules épithéliales infectées par le virus réagissent en produisant des cytokines, dont TNF-α (Tumor Necrosis Factor α), qui recrutent neutrophiles et monocytes par chimiotaxie directe sur les cellules endothéliales.

Les neutrophiles atteignent en un jour l'alvéole après infection par le virus Influenza (25) et rejoignent des leucocytes résidents (macrophages alvéolaires). Le neutrophile, à durée de vie courte, est « extravasé » du sang à la lumière alvéolaire via l'activation de molécules d'adhésion tels que E-selectin et P-selectin (en réponse à un stimulus pro-inflammatoire). Les neutrophiles activés phagocytent les pathogènes. Le phagosome résultant peut alors fusionner avec les granules intra cytoplasmiques primaires, secondaires et tertiaires qui contiennent des composants toxiques afin de tuer le pathogène (14, 26 et 27). Les neutrophiles peuvent aussi piéger et tuer les pathogènes par formation de pièges extracellulaires contenant notamment des composants antimicrobiotiques (28). Une étude portée sur des souris affaiblies démontre l'importance de ces neutrophiles dans l'inhibition de la réplication du virus : ces souris affaiblies en neutrophiles possédaient un titre viral plus important dans les poumons, en comparaison avec des souris témoins (29). Cependant, il a aussi été démontré que dans les cas de SRDA, les concentrations en neutrophiles étaient liées à la dégradation de la barrière épithélial-endothéliale et donc à la sévérité de la maladie (30). En effet, par la production

de dérivés réactifs de l'oxygène, les neutrophiles peuvent non seulement tuer les pathogènes, mais aussi dégrader l'alvéole (31, 32).

Tout comme les neutrophiles, les macrophages sont un représentant important de la réponse immune innée contre l'infection influenza. Le macrophage ingère dans un premier temps le pathogène. Ce dernier phagocyté est ensuite tué (32). Les macrophages produisent aussi un vaste nombre de cytokines, pro et anti-inflammatoires. Deux types de macrophages se distinguent dans l'alvéole pulmonaire :

- Les macrophages alvéolaires, cellules résidants à durée de vie longue et présentes à une concentration moyenne de 7 par alvéole, jouent un rôle dans l'inhibition de la réplication du virus influenza (33, 34);
- Les macrophages recrutés. En cas d'infection par le virus Influenza, les macrophages alvéolaires deviennent plus nombreux, notamment grâce aux monocytes passant du sang à l'alvéole par les chémokines (CCL2, CCL5, CXCL10) où ils se différencient en macrophages. Ces « macrophages recrutés » produisent des taux de cytokines pro-inflammatoires de façon plus significative que les macrophages alvéolaires (35, 36).

Après infection par le virus, les macrophages recrutés réagissent de trois façons (figures 9, 10 et 11). Ils peuvent d'abord exprimer la molécule TRAIL. Cette molécule induit alors l'apoptose des cellules épithéliales par interaction avec le « death receptor 5 » (37). Les macrophages recrutés sont aussi capables d'accroître le taux l'oxyde nitrique. Celui-ci se combine avec un superoxyde pour former du peroxinitrite qui à la fois tue les pathogènes et endommage les cellules saines (38, 39). Enfin les macrophages recrutés produisent des quantités importantes de cytokines proinflammatoires (40). Cette induction censée jouer à la base un rôle significatif dans la réponse antivirale exacerbe finalement cette réponse inflammatoire jusqu'à endommager la barrière épithélio-endothéliale (41).

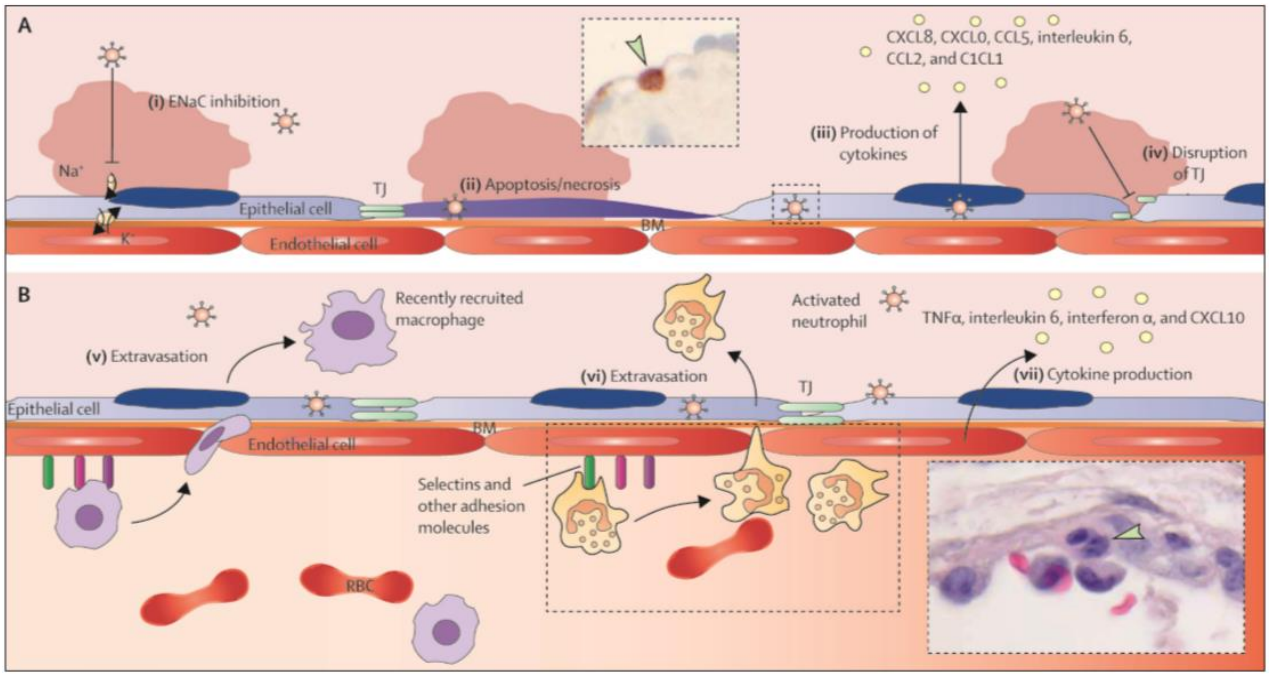


Figure 9 : Rôle de l'épithélium alvéolaire et des cellules endothéliales dans le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe induit par Influenza

(Kirsty R Short, Edwin J B Veldhuis Kroeze, Ron A M Fouchier, Thijs Kuiken Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome)

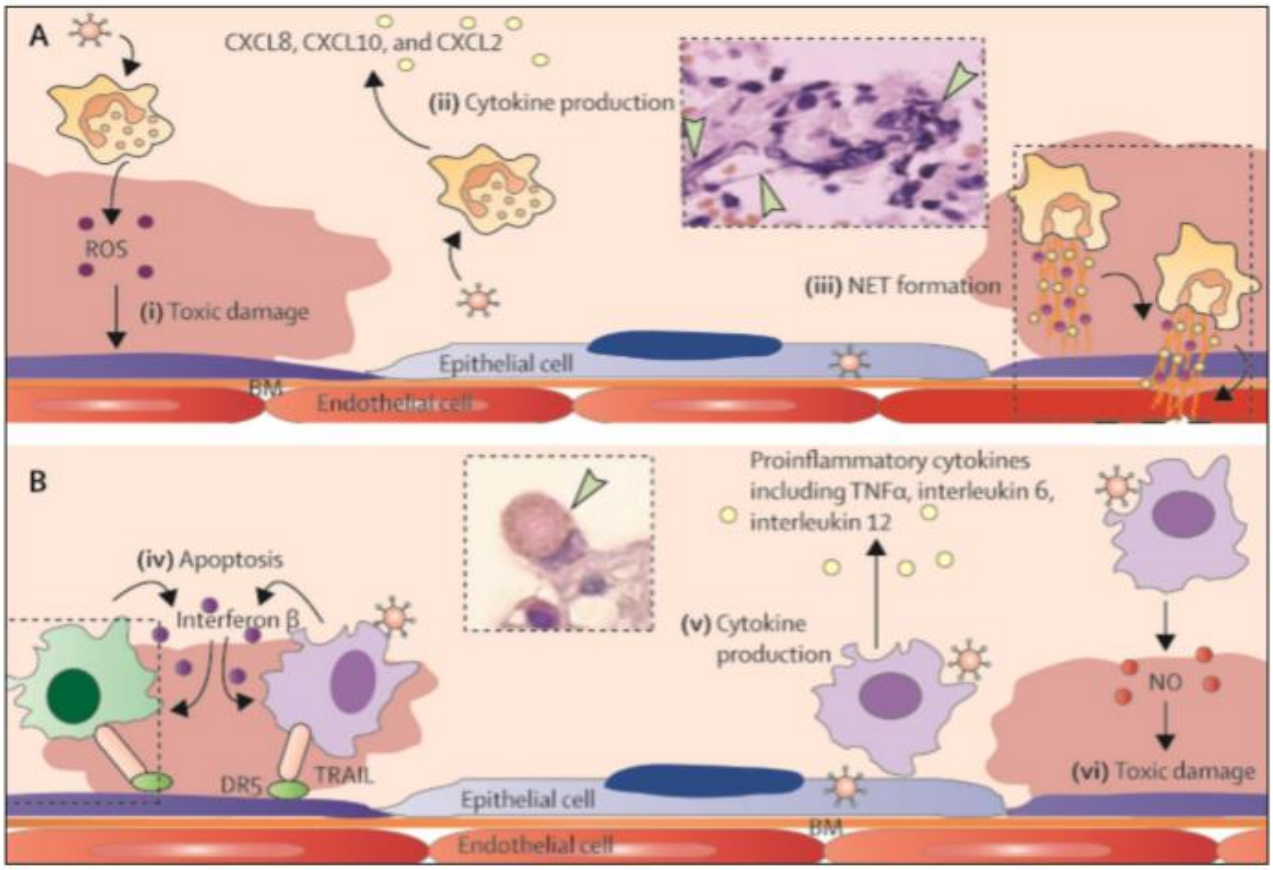


Figure 10: Rôle des neutrophiles et macrophages dans le Syndrome de Dépression Respiratoire Aigüe induit par Influenza

(Kirsty R Short, Edwin J B Veldhuis Kroeze, Ron A M Fouchier, Thijs Kuiken, Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome)

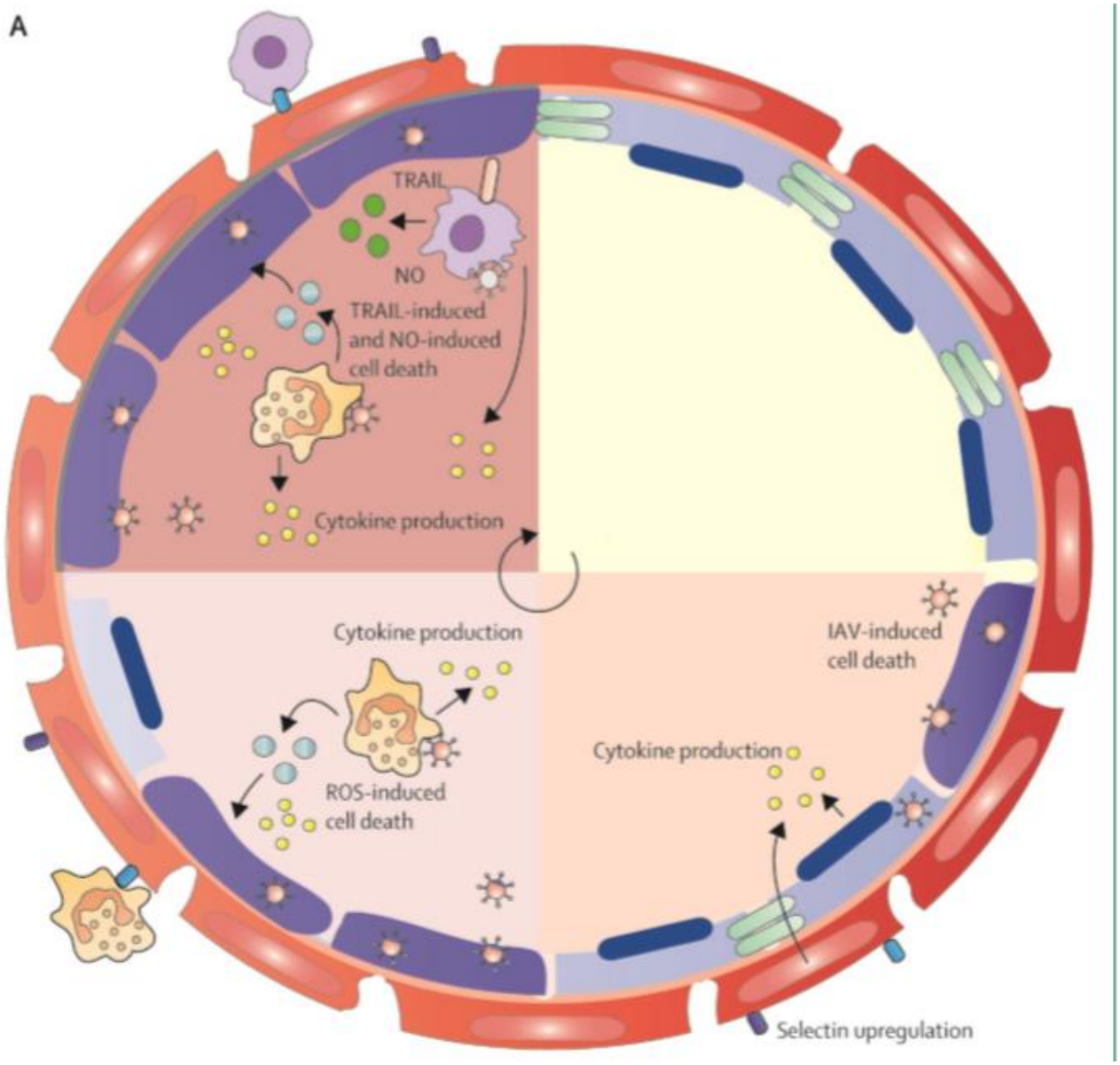


Figure 11 : Modèle de pathogénie et histopathologie du SDRA induit par le virus Influenza

(Kirsty R Short, Edwin J B Veldhuis Kroeze, Ron A M Fouchier, Thijs Kuiken, Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome)

Il est important de rappeler qu'un certain nombre de pneumonies grippales mortelles surviennent chez des sujets en pleine force de l'âge, sans explication tenue à ce jour.

2.3. Diagnostic

Le diagnostic direct n'est pas systématique en période épidémique. Il est réservé aux cas sévères, aux patients à risque de complications sévères, ou lorsque le risque épidémique est important, notamment dans une collectivité. Le diagnostic direct permet la mise en évidence du virus, de ses composants ou de ses propriétés :

- Recherche du génome viral par Reverse Transcriptase PCR (RT-PCR)
- Recherche d'antigènes viraux par immunofluorescence ou par immunochromatographie rapide (Enzyme ImmunoAssay ; 10 min à 2 heures sur sécrétions respiratoires)
- Culture virale sur cellules MDCK en présence de trypsine avec un ECP peu caractéristique à confirmer par immunofluorescence ou hémadsorption (liquide d'aspiration nasal ou sécrétions respiratoires). Le typage HN de la souche par inhibition de l'hémagglutination (IHA) se fait grâce à des sérums de furets.

2.4. Traitement

2.4.1. Chimiothérapie antigrippale

Plusieurs classes thérapeutiques sont actives contre les virus influenza :

- Les inhibiteurs de la décapsidation virale par blocage du canal ionique M2 : amantadine et rimantadine. Ces molécules sont essentiellement actives en prévention et uniquement sur l'Influenza A virus.
- Les inhibiteurs de la libération virale par blocage compétitif de la neuraminidase virale : zanamivir (RELENZA®, en inhalation), oseltamivir (TAMIFLU®, par voie orale) et peramivir (voies IV ou IM) qui sont actifs à la fois en prévention et en curatif.

L'OMS recommande actuellement les inhibiteurs de la NA comme traitement de première intention pour les personnes nécessitant une thérapie antivirale, car les virus grippaux actuellement en circulation sont résistants aux adamantanes, et les effets indésirables de ces derniers trop intenses et fréquents.

2.4.2. Prophylaxie

Le traitement préventif cible l'hémagglutinine de la grippe :

- ❖ Vaccin à virus inactivés par voie parentérale, mis à jour annuellement en fonction des souches circulantes
- ❖ Vaccin à virus atténué par voie nasale
- ❖ Prophylaxie post-exposition par oseltamivir chez le sujet à risque non vacciné

L'OMS recommande la vaccination annuelle pour (par ordre de priorité) : les femmes enceintes à n'importe quel stade de la grossesse, les enfants de six mois à cinq ans, les personnes âgées de plus de 65 ans, les personnes souffrant d'affections chroniques pouvant être décompensées par la grippe, les personnes immunodéprimées et les agents de santé.

En France, les vaccins sont principalement délivrés en pharmacie. Le haut conseil de la santé publique recommande le vaccin antigrippal chez :

- ❖ Les personnes âgées de plus de 65 ans
- ❖ Les femmes enceintes
- ❖ Les personnes atteintes des pathologies suivantes

- affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
- insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
- maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
- dysplasies broncho-pulmonaires ;
- mucoviscidose ;
- cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
- insuffisances cardiaques graves ;
- valvulopathies graves ;
- troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
- maladies des coronaires ;
- antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
- formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
- paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
- néphropathies chroniques graves ;
- syndromes néphrotiques ;
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- diabètes de type 1 et de type 2 ;
- déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;

❖ Les personnes obèses ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 40kg/m²

❖ L'entourage familial de nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave

- ❖ Les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ou médico-social d'hébergement (quel que soit l'âge)
- ❖ Les professionnels de santé en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère

La Sécurité Sociale prend en charge à 100% la vaccination pour les catégories citées précédemment.

2.5. Epidémiologie

En 2014, les maladies infectieuses représentaient la deuxième cause de mortalité dans le monde après les maladies cardiovasculaires. Parmi ces maladies infectieuses se retrouvent dans un ordre décroissant les infections respiratoires avec près de quatre millions de morts annuels, la malaria, le VIH, les maladies diarrhéiques et la tuberculose (64).

Dans le monde, l'OMS caractérise les épidémies, les souches circulantes et définit les souches vaccinales. Elle suit la situation mondiale de la grippe et soutient les Etats Membres dans l'élaboration de stratégies de prévention et de lutte contre le virus (figure 12). Elle se compose de 3 centres de référence, surveillance et recherche sur la grippe : Therapeutic Goods Administration (TGA) en Australie, New York Medical College (NYMC) aux Etats Unis et National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) en Angleterre.

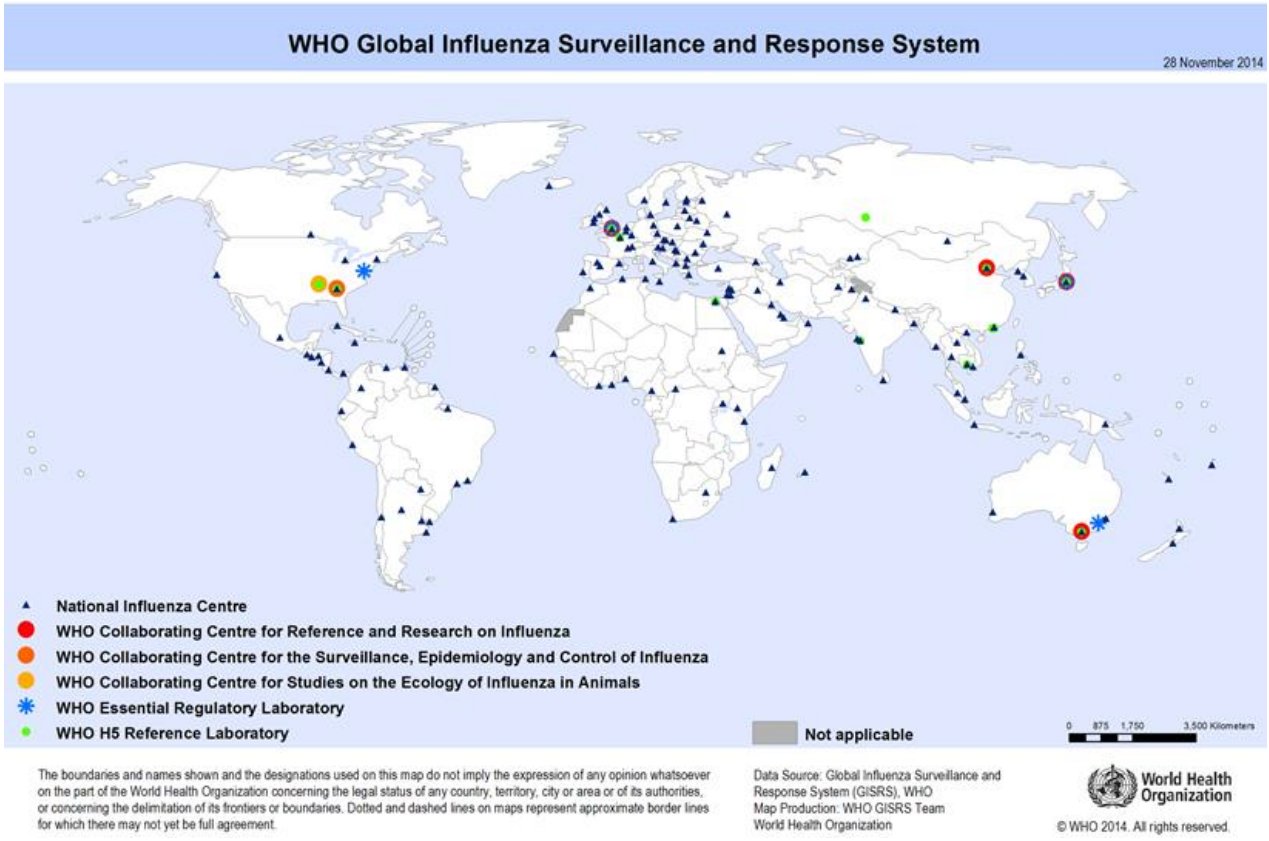


Figure 12 : Cartographie des points de surveillance dans le monde *(OMS 2014)*

Divers facteurs contribuent à l'émergence puis à la diffusion de ces virus influenza. Même si les oiseaux migrateurs jouent un rôle dans cette diffusion, en particulier pour l'introduction des H5N1 en Europe, les éléments fortement liés à l'industrie avicole et au commerce des espèces aviaires sont nettement déterminants. Les marchés d'oiseaux vivants, surtout en Asie, ont été reconnus comme des lieux essentiels pour la persistance et la transmission des H5N1, retrouvés régulièrement dans ces

zones. A cela s'ajoute, dans les années 2000, une adaptation du virus H5N1 au canard domestique et sa diffusion régulière parmi les palmipèdes apparemment sains. Ces portages peu symptomatiques contribuent aussi à la dispersion du virus en Asie du Sud Est où les élevages fermiers de canards, totalement ouverts, sont nombreux. Des niveaux techniques et d'hygiène des élevages et du transport de marchandises insuffisants ont participé à la circulation virale. Enfin, le commerce illégal de volailles en Asie et les grandes voies de communication, notamment la ligne ferroviaire transsibérienne en Russie, représentent de puissants facteurs de propagation.

Les données nationales proviennent de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Ces données permettent de dégager des tendances fiables (figure 13). Les données internationales proviennent de l'OMS, plus particulièrement de l'EURO (WHO Regional Office for Europe), WPRO (Western Pacific Region Organization) et PAHO (Pan American Health Organization). Ces données, incomplètes pour certaines régions telles que l'Afrique, et l'Asie, ne peuvent servir qu'à l'observation de grandes tendances.

Globalement, trois zones se distinguent dans le monde : Hémisphères nord et sud à climat tempéré et zone à climat tropical (annexe). L'épidémie saisonnière frappe les zones à climat tempéré l'hiver tandis qu'elle peut apparaître tout au long de l'année dans les régions tropicales, avec des flambées épidémiques plus irrégulières. En Europe, la grippe saisonnière se développe entre la semaine 40 et la semaine 15 de l'année suivante, c'est-à-dire entre début octobre et début avril (annexe). L'hémisphère sud à climat tempéré est lui touché entre les mois d'avril et septembre (annexe). L'histogramme empilé de la répartition des souches Influenza entre 2009 et 2015 dans le monde (figure 14) illustre parfaitement la variation générale du virus selon les saisons. La souche A H1N1 ainsi fortement représentée en 2009 s'est estompée. A contrario, la souche A H3 s'est quant à elle renforcée depuis 2009. A cette différence de saisonnalité selon la zone géographique s'ajoute une répartition des souches différente selon le lieu (figure 15). Lors de la saison 2015-2016, la souche B a prédominé dans l'hémisphère sud tandis que les sous-types A ont été majoritaires dans l'hémisphère nord.

L'épidémie de grippe est la cause d'environ trois à cinq millions de cas de maladies graves, 250 000 à 500 000 décès chaque année à travers la planète et de troubles économiques importants (données OMS). Plus particulièrement en France, la grippe touche chaque année entre deux et cinq millions de personnes. En période épidémique, près de 70% des adultes grippés ayant un emploi ont en moyenne 4,8 jours d'arrêt de travail, engendrant un absentéisme évalué entre 2 et 12 millions de journées de travail selon l'intensité de l'épidémie et un coût direct d'environ 50 millions € par million de cas de grippe (66). La vie économique et sociale peut se retrouver alors désorganisée.

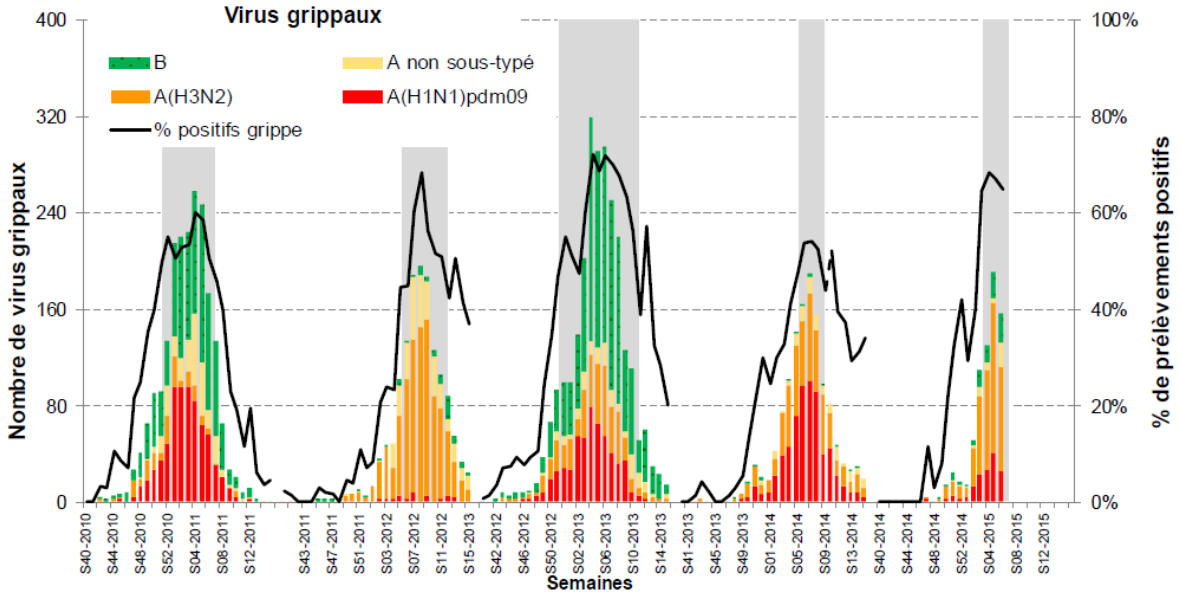


Figure 13 : Histogramme empilé de la répartition des souches en France entre 2010 et 2015 *(Institut de Veille Sanitaire, Grippe, http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe, octobre 2016)*

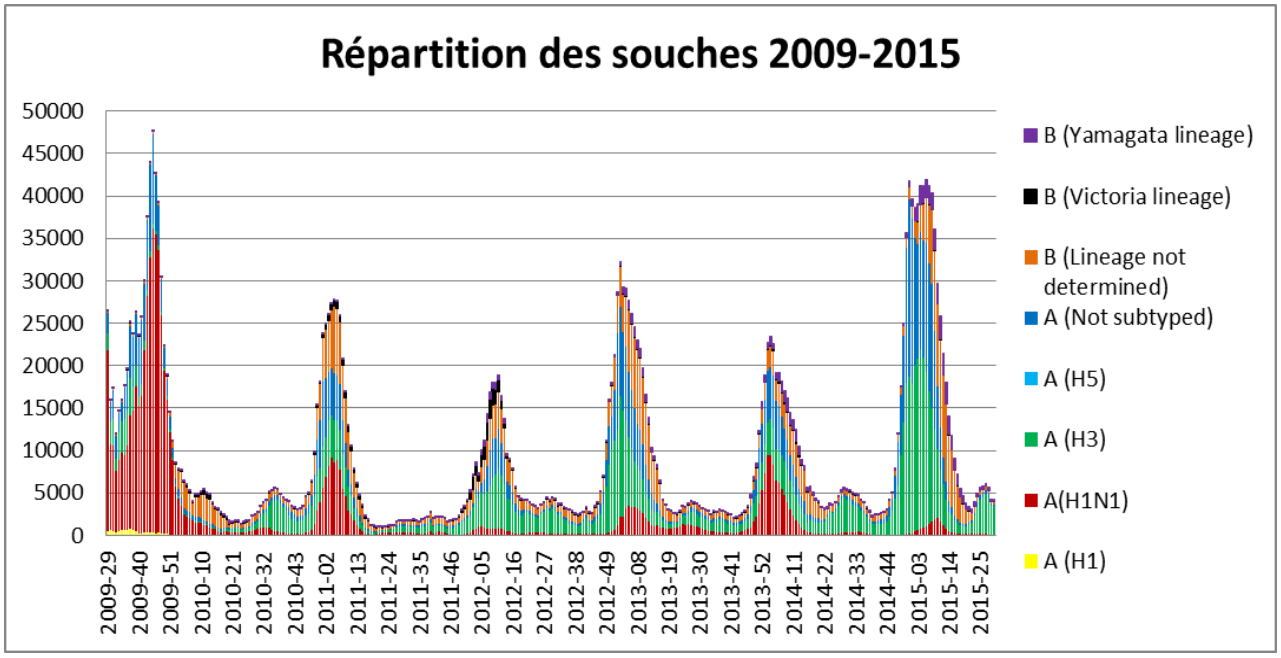
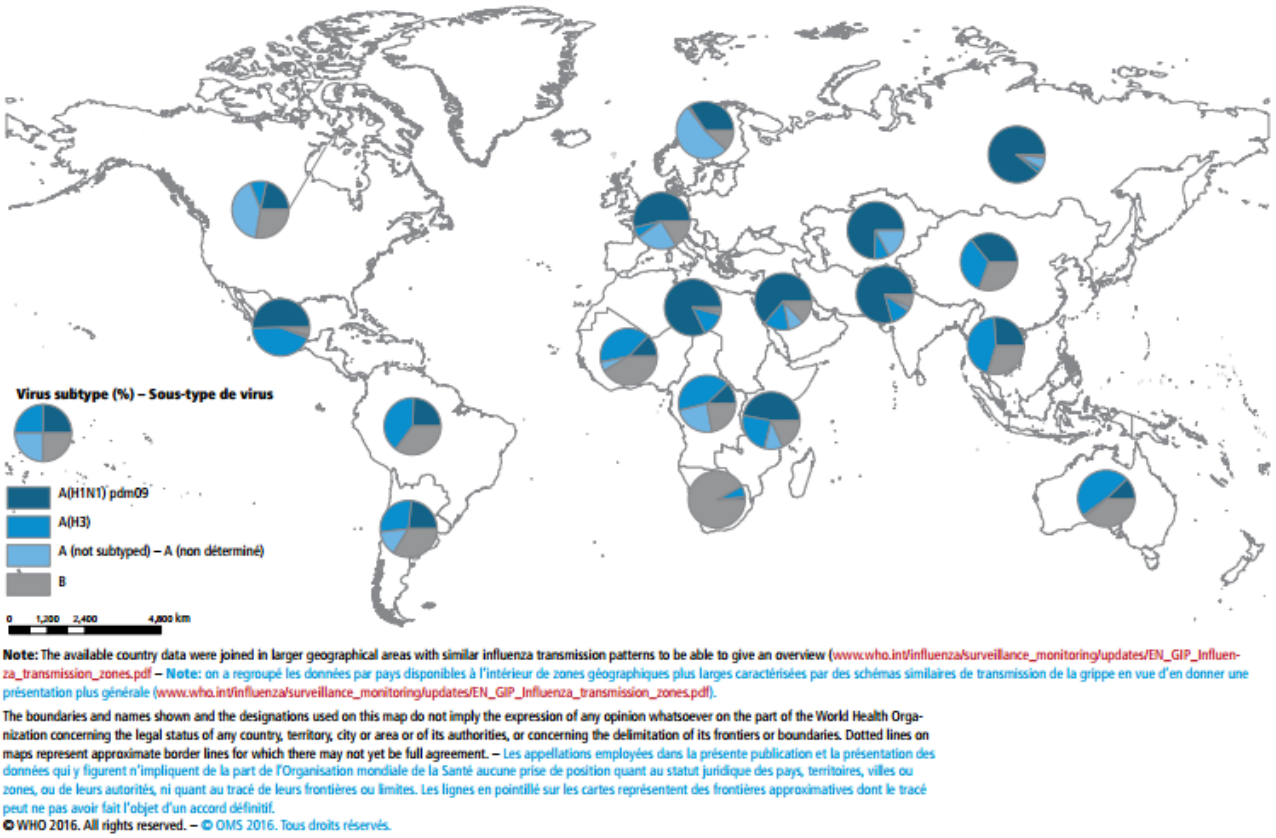


Figure 14 : Histogramme empilé de la répartition des souches Influenza entre 2009 et 2015 dans le monde *(données OMS)*



Note: The available country data were joined in larger geographical areas with similar influenza transmission patterns to be able to give an overview (www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/EN_GIP_Influenza_transmission_zones.pdf – **Note:** on a regroupé les données par pays disponibles à l'intérieur de zones géographiques plus larges caractérisées par des schémas similaires de transmission de la grippe en vue d'en donner une présentation plus générale (www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/EN_GIP_Influenza_transmission_zones.pdf).

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. – Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

© WHO 2016. All rights reserved. – © OMS 2016. Tous droits réservés.

Figure 15 : Répartition des sous-types de virus grippaux par zone de transmission de la grippe, septembre 2015 à février 2016

(OMS, http://www.who.int/wer/2016/wer9110.pdf, novembre 2016)

La grippe est l'un des derniers virus au XXIe siècle à entraîner encore des pandémies et contre lesquels le moyen de protection le plus sûr reste la vaccination, malgré des difficultés de correspondance avec les souches circulantes selon les saisons.

3. Le vaccin contre la grippe

L'histoire du vaccin contre la grippe débute lors de la Grande Guerre. L'hécatombe produite par la grippe espagnole, plus meurtrière que la guerre elle-même, est l'élément qui déclenche la recherche et le développement du vaccin. Tout d'abord, Dujarric de la Rivière, médecin d'ambulance au 45ème régiment d'infanterie pendant la première guerre mondiale, apporte en 1918 la preuve de l'origine du virus grippal. L'année 1931 se voit marquée par la première culture de virus dans un œuf de poule embryonné. Le premier virus grippal (type A) est isolé en 1933 en Angleterre, après injection de produit issu d'un prélèvement rhino-pharyngé au furet. En 1943, le virus est observé au microscope électronique pour la première fois, aboutissant à la description des trois types de virus de la grippe (A, B et C). La technique permet ensuite de préparer, aux Etats Unis, les premiers vaccins inactivés dont l'efficacité restait encore inconstante. L'entrée en guerre des Etats Unis, dans les années 1940, précipite les impératifs de résultats dans le développement d'un vaccin. A cette époque, les autorités américaines veulent absolument éviter une contamination de leurs soldats par la grippe sur le sol européen. Lors de la première guerre mondiale, autant de soldats américains étaient morts de cette maladie qu'au combat. L'armée américaine était donc déterminée à ce que ce type de catastrophe ne se reproduise pas. Le comité épidémiologique de l'armée américaine (AEB : Army Epidemiological Board) est créé à cette fin, avec à sa tête Thomas Francis Jr (professeur de bactériologie au *New York University College of Medicine*). Cet homme a pour mission de protéger la plus grande force armée du monde. L'urgence de la guerre accroît la rapidité des recherches et essais cliniques. Des expérimentations menées à grande échelle se tiennent à travers le pays américain. Après des études d'efficacité vaccinale en milieu militaire concluantes, les autorités américaines recommandent la vaccination de l'armée destinée à aller combattre en Europe en 1944-1945 (42, 43, 44, 45, 46).

La nécessité d'une remise en cause annuelle des souches vaccinales fut mise en évidence en 1947 lors de la circulation d'une souche A(H1N1) différente de la souche vaccinale. Suite à la pandémie de 1957-58, les autorités de santé recommandèrent une vaccination annuelle systématique à partir de 1960 contre la grippe chez les personnes âgées de plus de 65 ans et chez les personnes jugées à risque particulier vis-à-vis de la grippe : femmes enceintes et personnes atteintes de maladies chroniques. Cette décision avait alors été prise par extension des résultats obtenus lors des études déjà menées et dans l'intérêt de cette population reconnue fragile devant la grippe, sans que des données robustes justifient ces recommandations et notamment en ce qui concerne l'efficacité de la vaccination dans ces groupes de population. Suite à la réémergence du virus H1N1 (grippe russe) en 1977, le vaccin devient trivalent, une souche B ayant été incorporée progressivement. Ces recommandations se sont répandues dans la plupart des pays industrialisés dont la France en 1985.

Les formulations vaccinales ont été standardisées dès les années 70. Le choix annuel, initialement pour l'ensemble de la planète, puis pour chacun des hémisphères nord/sud, des souches vaccinales saisonnières a été confié à l'Organisation mondiale de la santé (source OMS).

3.1. Contenu du vaccin inactivé

3.1.1. Principe actif et excipients

Par dose de 0,5mL, l'OMS recommande que le vaccin pour la saison 2016/2017 Hémisphère Nord contienne 15 µg d'hémagglutinine de chacune des souches suivantes :

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008

A cette composition l'OMS recommande d'inclure une souche B/Phuket/3073/2013 pour le vaccin quadrivalent, non commercialisé en France. Le vaccin parentéral est inactivé, sans adjuvants pour les campagnes saisonnières et avec adjuvants en cas de pandémie.

Pour les excipients, le vaccin antigrippal contient une solution tampon constituée de chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, chlorure de potassium et de l'eau PPI. Le vaccin peut aussi contenir des traces d'œuf (ovalbumine) ainsi que des traces de néomycine (antibiotique de la famille des aminosides, utilisé pour l'élimination de germes bactériens), de formaldéhyde et d'octoxinol-9. Les œufs de poule embryonnés ont été les premiers milieux de culture vivants. Ils contiennent tous les types de cellules susceptibles d'être compatibles avec le développement de certains virus. Le virus, en pénétrant dans les cellules, impose sa séquence nucléique à la machinerie cellulaire et les cellules se mettent alors à fabriquer du virus. Ces particules virales sont présentes dans le liquide allantoïdien.

Le vaccin contre la grippe en multi doses contient l'agent conservateur merthiolate étant donné qu'il est au format multidoses (65).

3.1.2. Rôle des adjuvants et tolérance

Les premiers vaccins tels que les vaccins pastoriens, ou encore contre la rage, ne nécessitaient pas de molécules supplémentaires car ils étaient constitués de bactéries ou virus entiers. Mais avec la purification des sérums antitétanique et antidiphtérique, la réponse immunitaire aux injections chez le cheval devenait insuffisante. En 1925, Gaston Ramon découvre que la production d'antitoxines chez le cheval, en cours d'immunisation, devenait alors meilleure lorsque des abcès ou inflammations étaient provoquées chez l'animal. C'est alors qu'apparut la notion d'adjuvant avec en 1926 la découverte des propriétés adjuvantes des sels d'aluminium (57).

Les adjuvants constituent donc un groupe de substances ayant pour objectif d'aider la réponse immunitaire en stimulant notamment la réponse innée qui par cascade active l'immunité adaptative. Leur nature (mycobactéries tuées, huiles, sels d'aluminium, microparticules, squalènes…) et mécanismes d'action peuvent être variables. Lors d'une pandémie, comme celle de 2009, le squalène avait été utilisé dans le but de diminuer de façon considérable la dose en principe actif nécessaire à l'obtention de réponses protectrices. Le squalène, précurseur de la vitamine D présent chez l'homme et l'animal (notamment dans l'huile de foie de requin), est utilisé comme base à l'adjuvant huile-dans-l'eau MF59^{TM}. Cette molécule stimule le recrutement et l'activation des cellules présentant l'antigène, idéal à la réponse immunitaire. Il a pu être démontré également que ce MF59^{TM} entraînait 3 phénomènes :

- Elévation de la réponse antigrippale chez le sujet âgé
- Protection « cross-clade » dans le cas du vaccin H5N1, c'est-à-dire que le MF59^{TM} élargit le spectre de protection à des souches dérivées de celles présentes dans le vaccin
- Effet « dose-sparing », c'est-à-dire que l'adjuvant permet de diminuer de beaucoup la dose de principe actif (antigène) nécessaire à l'obtention de la réponse immunitaire (58,59)

C'est en 2009, lors de la campagne vaccinale en réponse à la pandémie A(H1N1) qu'est revenue la question de la tolérance des adjuvants. Comme tout médicament, un vaccin contenant ou non un adjuvant est soumis à des tests de toxicité sur l'animal puis sur l'homme en phase I, II puis III. Les vaccins contenant des adjuvants à base de squalène ont donc subi de nombreuses études d'innocuité dans le monde entier. Aucun effet secondaire grave n'a jusqu'ici été relaté avec les adjuvants huile-dans-l'eau (60, 61). Des études ont été menées plus particulièrement afin de statuer sur le possible lien entre vaccin antigrippale et syndrome de Guillain-Barré. Aucun lien ne fut jusqu'à aujourd'hui confirmé (62). A la suite de la pandémie de 2009, des cas de narcolepsie ont été dénombrés majoritairement en Scandinavie après vaccination avec le PANDEMRIX®. Cette situation mérite tout de même un suivi attentif selon l'Académie de Médecine.

Plus généralement, l'apparition de maladie auto-immune après vaccination suscite une grande attention depuis plus de 40 ans. Mais, il est certain que la résurgence de la maladie prévenue par le vaccin engendre une mortalité supérieure à celle hypothétique de la maladie auto-immune imputée.

3.2. Procédé de fabrication du vaccin de la grippe

Le Time-To-Market (TTM), ou délai de mise sur le marché, se divise en deux parties, dû à la saisonnalité de la grippe :

- hémisphère nord avec une saisonnalité de l'épidémie allant de novembre à avril et une mise à disposition des vaccins à partir de mi-août
- hémisphère sud avec une saisonnalité de l'épidémie allant de juillet à octobre et une mise à disposition du vaccin dès mi-avril.

L'OMS recommande les souches (deux souches A et une souche B pour le trivalent ; deux souches A et deux souches B pour le quadrivalent) en février et en septembre de chaque année respectivement pour l'hémisphère Sud et pour l'hémisphère Nord. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) confirme ensuite la recommandation de l'OMS pour l'Europe. C'est lors de cette confirmation que les laboratoires sont invités à sélectionner leurs souches, en cas de changement. A ce stade, soit la souche est déjà présente sur le site, soit le laboratoire commande sa/ses souches auprès des trois centres de référence, surveillance et recherche sur la grippe : Therapeutic Goods Administration (TGA) en Australie, New York Medical College (NYMC) aux Etats Unis et National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) en Angleterre.

Le laboratoire base principalement son choix sur deux critères :

- le rendement de la souche en production
- la disponibilité des réactifs fabriqués par les agences TGA et NIBSC

Le laboratoire se charge d'envoyer les souches aux agences de l'OMS dont le NIBSC, afin qu'ils fabriquent les réactifs de référence et les transmettent aux laboratoires. Les réactifs permettent de mesurer les quantités de virus produites et de surveiller le conditionnement correct des doses. Il se passe plus d'un mois entre le choix de la souche par les laboratoires et la réception du réactif et du titre. Si les souches ne changent pas d'une année sur l'autre, l'étape critique sera le changement de lot de réactifs ou non. En cas de non changement de lot de réactif, le processus devient court puisque le titrage des souches vaccinales peut directement être effectué. La date de mise à disposition d'un vaccin dépend donc fortement de cette séquence : un changement de souches induit d'office plus d'un mois supplémentaire dans le cycle de fabrication.

Pour chaque nouvelle souche, le NIBSC valide le réactif de la souche. Le site de production réceptionne et dilue le lot de semence dans une solution tampon (PBS). Pendant ce temps, des œufs

embryonnés sont reçus et contrôlés par mirage. Chaque ligne de production inocule ensuite chaque souche à l'intérieur des œufs à leur onzième jour de fécondation. Les œufs sont alors mis à incuber pendant une durée et à une température déterminées, variable selon le type de souche. Pendant cette incubation, le liquide allantoïque ou « blanc d'œuf » se voit être le lieu d'une amplification des virus. Les œufs sont ensuite mis en chambre froide pendant 24 heures. La récolte du liquide allantoïque se fait par décoquillage: une machine décapite littéralement les œufs afin d'en récupérer le liquide. Ce liquide s'accompagnant d'autres cellules étant donné l'état de différenciation de l'œuf, une clarification du liquide allantoïque est effectuée par ajout d'agents dispersants et par tamisage, qui va permettre d'éliminer hématies, résidus de coquille, bactéries… C'est lors de cette septième étape que le premier prélèvement est effectué pour contrôle. L'étape suivante a pour but de concentrer le virus grippal.

La purification débute par l'étape de répartition du liquide allantoïque concentré dans un récipient. C'est alors que commence le premier stade de centrifugation zonale. La fraction recueillie est ensuite filtrée à 0.45µm suivi d'une deuxième et troisième étapes de centrifugation zonale. Le virus est successivement dilué puis fragmenté par ajout du triton (octoxynol-9, figure 16) afin de ne conserver que les antigènes de surface HA et NA. On parle alors de « splitting ». L'agent est ensuite éliminé.

Le triton ou X-100(Octoxynol-9) est un « surfactant non ionique » présentant la composition chimique suivante : $C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n$.

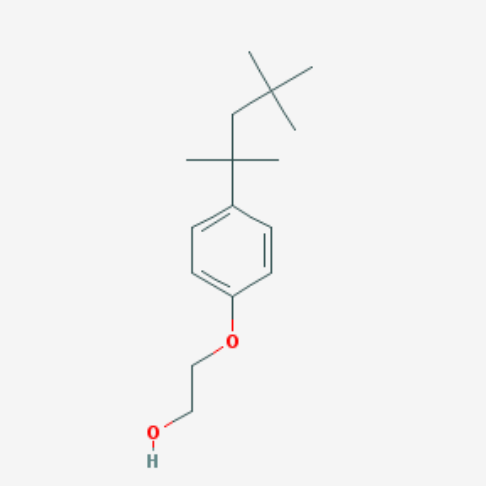


Figure 16 : Structure chimique de l'octoxynol-9

Un prélèvement pour contrôle a lieu à cette étape. Une dilution suivie d'une filtration est réalisée sur le virus fragmenté. Ces antigènes de surface sont enfin inactivés par ajout de formaldéhyde pendant une durée et à température prédéterminées. La filtration est marquée par la filtration du virus inactivé à 0.22µm, des prélèvements pour contrôles et enfin par la répartition de la souche vaccinale produite.

Finalement, la production de chaque souche grippale peut se résumer à quatre grandes étapes que sont l'inoculation, la récolte, la purification puis enfin la filtration (figure 17). L'ensemble prend environ onze jours depuis le stade d'inoculation des œufs. Un lot d'une souche grippale équivaut alors à 80-200L, soit un à deux millions de doses de vaccin.

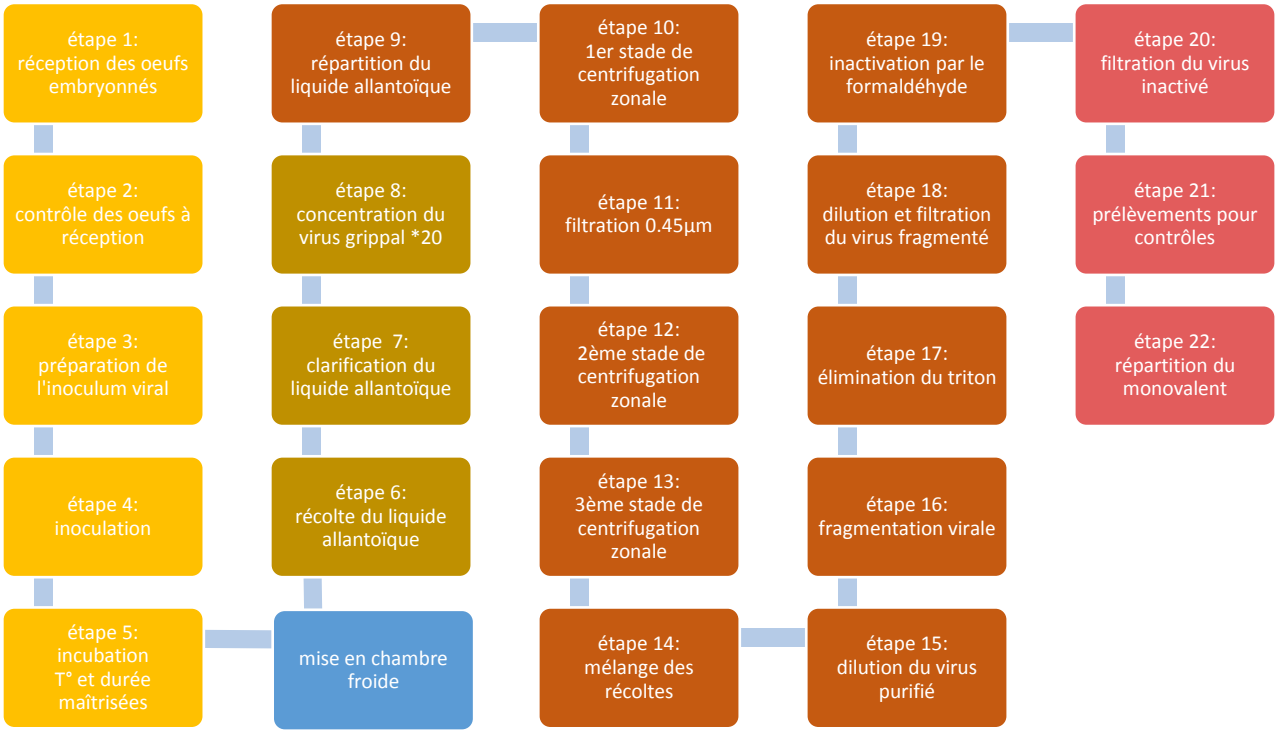


Figure 17 : Procédé de fabrication d'une souche grippale

A partir de mai se tient l'étape de formulation pour l'hémisphère nord. Les trois monovalents sont mélangés avec les excipients dans un réacteur. Une filtration s'ensuit. Le produit final vrac (ou PFV) est ainsi constitué en deux jours. L'étape de répartition dans les seringues ou flacons prend une semaine. Le produit réparti (PR) est ensuite miré et transféré au conditionnement où l'assemblage des objets d'impression conditionnés (OIC) et objets de conditionnement non imprimé (OCNI) permet d'obtenir le Produit Fini Conditionné (PFC). La transition du produit réparti au produit fini conditionné prend cinq semaines. A cela, il faut ajouter environ deux semaines pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui n'est pas attribuée avant juillet pour l'hémisphère nord en général.

Le processus de fabrication du vaccin doit donc faire face à des contraintes diverses:

- ❖ production d'un produit vivant (rendement variable, maîtrise du milieu)

- ❖ cycle long et nombre important de procédés de fabrication et contrôles qualité
- ❖ contrainte réglementaire avec les changements de souches, réactifs et le renouvellement d'AMM
- ❖ contrainte Qualité avec trois étapes de libération tout au long du processus
- ❖ production à risque avec des autorisations d'utilisation anticipée
- ❖ taux de perte non-négligeable

Toutes ces spécificités rendent la gestion de la chaîne logistique très particulière.

Enfin, ce « Time-To-Market » est crucial pour l'entreprise : mettre à disposition les vaccins en premier sur le marché est fondamental. Du respect de cette règle résultera une avance sur les concurrents dans l'obtention de contrats et par conséquent un gain de parts de marché.

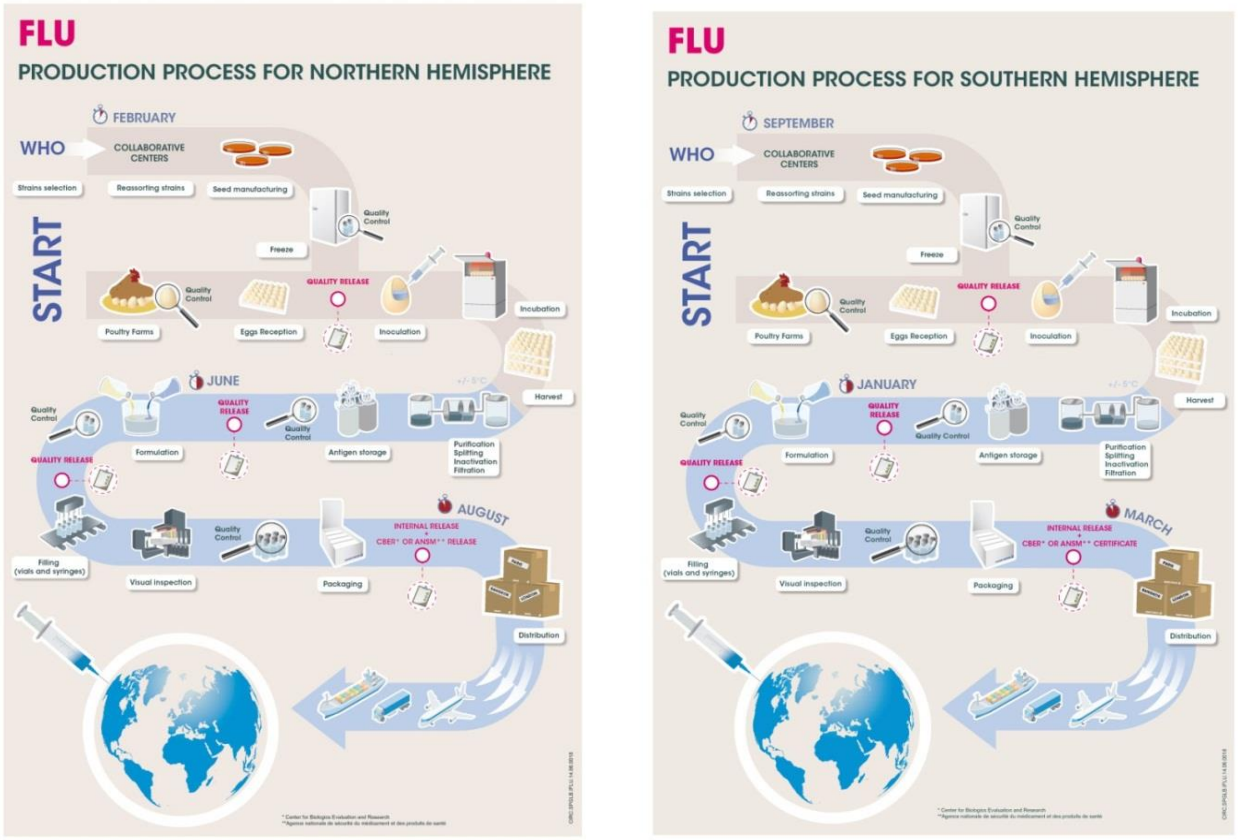


Figure 18 : Procédé de fabrication avec les étapes de libération de lot *(Source Sanofi Pasteur)*

Parmi les différents contrôles effectués tout au long du cycle de production se retrouvent le test SRD et le test d'identité. La technique SRD (ImmunoDiffusion Radiale simple) a pour objectif de vérifier la teneur en hémagglutinine. Le contrôle par technique SRD se fait à différents stades de production.

Le SRD se définit par la diffusion de molécules solubles (antigènes ou anticorps) dans un gel d'agar jusqu'à formation d'un réseau suite à la détection et la liaison de ces molécules entre-elles. L'anticorps est incorporé avec le gel et l'antigène est introduit dans des puits. Antigènes et anticorps ont une très forte affinité lorsqu'ils sont spécifiques l'un de l'autre. L'antigène diffuse dans le gel pour former un anneau de précipitation en fonction de sa concentration. Le support de migration est un gel d'Agarose (Indubiose) coulé sur une plaque de verre. Ce gel doit respecter les bonnes concentrations d'Indubiose afin que ses mailles ne soient pas trop serrées ou trop lâches et permettre une diffusion optimale des protéines déposées dans les puits. Le principe d'immunodiffusion radiale se déroule de la façon suivante :

1. Le gel a été coulé en présence d'anticorps spécifiques d'intérêt et sont répartis de façon uniforme sur tout le gel
2. Les antigènes sont diffusés à travers le gel: si un antigène possède une affinité avec un anticorps, la liaison spécifique se crée ; l'antigène va diffuser à travers les mailles du gel. L'agglutination se crée alors entre plusieurs anticorps et antigènes. Plus la concentration en anticorps est importante, plus le phénomène d'agglutination se formera rapidement. Cette agglutination va former un halo observable en présence de bleu de Coomassie.

Concernant le test d'identité, il a pour objectifs de vérifier l'identité des souches grippales ainsi que de contrôler l'absence de réaction croisée. Ce test est extrêmement important étant donné que le produit (ici chaque souche grippale) est vivant et donc susceptible à une forte variabilité antigénique. Le principe de cette technique est une identification sérologique du sous-type viral grippal par l'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination. Les sérums de référence, après élimination des inhibiteurs non spécifiques, sont mis en contact simultanément, contre quatre à huit unités hémagglutinantes du produit à tester et de la souche prototype. Ce test par inhibition de l'hémagglutinine (IHA) est réalisé sur chaque souche grippale.

3.3. Corrélat de protection et taux d'efficacité clinique du vaccin inactivé

La vaccination déclenche à la fois une réponse immunitaire locale et systémique. Le taux d'anticorps dans le sang atteint son pic entre les jours 2 et 6 après injection et la protection optimale après deux semaines. (46, 47). Cette persistance des anticorps, limité dans le temps, diminue avec l'âge et peut aller jusqu'à 8-9 mois pour les personnes âgées de plus de 65 ans (63). Même si la réponse immunitaire décroît jusqu'à être deux fois plus faible six mois après vaccination, les individus continuent d'être protégés contre des virus homologues (48, 49). Les IgG, plus particulièrement les IgG1, sont les Ac qui dominent la réponse immunitaire dans le sang. Puis interviennent à plus faible concentration les IgM et IgA. Chez l'adulte en bonne santé, les anticorps sécrétoires spécifiques du virus, IgG et IgA, apparaissent dans la circulation sept jours après vaccination (50). Chez l'adulte sain, une forte quantité d'anticorps sécrétoires est déjà présente dans la muqueuse nasale. Et ce taux reste stable après vaccination parentérale mettant en évidence un faible impact au niveau local (51).

La réponse des lymphocytes T CD4+ et CD8+ suivant la vaccination est moins bien comprise avec des études contradictoires au sujet des T CD8+ notamment (figure 19). Certaines études ne montrent aucun changement d'activité des T CD8+ après vaccination (52, 53) tandis que d'autres démontrent un accroissement de la quantité en CD8+T après vaccination (54, 55).

	Inactivated Influenza Vaccine	Live Attenuated Influenza Vaccine
HAI response	+++	+
Antibody secreting cells	++	+
Memory B cells	+	+
Nasal IgA	–/+	+++
NA antibody	–/+	++
CD4 T cells	++	+++
CD8 T cells	–	+?
Cross protective immunity	–/+	++

Figure 19: Comparaison de la réponse immunitaire après vaccination par Influenza atténué et inactivé *(Saranya Sridhar, Karl A. Brokstad, and Rebecca J. Cox ; 2015 Influenza Vaccination Strategies: Comparing Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines)*

Une estimation du taux d'efficacité protectrice du vaccin inactivé est entreprise chaque année depuis 2003-2004 par le CDC (Centers for Disease Control & Prevention). L'étude est effectuée dans cinq Etats des Etats Unis: Wisconsin, Michigan, Pennsylvanie, New York et Tennessee (figure 20). En se référant aux intervalles de confiance de cette étude, les données comprises entre 2004 et 2010 ne peuvent être considérées comme fiables statistiquement, étant donné l'ampleur des intervalles de confiance. En temps normal, le taux d'efficacité est de l'ordre de 50 à 60%. Un taux anormalement bas, comme pour l'année 2014-2015, s'explique par la mutation d'une des souches virales. Lors de cette saison, les infections dues au virus A(H3N2) ont prédominé. Ce virus semble avoir muté avec une variation antigénique importante nommée « Switzerland ». Le problème est que la souche présente dans le vaccin trivalent était de type A/Texas/50/2012. Cette différence entre la souche circulante et celle présente dans le vaccin pourrait expliquer cette chute du taux d'efficacité protectrice. Cette étude suggère une efficacité vaccinale oscillant entre 23 et 60% entre 2010 et 2015 aux Etats Unis.

Saison Influenza	Référence de l'étude	Zone de l'étude	Nombre de patients	Moyenne ajustée de l'efficacité vaccinale (%)	Intervalle de confiance 95%
2004-2005	Belongia 2009	Wisconsin	762	10	-36,40
2005-2006	Belongia 2009	Wisconsin	346	21	-52,59
2006-2007	Belongia 2009	Wisconsin	871	52	22,70
2007-2008	Belongia 2011	Wisconsin	1914	37	22,49
2009-2010	Griffin 2011	Wisconsin, Michigan, New York, Tennessee	6757	56	23,75
2010-2011	Treanor 2011	Wisconsin, Michigan, New York, Tennessee	4757	60	53,66
2011-2012	Ohmit 2014	Wisconsin, Michigan, New York, Tennessee	4771	47	36,56
2012-2013	McLean 2014	Wisconsin, Michigan, Pennsylvanie, New York, Tennessee	6452	49	43,55
2013-2014	Non-publié	Wisconsin, Michigan, Pennsylvanie, New York, Tennessee	5990	51	43,58
2014-2015	ACIP presentation, Flannery	Wisconsin, Michigan, Pennsylvanie, New York, Tennessee	9329	23	14,31

Tableau 20 : Estimation de l'efficacité du vaccin contre la grippe entre 2005 et 2015

(*Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccines varied substantially with antigenic match from the 2004-2005 season to the 2006-2007 season. J Infect Dis. 2009 Jan 15;199(2):159-67. doi:10.1086/595861. PubMed PMID: 19086915.*

Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG,et al. Influenza vaccine effectiveness in Wisconsin during the 2007-08 season: comparison of interim and final results. Vaccine. 2011 Sep 2;29(38):6558-63. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.002. Epub 2011 Jul 19. PubMed PMID: 21767593.

Flannery B, Clippard J, Zimmerman RK, Norwalk MP, Jackson ML, Jackson LA, Monto AS, Petrie JG, McLean HQ, Belongia EA, Gaglani M, Berman L, Foust A, Sessions W, Thaker SN, Spencer S, Fry AM. Early Estimates of Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness – United States, January 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Jan 13;64(1);10-15.

Griffin MR, Monto AS, Belongia EA, et al. Effectiveness of non-adjuvanted pandemic influenza A vaccines for preventing pandemic influenza acute respiratory illness visits in 4 U.S. communities. PLoS One. 2011;6(8):e23085. doi: 10.1371/journal.pone.0023085. Epub 2011 Aug 12. PubMed PMID: 21857999.

McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Kieke BA, Gaglani M, Murthy K, Piedra PA, Zimmerman RK, Nowalk MP, Raviotta JM, Jackson ML, Jackson L, Ohmit SE, Petrie JG, Monto AS, Meece JK, Thaker SN, Clippard JR, Spencer SM, Fry AM, Belongia EA. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States During 2012-2013: Variable Protection by Age and Virus Type. J Infect Dis. 2014 Nov 18. pii: jiu647. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25406334.)

3.4. Couverture vaccinale en France

La couverture vaccinale est estimée par l'intermédiaire des données de remboursements effectués par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM-TS). En se référant à ces données depuis 2008 (figure 21), la vaccination sur le territoire français a atteint un pic en 2009 avec 60% de la population « sujette à la vaccination » (<65ans à risque, >65ans) qui s'est vaccinée. Mais depuis 2009, la couverture vaccinale est en baisse continue et a atteint sur la période 2014-2015 47.3% malgré un objectif de 75% sur la population totale (pour l'année 2013-2014) et une forte promotion.

	Couverture vaccinale grippe par saison et dans chaque groupe d'âge						
Saison	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015
Moins de 65 ans à risque	39.4%	47.2%	37.2%	39.5%	39.1%	38.3%	38.2%
65 ans et +	64.8%	63.9%	56.2%	55.2%	53.1%	51.9%	47.9%
TOTAL	58.7%	60.2%	51.8%	51.7%	50.1%	48.9%	47.3%

Figure 21 : Données disponibles sur le site de la CNAM

3.5. Alternative au vaccin antigrippal par voie parentérale

Différentes pistes sont étudiées afin de jouer sur d'autres mécanismes du système immunitaire que l'immunité adaptative systémique. Le virus Influenza se concentrant essentiellement dans l'arbre respiratoire, il est évident que jouer sur une réponse adaptative locale constitue une alternative à la méthode actuelle pour les personnes en bonne santé. C'est pour cela que le vaccin atténué par voie nasale est développé depuis quelques années. Après administration intra-nasale, les antigènes viraux sont acheminés jusqu'aux amygdales par les cellules dendritiques. Il y a alors activation et prolifération des lymphocytes B et T. Enfin les lymphocytes T et anticorps produits se dirigent vers le site d'infection, notamment les muqueuses et dans la circulation générale.

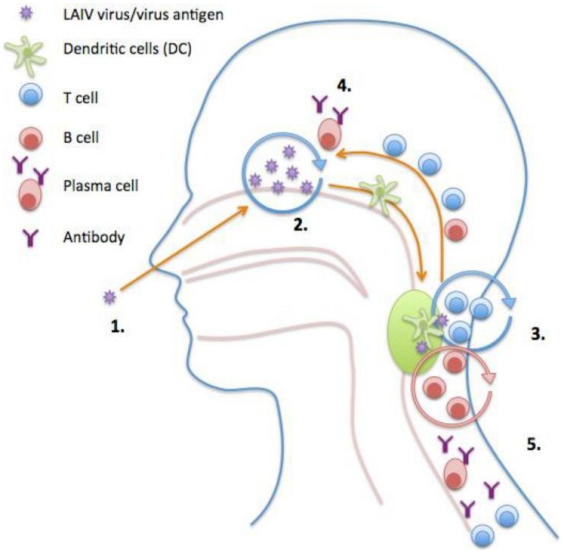


Figure 22 : Modèle d'induction de la réponse immune après vaccination par voie intra nasale *(Sridhar S, Brokstad KA, Cox RJ, 2015, Influenza Vaccination Strategies: Comparing Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines)*

MedImmune, filiale d'AstraZeneca, est le seul producteur jusqu'à maintenant d'un vaccin atténué: FLUMIST® Quadrivalent. Aux Etats Unis, 90% des vaccins approvisionnés sont inactivés contre 10% atténués. Le CdC (Centre for Diseases Control) recommandait même ce vaccin pour les enfants âgés entre 2 et 8 ans et sans contre-indications aux Etats Unis pour la saison 2014-2015. Puis, cette organisation n'a pas émis de préférence entre les deux types de vaccin pour la saison 2015-2016. Enfin, le 22 juin 2016, le CdC a décidé de ne pas recommander ce vaccin atténué pour la saison 2016-2017. Cet avis se base sur une faible efficacité du vaccin constatée entre 2013 et 2016. A titre de comparaison, le Royaume Uni a lui décidé de poursuivre la campagne de vaccination des enfants âgés entre 2 et 17 ans via spray nasal.
Cela montre bien la difficulté et tout le progrès restant à accomplir en vue de contrer ce virus. La

politique de santé outre-Atlantique et au Royaume Uni est néanmoins intéressante car elle cible non seulement les personnes sensibles avec le vaccin inactivé mais également les enfants en bonne santé avec un vaccin atténué.

La France a accordé l'autorisation de mise sur le marché du vaccin atténué FLUENZ® Tetra pour la saison 2015-2016 (67). Le service médical rendu est jugé important et l'amélioration de service médical rendu de classe 5. Ce vaccin est indiqué chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans, uniquement disponible sur prescription médicale et administré par un médecin ou un infirmier. Cependant, sa non-prise en charge par la Sécurité sociale et son prix élevé marque les limites de la stratégie française en termes d'offre. Le Royaume Uni prend totalement en charge ce vaccin pour les enfants et adolescents (68).

4. Gestion de la Supply Chain

A chaque étape de production, le nombre d'unités de gestion de stock ou SKUs (Stock Keeping Units) croît de façon significative. Un SKU correspond à un item spécifique, stocké à un endroit spécifique. Le portefeuille de produits finis conditionnés peut atteindre 600 SKUs. Un nombre de références croissant associé à des temps de cycle fortement distincts rend donc la stratégie de production spécifique.

De ce fait, l'objectif est dans un premier temps d'obtenir 2 points de stockage situés aux stades Produit Final Vrac (PFV) et Produit Réparti (PR) sans attendre la commande de clients. Le point de découplage se situe entre les stades de Produit Réparti et de Produit Fini Conditionné. Le point de découplage représente le moment où les flux de production cessent d'être pilotés en fonction des prévisions et commencent à être pilotés en fonction des commandes reçues. Une fois ce point passé, l'objectif est de collecter les commandes et de répondre exactement aux besoins exprimés. La production se déroule donc dans un environnement Make-to-Stock (MTS) jusqu'au stade de Produit Réparti puis dans un environnement Make-to-Order (MTO) de ce Produit Réparti à la distribution du produit fini conditionné. Autrement dit, les flux sont, en quelque sorte, poussés dans un premier temps jusqu'au point de découplage. Puis une fois ce point dépassé, les flux sont tirés par les commandes de clients. La combinaison des deux systèmes permet ainsi de répondre à la demande de façon optimale.

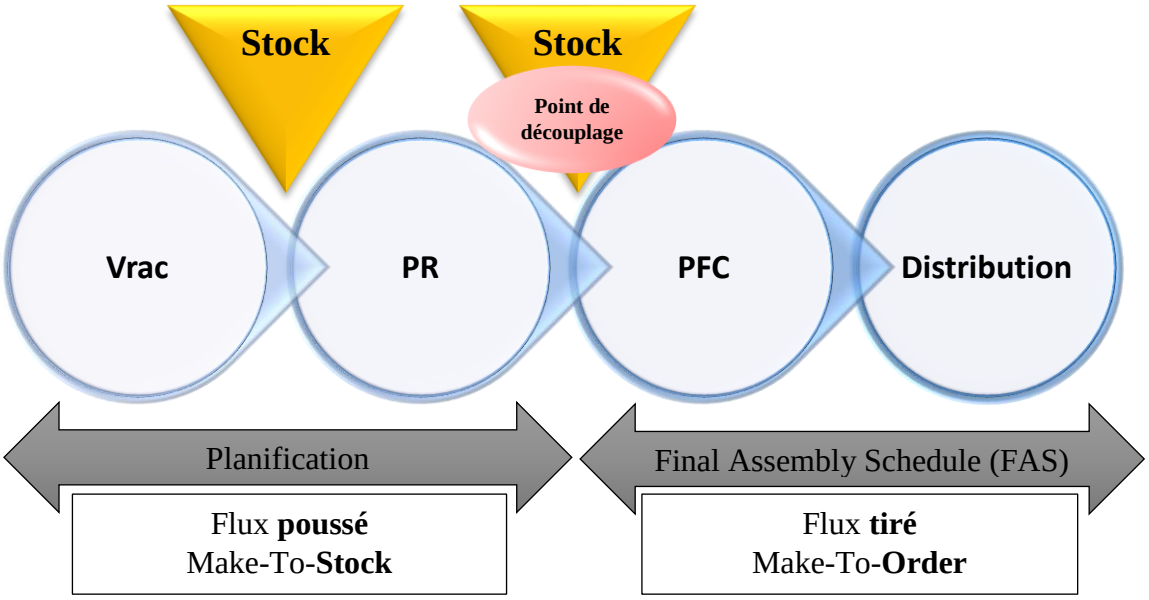


Figure 23 : Représentation de la stratégie de planification sur le site

4.1. La demande commerciale

La demande commerciale englobe tous les clients externes de Sanofi Pasteur pouvant être classés en 3 catégories de clients :

- les marchés privés représentés par les médecins, pharmaciens, organismes de soins et organisations de groupes d'acheteurs, distributeurs, hôpitaux
- les marchés publics que sont les centres de contrôle des maladies, militaires, contrats avec villes, collectivités, Etat, associations
- les partenaires de santé que sont United Nation Children's Fund (UNICEF), Pan American Health Organization (PAHO), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et les Organisations Non Gouvernementales (ONG) …

Globalement, les contrats ont une durée d'un an. Chaque année, le partage du marché entre les laboratoires est en quelque sorte remis à plat. A cela il faut ajouter une demande en couverture vaccinale variable d'une année sur l'autre en fonction des épidémies, leur force, leur durée et d'autres paramètres. C'est donc un marché sujet à de fortes variations dans lequel le laboratoire doit être capable de s'adapter à cet ensemble de contraintes (évolution des souches, force de l'épidémie, politiques en matière de couvertures vaccinales…) tout en faisant face à la concurrence.

Le processus de Plan Stratégique, ou Long Term Plan (LTP), définit les ressources à mettre en place par l'entreprise afin de répondre efficacement à la demande. Son horizon de planification dépasse les 3 ans et s'actualise annuellement (maille annuelle). Le plan Industriel et Commercial (PIC), ou Sales and Operations Planning (S&OP), permet de garantir la mise à disposition des produits auprès des clients à la date et dans les quantités prévues tout en intégrant les contraintes commerciales, industrielles et financières. Ce processus tient compte d'un horizon « 0-36 mois » avec une maille mensuelle. Le plan industriel est en fait une étape du Plan Industriel et Commercial (PIC) permettant la planification à longs termes, avec pour objectif l'organisation de la production.

La Revue de Capacité a été mise en place dans le but d'obtenir un jeu unique et partagé de données sur l'axe de capacité à Val de Reuil. Une réunion mensuelle d'échange fait office de donnée d'entrée pour les différents processus de planification. Cette étape du processus rassemble les principaux départements de l'entreprise : supply chain, Performance Industrielle, les chefs de produits, les responsables projets, la production et le contrôle de gestion.

Le Programme Directeur de Production (PdP) transcrit les engagements définis dans le plan de production (validé en Plan Industriel) en un PdP qui définit notamment les besoins de production par période et par article (calcul des besoins bruts) ainsi que l'évolution des stocks (calcul des besoins

nets). Le PdP s'effectue sur un horizon à moyen terme (0-6 mois) et une maille hebdomadaire. Le PdP est ainsi à la jonction entre le long terme et le court terme représenté par l'Ordonnancement.

L'ordonnancement, processus à court terme (un mois) et à maille quotidienne, permet de déterminer les dates de début et de fin des opérations avec un planning détaillé pour chaque atelier de production.

Le suivi d'exécution consiste à suivre l'état d'avancement des opérations de production (« terminé », « en-cours », « positionné dans le futur »).

A chacune de ces différentes étapes est réalisée une analyse de la charge et de la capacité en vue d'obtenir un équilibre charge/capacité. La particularité de Sanofi Pasteur est d'avoir réparti la responsabilité de cette analyse à deux départements : l'équipe logistique gère la charge et l'équipe Performance Industrielle la capacité du site.

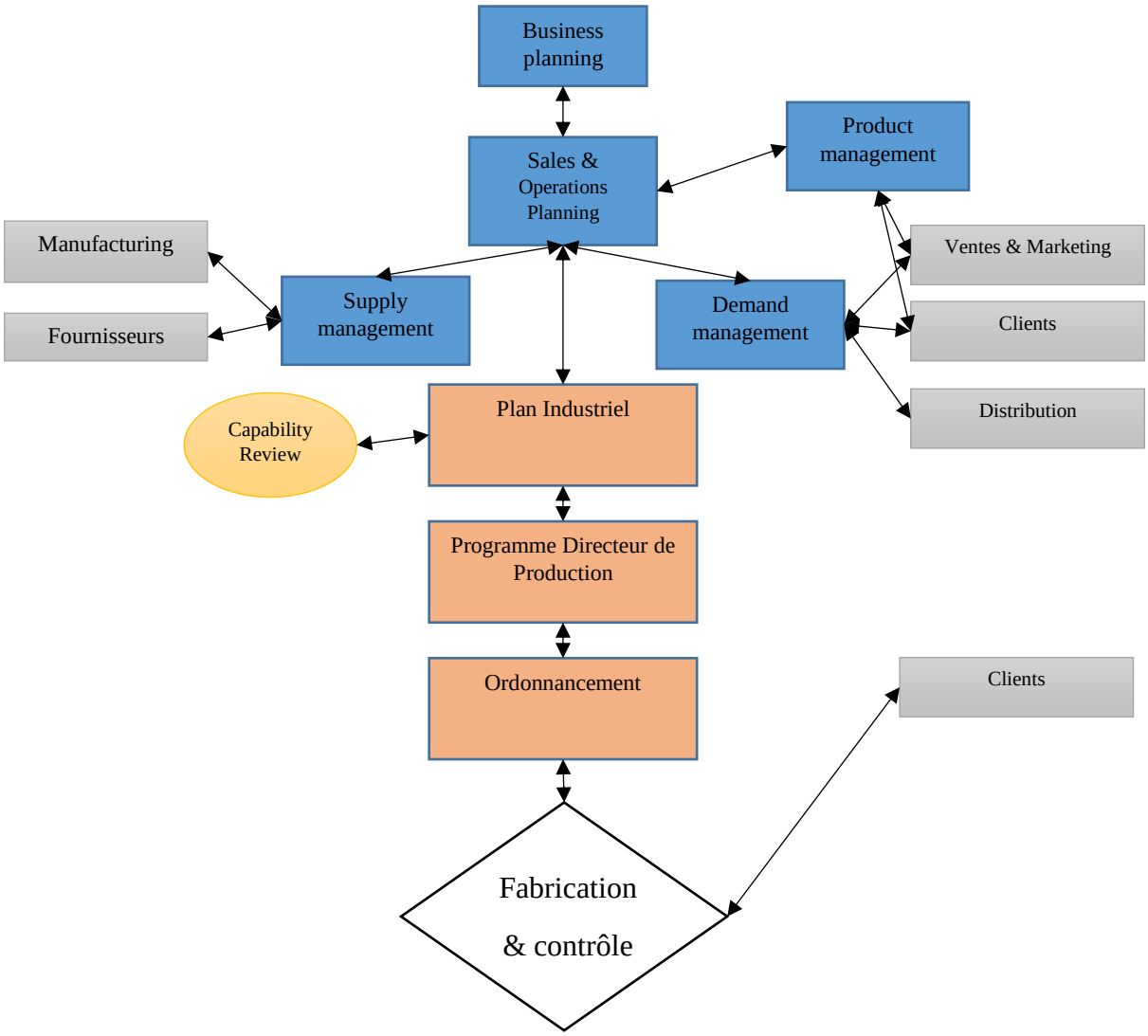


Figure 24 : Représentation des points clés de la chaîne logistique

4.2. La Demande Non Commerciale

La demande non commerciale (DNC) est la demande provenant des services internes au groupe de Sanofi Pasteur en charge de l'industrialisation, la fabrication, le contrôle qualité, la R&D dans le but de répondre à un besoin lié à un projet, une prestation, une action de validation ou encore un suivi. Cette demande, interne au groupe de Sanofi Pasteur, peut donc provenir des différents sites de cette division.

Cette demande non commerciale génère trois types de charge :

- Tests en contrôle qualité
- Main d'œuvre et temps machine en production
- Produits fabriqués et/ou matières premières

L'exhaustivité et le degré de prévision de la DNC sont les deux caractéristiques de la DNC aboutissant à un modèle de gestion particulier. En effet, l'activité DNC se décompose en trois familles:

- L'activité « projets »
  - Demande issue de projets, prestations
  - Demande issue de plans d'action
- L'activité prévisible
  - Demande liée au processus de fabrication (Media Fill Test)
  - Suivis de nettoyage
  - Etudes de stabilité
  - Contrôles environnementaux
- L'activité aléatoire correspond à la demande liée aux aléas de production et de qualité que l'on appellera Demande de Contrôle Non-Régulier (DCNR). Cela comprend donc les demandes de contrôles non officiels et exceptionnels.

Le mode de fonctionnement et les capacités consommées sont distinctes en contrôle qualité et en production. Dans le premier département, on parle uniquement de tests effectués dans les laboratoires. La DNC représente depuis quelques années une part significative de l'activité totale au CQ. Elle arrive aujourd'hui à occuper 30% de l'activité totale (en nombre d'heures). Dans un ordre décroissant en termes de charge se retrouvent l'activité aléatoire (essentiellement la DCNR), l'activité prévisible (les études de stabilité) et l'activité « projets ».

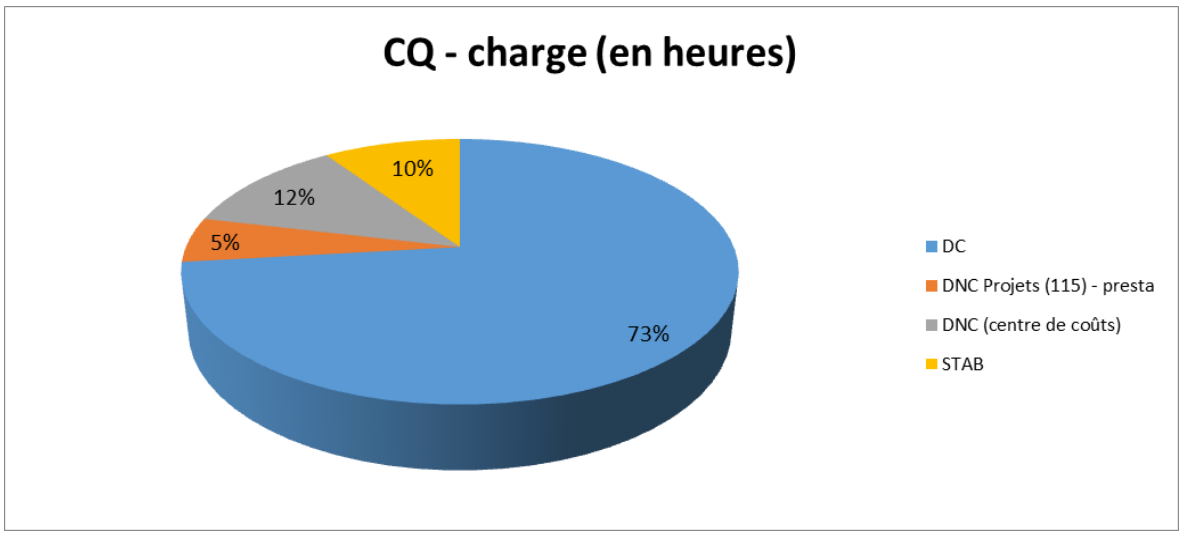


Figure 25 : Volumétrie de la charge (heures) des 3 grandes activités de DNC (projets, DCNR (DNC centre de coût), études stabilité) en 2014

En production, on parle de temps main d'œuvre, temps machine, articles consommés et main d'œuvre directe associée. Cette différence amène à construire deux boucles de pilotage séparées : l'une concerne le Contrôle Qualité, l'autre la production.

L'activité de DNC sur le site de Val de Reuil, varie selon les années mais reste significative.

4.2.1. L'activité « projets »

Les projets se caractérisent par trois facteurs : un budget, un délai et un périmètre d'activité. Des études d'impact sont réalisées afin d'estimer avec la plus grande fiabilité possible la charge engendrée par ces projets et plans d'actions. Manufacturing Technology (M-Tech), General Engineering Manufacturing (GEM) et Projets et Travaux Neufs (P&TN) forment les trois grandes unités pilotant ces projets. Concernant M-Tech, la direction des opérations industrielles priorise les projets à réaliser chaque année et M-Tech se charge d'exécuter ces projets. En 2014-2015, M-Tech pilote des projets de plus ou moins grand envergure et volumétrie. Projets & Travaux Neufs (P&TN) se consacre aux projets relatifs aux bâtiments et lignes de production. Quant à GEM (General Engineering Manufacturing), elle gère les projets globaux touchant plusieurs sites comme par exemple la sérialisation. La sérialisation est un processus d'agrégation d'identifiants uniques par marquage des éléments du conditionnement secondaire le plus généralement, ou primaire plus rarement. L'objectif est de contrôler de façon plus fine les canaux de distribution et ainsi lutter contre les contrefaçons. P&TN et GEM n'interviennent donc pas directement sur les produits contrairement à M-Tech. Le projet le plus considérable, à tout point de vue, concerne le développement du vaccin QIV (Quadrivalent Influenza Virus). La sérialisation des vaccins (passage du numéro de lot au numéro de série),

l'adaptation des lignes de production au vaccin de la dengue et plus généralement la mise en place de nouveaux procédés représentent la majorité des plans entrepris sur le site. L'activité « projets » représente 5% du budget sur le site de Val de Reuil en 2016.

L'activité « projets » doit être présentée par les chefs de projet à l'équipe Performance industrielle qui se charge de centraliser, vérifier, consolider le besoin pour chaque projet. Chaque besoin se convertira automatiquement en charge (heures de main d'œuvre et temps machine) via une liste de gammes DNC délivrées par l'équipe Performance Industrielle ainsi qu'en une valorisation associée par le contrôle de gestion. Une gamme est élaborée pour chaque ligne de production, type de produit et format de produit. Cette gamme contient les informations suivantes : nombre de personnes travaillant sur la ligne de production, le temps de travail quotidien (en heures), le temps machine, le temps de main d'œuvre direct associé et le temps de main d'œuvre direct (temps variable en fonction du nombre de pièces à produire et temps fixe d'installation). Cette liste de gammes exhaustive permet donc de se rapprocher de la performance réelle des ateliers de production. Les projets passent ensuite chaque année en Revue de faisabilité où est décidé quel sera le forfait DNC annuel attribué par ligne de production pour l'ensemble des projets. Cette décision tient compte de la consolidation des projets sur le site pour l'année à venir. Puis les Plans Industriels doivent retirer ces forfaits DNC annuels de leur capacité. Ce pilotage a la particularité de débuter à la revue de faisabilité annuelle, due à la variabilité des projets. En effet, il serait possible de cranter directement la DNC dans les plans industriels, mais la charge générée par les projets est tellement volatile, et l'horizon Plan Industriel tellement vaste (3-36 mois), que son intégration sur le long terme compromettrait, à coup sûr, la prise en charge efficace de la Demande Commerciale.

Une fois l'activité projets intégrée dans la boucle de pilotage, les Ordres de Planification de DNC sont créés et répartis par la Supply tout au long de l'année sur les différentes lignes de production. Un Ordre de Planification permet la réserve capacitaire (machine, main d'œuvre) et de réserver certains besoins (produits…) sur une période. Les projets intègrent ensuite le PdP et sont pris en charge par l'ordonnancement. Les chefs projet doivent créer un ordre de fabrication spécifique un mois avant le lancement de l'ordre. En cas de problème de réalisation ou d'arbitrage, le PdP dans un premier temps, puis le plan industriel et la revue de capacité dans un second temps seront les points de décision pour maintenir, décaler voire annuler les projets. Le suivi d'exécution est tenu par l'équipe logistique et le contrôle de gestion grâce à un outil (fichier excel) dans lequel apparaissent numéros d'ordres de planification et de fabrication. De façon générale, il s'agit d'avoir la même approche pour un projet que pour la commande d'un client. Le suivi d'exécution est effectué de façon mensuelle : la Supply indique le nombre d'OF en-cours, réalisés, non-planifiés et le contrôle de gestion établit un rapport mensuel avec la valorisation réelle des projets contre celle établie au budget. Ce différentiel entre

valorisations réelle et planifiée sera fait régulièrement, évitant ainsi toute surprise lors des comptes finaux.

La réunion mensuelle "DNC-production" et l'utilisation de l'outil "DNC-production" méritent une description plus détaillée. L'objectif de cet outil, d'aide à un meilleur pilotage de l'activité, s'atteint en suivant un processus constitué de six jalons :

Figure 26 : Objectif central et les jalons permettant d'y parvenir

A partir d'un jeu de données unique composé d'une liste exhaustive de gammes DNC, établie par la Performance Industrielle, et d'une liste des Taux d'Unité d'œuvre (TUO) partagée par le contrôle de gestion, les responsables projet centralisent leurs besoins dans l'outil. L'outil convertit ensuite ces besoins consolidés en charge (heures et valorisation). Puis le flux d'information, c'est-à-dire les Ordres de planification (OP) et de fabrication (OF), est intégré dans l'outil permettant ainsi un suivi d'exécution de l'activité. La consultation de deux indicateurs pertinents et les étapes précédentes amènent logiquement à une meilleure visibilité de l'activité et par conséquent à une meilleure gestion des projets en production. L'outil "DNC production" (représentée ci-dessous et dans l'instruction) se constitue de six onglets :

- règles de gestion du fichier
- gammes Performance Industrielle
- taux d'unité d'œuvre (TUO) du contrôle de gestion
- Extraction des OP et OF avec leurs dates de début et de clôture respectives
- tableau DNC-production

- l’indicateur « respect forfaits DNC »

L’outil se compose d’une base de données conséquente. En effet, un nombre exhaustif de gammes DNC ont été élaborées afin qu’un maximum de projets puissent y correspondre. L’onglet « DNC-production » se compose de cinq blocs : Suivi d’exécution (en jaune), DNC projets (en violet), capacité industrielle (en bleu), Supply (en vert) et enfin contrôle de gestion (en bleu foncé). Chaque ligne du tableau correspond à une partie d’un projet. Le bloc concernant la DNC-projets est rempli par les chefs projets et contiendra les informations nécessaires: département, référence projet, chef projet, Nom du projet, activité, date souhaitée, le choix entre l’utilisation d’un produit, des essais de machinabilité ou encore un projet hors standard, la quantité d’un lot dans le cadre d’un produit utilisé ou un nombre d’équipes à réserver dans le cadre d’essais de machinabilité et enfin le nombre de lots. Une fois ce bloc complété, les chefs projets remplissent le bloc bleu avec en support la Performance Industrielle et la Supply Chain. Cette partie fait référence à l’atelier de production, la ligne de production souhaitée et les possibilités proposées sur cette ligne sélectionnée. Cette partie est extrêmement importante car elle tient compte du choix à faire précédemment entre l’utilisation d’un produit, des essais de machinabilité et un projet hors standard. Le temps set up, la capacité machine utilisée, la capacité main d’œuvre et le temps de main d’œuvre direct associé se mettent alors à jour automatiquement en fonction des choix faits dans les colonnes précédentes grâce aux gammes DNC présentes dans l’onglet "inputs Performance Industrielle". La seule exception concerne les projets "hors standard" pour lesquels la capacité à attribuer sera ajoutée manuellement par la Performance Industrielle. Cette étape s'automatise et permet à la fois de diminuer le risque d'erreur dans la conversion charge-capacité et un gain de temps. Le bloc vert se compose d’une partie planification gérée par la Supply avec les N° d’Ordre de Planification (OP) créés et dates de planification et d’une partie ordonnancement avec les N°OF créés par les chefs projet, dates de lancement et de clôture. Le fichier est connecté au progiciel afin que les différentes dates s’ajoutent automatiquement. Le bloc réservé au contrôle de gestion se compose de la valorisation prévue automatisée avec les données précédentes et de la valorisation réalisée retrouvée grâce à la liste d’OF. Le bloc Suivi d’exécution (en jaune) s’établit automatiquement en fonction du remplissage des cellules correspondant aux dates de planification, lancement et clôture : "fait", "en-cours", "planifié", "non-planifié" sont les déclinaisons possibles dans ce bloc, permettant par conséquence la mise à jour du suivi d’exécution. Cet outil se veut d'une façon générale plus simple et rapide d'utilisation pour ses utilisateurs.

Chaque réunion mensuelle DNC-production débutera par une revue du mois passé par le contrôleur de gestion. Ce dernier se chargera du rapport du mois précédent grâce à la liste des OF créés. Puis la Supply et la Performance Industrielle reverront en seconde partie de réunion, avec le représentant des projets les parties non-planifiées, planifiées ou encore en-cours.

La consultation de l'indicateur « respect forfait DNC » permet de suivre l'activité DNC sur chaque ligne et d'aider à la prise de décision. L'indicateur est un outil permettant de quantifier une activité, la convertir en statistiques afin de mesurer cette activité, l'évaluer et d'adopter des actions correctives/préventives. L'indicateur ne doit rester qu'une aide à la décision et par conséquent au pilotage. Instaurer un indicateur de mesure est relativement simple. Instaurer un indicateur de performance d'aide à la décision et au pilotage est plus difficile. J'ai pensé dans un premier temps à reprendre les indicateurs utilisés dans le pilotage de la demande commerciale. Le problème se trouvait dans les leviers d'action. Les deux points cruciaux en production sur lesquels des actions peuvent être menées concernent le respect des limites fixées à la DNC et la valorisation. Le premier indicateur, nommé "respect des forfaits DNC" permet de mesurer la capacité attribuée par ligne aux projets et de la comparer aux forfaits DNC définis. Cet outil est indispensable car le moindre franchissement est synonyme de perturbation du pilotage de la demande commerciale. Tout dépassement est prévisible par la Supply Chain qui peut alors apporter la solution selon la nature du problème : transférer le projet sur une ligne de production semblable, retarder le projet, ou encore faire remonter la problématique en Capability Review en vue de redéfinir les forfaits DNC ou non. Le second indicateur concerne la maîtrise des coûts. L'enjeu financier est important pour le site. Le rapport mensuel réalisé par le contrôle de gestion permet un suivi régulier et une réactivité bien plus forte qu'auparavant en cas d'écart entre les valorisations prévue et réelle.

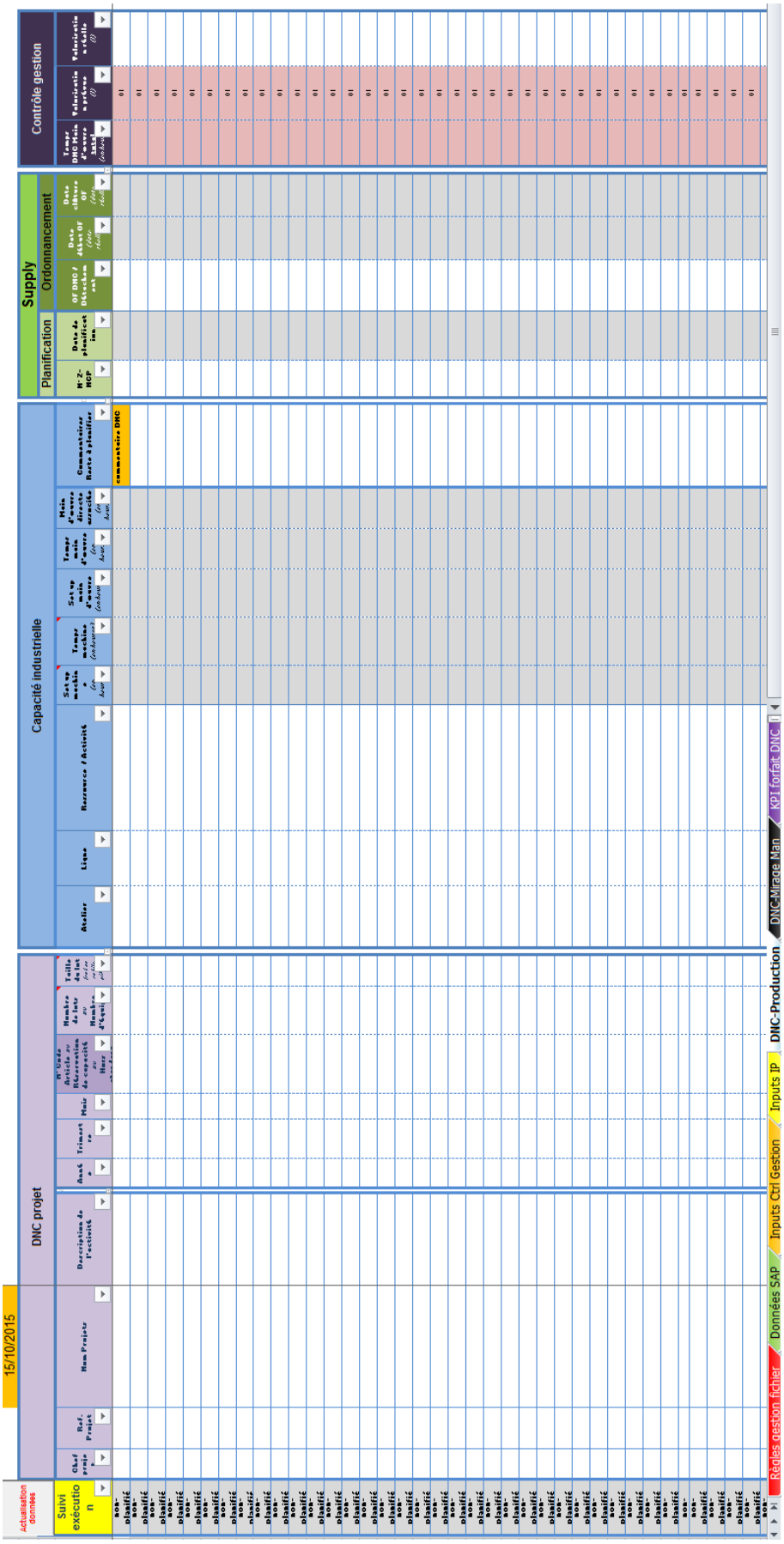


Figure 27 : Outil DNC-production

4.2.2. L'activité prévisible

L'activité prévisible englobe quant à elle les contrôles environnementaux, les suivis de nettoyage ainsi que les études de stabilité et les Media Fill Test (MFT). Ces études et contrôles génèrent de la charge non seulement au niveau du CQ mais également potentiellement au niveau de la production. L'activité prévisible représente d'ailleurs un bon tiers de l'activité DNC au CQ. C'est dire l'importance de sa bonne gestion.

Les MFT correspondent à une répartition simulée de milieu. Cette activité permet de valider des procédés aseptiques. Elle consiste à utiliser un milieu de culture nutritif, milieu TCS (trypticase Caséine soja) pour des conditions aérobiose ou milieu THIO (thioglycolate résazurine) pour des conditions d'anaérobiose (recommandées par la pharmacopée) au lieu des produits dans les procédés et équipements utilisés normalement pour ces produits et à réaliser une répartition simulée de milieu. Elle est demandée par la production (en particulier à la formulation, lyophilisation et répartition) et prise en charge par le laboratoire microbio-environnemental. Le prélèvement pour MFT nécessite l'immobilisation de la ligne de production, le temps de l'opération. Deux types de MFT se distinguent :

- MFT de routine (obligation d'un MFT par ligne de production tous les six mois à plus ou moins un mois près
- MFT exceptionnels dans le cadre de la qualification d'un nouvel équipement, du personnel (MF opérateur), une maintenance ou encore suite à la non-conformité d'un MFT

Le test de fertilité est réalisé à la fin d'une période d'incubation de sept jours minimum. Ce test vise à démontrer que le milieu de culture utilisé permet la croissance des microorganismes pharmacopées et des microorganismes sauvages déterminés. Ce test est rendu conforme si tous les contenants inoculés présentent une croissance dans les trois jours pour les bactéries pharmacopée et dans les cinq jours pour les levures et moisissures pharmacopées.
Le résultat du MFT est rendu à la production au minimum 14 jours après incubation avec une lecture intermédiaire au moment du changement d'incubateur. La conformité d'un MFT repose donc à la fois sur la conformité du test de fertilité et sur la non-contamination de toutes les unités du milieu réparti. La non-conformité d'un MFT (≥ une unité du milieu contaminée) entraîne automatiquement une investigation, la déclaration d'anomalie, trois nouveaux MFT et donc un nouvel arrêt de production. Les MFT, entraînant l'immobilisation de ligne de production et une charge côté CQ, une étroite collaboration doit être entretenue entre les équipes Supply en production et CQ.

L'étude de stabilité sert à analyser la capacité d'un produit à maintenir son activité, sa qualité, sa pureté et son innocuité au cours du temps, dans des conditions environnementales définies. Un protocole d'études de stabilité définit le nombre d'échantillons à analyser. L'analyse va porter pour le vaccin contre la grippe sur l'aspect, le pH, le volume, le test d'intégrité, le test SRD, le titrage en hémagglutinines, la stérilité et enfin le contenu en endotoxines. Cette analyse se fait à différents pas de temps. Au stade monovalent, les études se font à t_0, t_{M+3}, t_{M+6}, t_{M+9}, t_{M+12}, t_{M+18} et t_{M+24}. Au stade de produit final vrac (PFV), les études se feront à t_0, t_{M+3}, t_{M+6}, t_{M+9}, t_{M+12} (t_0 correspondant au moment où le monovalent est produit). Au stade de produit réparti (PR) et produit fini conditionné (PFC), les études se font à t_0, t_{M+3}, t_{M+6}, t_{M+9}, t_{M+12} (t_0 correspondant ici à la date de la répartition).

Les études de stabilité se divisent en trois types :

- **Etudes on-going** : études à long terme réalisées sur des produits finis visant à confirmer la conformité des lots sous licence aux spécifications pendant la durée de validité. Dans le cas du vaccin Influenza, on parle d'études on-going lorsqu'il n'y a pas de changement de souches d'une campagne à une autre. Les études on-going sont menées au cours d'une campagne si aucun changement de souches ou de combinaison de souches n'a été opéré.
- **Etudes initiales** : études réalisées en conditions réelles et en conditions accélérées sur trois lots de fabrication si applicable selon un protocole de stabilité établi afin de déterminer ou confirmer la durée de validité d'un produit. Dans le cas du vaccin Influenza, on parle d'études initiales lorsqu'il y a changement de souches d'une campagne sur l'autre. Les études initiales sont menées si au moins une des souches ou la combinaison des trois souches est nouvelle.
- **Etudes spécifiques** : les études spécifiques sont réalisées au plus tard lors de l'enregistrement du dossier ou à l'issue d'un changement majeur affectant le procédé de fabrication (étude photostabilité, étude de stress…). Les études spécifiques sont menées dans le cadre d'une demande de changement ou pour apporter des connaissances complémentaires sur le produit.

Cette activité concerne les affaires réglementaires jusqu'au service Supply en passant par la production et la qualité. En effet, les Affaires Réglementaires sont chargées d'informer l'Assurance Qualité Produit des études de stabilités demandées par les textes règlementaires lors d'un changement de procédé ou de souche ainsi que de vérifier la conformité règlementaire des études. La Supply est, elle, chargée d'informer l'unité des stabilités du planning de production. Enfin la production se charge du prélèvement des échantillons. Les études de stabilités sont donc réalisées à différents stades (monovalent, PFV et PFC).

Les études initiales sont effectuées sur les stades suivants : monovalents, PFV et PFC. Trois lots de monovalents de chaque nouvelle souche sont suivis en stabilité en cas de changement de souche dans les conditions normales de conservation, pendant au moins la durée de validité du produit (24 mois) et en conditions accélérés pendant 30 jours. Ces études doivent être menées dans des contenants représentatifs des contenants utilisés en production avec notamment le même ratio volume/air. Trois lots de PFV sont suivis en stabilité dans les conditions normales de conservation, pendant au moins la durée de validité du produit (deux mois), toujours en respectant les conditions mises en place en production (contenant, ratio volume/air).

Dans le cas où la répartition a lieu sur plusieurs sites : deux lots de PFC par formulation et par site sont suivis en stabilité dans les conditions normales de conservation pendant au moins la durée de validité du produit (12 mois).

Dans le cas où la répartition a lieu sur un seul site : trois lots de PFC sont suivis en stabilité dans les conditions normales de conservation pendant au moins la durée de validité du produit (12 mois). Concernant les études en conditions accélérées à +25°C +- 2°C, au moins trois lots doivent être suivis en stabilité si applicable et au moins un lot par site de production si applicable doit être mis en stabilité. Enfin, les échantillons doivent être placés en position inversée au cours de ces études initiales afin d'être en contact avec le système de fermeture en vue d'évaluer l'impact éventuel entre le contenu et le contenant.

Pour les études on-going, si les souches ne changent pas d'une campagne à l'autre, au moins un lot de PFC par présentation et par site est suivi en stabilité en conditions normales de stockage pendant au moins la durée de validité du produit (+5°C à +-3°C pendant 12 mois).

Des études spécifiques peuvent être menées pour information complémentaire sur le produit (rupture de la chaîne du froid, comparaison des souches…). Les conditions de l'étude (température, durée) sont spécifiées dans le protocole de l'étude.

Stade prélèvement	Type d'étude	Stade	Nombre de lots	Conditions
Monovalent	Initiale		3 lots par souche	1. Conditions normales (5°C-24 mois) 2. Conditions accélérées (25°C-30 jours)
	On-going		1 lot par souche	5°C
PFV	Initiale		3 lots dont 1 lot par site si applicable	Conditions normales (5°C-2 mois)
	On-going		1 lot	Conditions normales (5°C-2 mois)
PFC	Initiale	Plusieurs sites	2lots par formulation et par site	1. Conditions normales (5°C-12 mois) 2. Conditions accélérées (25°C)
		1 site	3 lots	1. Conditions normales (5°C-12 mois) 2. Conditions accélérées (25°C)
	On-going		1 lot/ présentation/ site	Conditions normales (5°C-12 mois)

Tableau 28 : Programme d'études de stabilité à mener pour chaque stade

De plus, le service des stabilités de Val de Reuil est référencé comme le centre d'expertise grippe, Hexacim (PFV, PR), vaccin méningococcique, ROR (Rougeole Oreillons Rubéole), Rouvax (Rougeole), vaccin rabique (Vrac), vaccin polio (poliomyélite), Amaril (fièvre jaune), Genhevac B (hépatite B), FAV-Europe/Rage/scorpion/Bothrops/Antirept/Afrique (sérum antivenin) (PFV, PR) et OPV (Oral Polio Vaccine) de la division Pasteur. Aujourd'hui, presque la moitié de l'activité des études de stabilités concerne le vaccin de la grippe. Le problème est que chaque changement de souche déclenche une hausse significative de l'activité à prévoir. Chaque pic d'activité correspond à un changement de souche (figures 29 et 30).

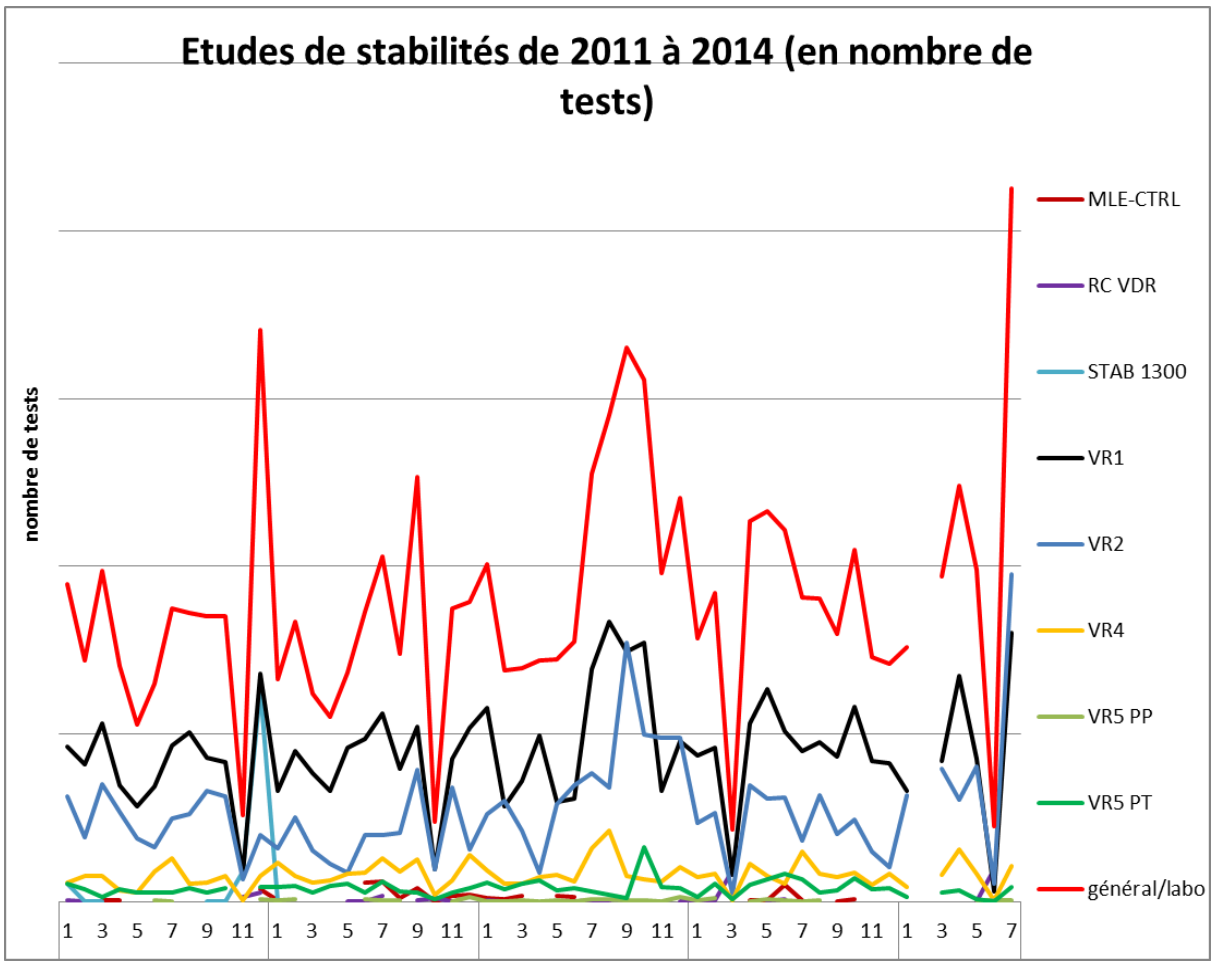


Figure 29 : Extraction mensuelle des tests demandés pour études de stabilité entre 2011 et 2014

Hémisphère Nord 2011	**Hémisphère Sud 2011**
A/Victoria/210/2009	**H3N2/Victoria**
A/California/7/2009	**A/California**
B/Brisbane/60 WSL2	B/Brisbane/60 WSL2
Hémisphère Nord 2012	**Hémisphère Sud 2012**
FLU H3N2 VICTORIA/361/2011	H3N2/Victoria
FLU A/CALIFORNIA/07/2009	A/California
FLU B HU.-WUJIAGANG/158/09	**B/Brisbane/60 WSL**
Hémisphère Nord 2013	**Hémisphère Sud 2013**
H3N2 TEXAS/50/2012	H3N2 TEXAS/50/2012
FLU A/CALIFORNIA/07/2009	FLU A/CALIFORNIA/07/2009
B MASSACHUSETTS/02/2012 VC	B MASSACHUSETTS
Hémisphère Nord 2014	**Hémisphère Sud 2014**
H3N2 TEXAS/50/2012	**H3N2 SOU_AUST./55/14**
FLU A/CALIFORNIA/07/2009	A/CALIFORNIA/07/2009
B MASSACHUSETTS/02/2012	**B PHUKET/3073/2013**

Figure 30 : Changements de souches entre 2011 et 2014

4.2.3. L'activité aléatoire

Cette activité correspond essentiellement à la demande de contrôle non régulier (DCNR), consécutive à toute anomalie (trouble-shooting, non-conformité…). Toute anomalie peut déclencher de ce fait une demande de contrôle exceptionnel.

Les demandes de contrôles réguliers sont bien effectuées et intégrées aux Ordres de Fabrication (OF). Ils font partie intégrante de ces OF de production. Leur flux suit donc celui des produits, ce qui n'est pas le cas de la DCNR qui suit un flux particulier, dû à son caractère exceptionnel. Le processus qu'induit une DCNR se déroule de la façon suivante :

1) Expression du besoin par le demandeur qui peut être le contrôle qualité, un chef projet (M-Tech), le service des stabilités, les unités de production ou encore un autre site de Sanofi Pasteur
2) La prise en charge de la demande par la Supply production concernée ou l'Equipe Logistique Opérationnelle (ELO)
3) Le prélèvement au stade requis par l'équipe de production ou l'Equipe logistique opérationnelle
4) Le transfert du prélèvement aux laboratoires du CQ

Cette activité représente à elle seule sur l'année 2014 10% de la charge qu'a dû supporter le Contrôle Qualité.

4.2.4. Evolution de la Demande Non Commerciale

L'arrivée du vaccin Influenza Quadrivalent (QIV) est sans aucun doute l'événement qui marquera l'activité DNC sur le site dans un futur proche. Son développement génère déjà de l'activité sur les lignes de production mais c'est surtout au niveau des études de stabilité que le changement sera le plus conséquent. L'ajout d'une souche génèrera d'une part une hausse de la charge pour les laboratoires et d'autre part un risque supplémentaire de changement de souche de la part des autorités de santé et donc une variation de la charge encore plus forte qu'aujourd'hui. La flexibilité du site, et surtout des laboratoires, sera mise à rude épreuve. L'un des plus gros leviers pour absorber le pic de charge se trouvera dans la polyvalence du personnel : plus le personnel sera polyvalent et pourra passer d'un laboratoire à un autre et plus les laboratoires seront apte à suivre les variations de charge.

L'intérêt d'obtenir un processus de gestion de la DNC solide est donc crucial pour l'entreprise sur le court terme.

Le périmètre de la DNC pendant ce stage a exclu les projets de packaging et la maintenance. Mais il n'apparaît pas infondé d'intégrer également ces deux types dans le processus.

4.2.4. Enjeux de la bonne prise en charge de la demande

La gestion de la DNC se divise en deux boucles de pilotage distinctes : Contrôle Qualité d'un côté et production de l'autre. Les boucles de pilotage n'intègrent pas entièrement la DNC. Il peut donc paraître normal que les acteurs tout au long du processus n'aient pas les mêmes conceptions et appréhensions de ce type d'activité. Cette perception de la DNC par les employés est assez symptomatique : L'activité semblerait avoir un impact négatif pour le site. En effet, la production supposée n'avoir pour seul but de "produire et tenir un rendement" a des difficultés à intégrer cette DNC qui s'apparente à un parasite. Elle se greffe, ponctionne de la capacité matérielle et/ou humaine et ne semble rien offrir en échange au site de production. De plus, le retour sur investissement se fait sur le long terme et n'est pas aussi perceptible que la conception d'un vaccin.

Les activités prévisibles et projets sont planifiables, à plus ou moins long terme. Les deux premières familles citées doivent mériter une gestion plus fine lorsque l'on valorise l'activité qu'elles génèrent. Une DNC non-maîtrisée engendrera des court-circuitages dans le pilotage global et surtout une compétition entre la prise en charge des demandes commerciale et non commerciale. Une DNC mal maîtrisée entraîne une moindre visibilité, provoquant des dysfonctionnements tels que des capacités supposées disponibles et en réalité consommées. Les conséquences de ce manque de visibilité peuvent être diverses :

- choix contraint au dernier moment
- budget non maîtrisé
- planification (priorisation…) sans élément de décision

Les risques de la non maîtrise sont eux aussi présents :

- rupture en production
- perturbation de la planification de la DC et donc retard de livraison aux clients
- problème de qualité pour la validation des procédés
- retard dans les projets et/ou dans le démarrage de nouveaux bâtiments
- budget erroné
- solutions beaucoup plus coûteuses

Le dernier événement marquant prouve la réelle nécessité d'établir un processus de planification robuste:

En juillet d'une année "n", le stock d'un gel d'aluminium atteignait 375kg. Dans le cadre d'essais, l'employé X transmet sa demande non commerciale directement à la production et réquisitionne d'abord 125kg en juillet (demande bien saisie informatiquement) puis 225kg en septembre, sans effectuer de saisie informatique cette fois-ci. A la fin du mois de juillet, une commande de réapprovisionnement de 800kg de ce produit est émise pour début décembre, avec l'hypothèse d'avoir en stock 250kg (il faut retirer uniquement les 125kg sortis informatiquement aux 375kg de stock initial). La couverture de stock paraissait conforme au vu de l'ensemble des besoins exprimés. Or, ce produit est également utilisé dans la production de vaccins. Le stock faux entraîne alors une couverture de stock insuffisante et donc une impossibilité de produire une solution nécessaire à la formulation d'un produit destiné à une demande commerciale. L'impact fut un report de production et donc un non-respect des délais.
Une demande exécutée unilatéralement sans prendre en considération les autres demandes, et associée à de mauvaises pratiques en termes de traçabilité, a conduit à dégrader l'efficacité de la chaîne logistique entière.

La description de la DNC permet de se rendre compte des enjeux de sa bonne prise en charge. Outre les aspects réglementaires et qualité, sa bonne gestion aboutit à la réussite de projets et en conséquence à l'évolution du site de production. Cette activité est stratégique puisqu'il s'agit soit de la demande commerciale de demain, soit de préparer l'offre commerciale future. La demande non commerciale nécessite le même type de capacité (tests au CQ, main d'œuvre, temps machine en production) que la demande commerciale. De ce fait, un enjeu capital de sa bonne gestion est de ne pas perturber le pilotage de la demande commerciale. Concernant l'activité projets, la maîtrise des coûts est un objectif clairement identifié par le contrôle de gestion.

Finalement, demandes commerciale et non commerciale sont intimement liées. Délaisser la gestion de l'une afin de mieux se concentrer sur l'autre aura forcément un impact global à un instant donné. La gestion des deux permettrait à la fois à l'entreprise de satisfaire ses clients mais également de mettre à jour son outil industriel de façon efficace. La Supply Chain ne se définit pas seulement par la stratégie mise en place dans le but de répondre à des clients externes mais également par sa faculté à répondre aux besoins des demandeurs internes. L'enjeu pour l'équipe Supply est donc aussi périlleux. Il s'agit de répondre à deux types de demande le plus efficacement possible tout en ne mettant pas en péril le pilotage du flux principal constitué par la demande commerciale.

5. Conclusion

Malgré la connaissance et les moyens mis en œuvre pour lutter contre la grippe, le virus Influenza constitue chaque année un défi pour la santé publique. De nombreuses interrogations persistent tant sur les mécanismes physiopathologiques exacts du virus que sur la survenue de décès chez des patients jeunes et en bonne santé. L'OMS traque les sous-types viraux dans le monde via les réseaux de surveillance afin de recommander le meilleur principe actif pour les hémisphères nord et sud.

La variabilité du virus remet en question, à chaque saison, l'efficacité du vaccin qui se base sur un modèle de prévision. La principale conséquence est une efficacité du principe actif irrégulière, s'accompagnant d'une couverture vaccinale décroissante depuis quelques années en France. Le vaccin inactivé déclenche une réponse adaptative générale lorsqu'il est injecté par voie parentérale. Différentes pistes sont étudiées afin de faire intervenir d'autres mécanismes du système immunitaire pour augmenter l'efficacité vaccinale. Le virus Influenza se concentrant essentiellement dans l'arbre respiratoire, un des objectifs est d'induire une réponse adaptative mucosale, ce qui constituerait une alternative à la méthode actuelle pour les personnes en bonne santé. C'est pourquoi le vaccin atténué par voie nasale est développé depuis quelques années.

La politique vaccinale mise en place dans les pays anglo-saxons est intéressante à plus d'un titre, et probablement exemplaire. Les Etats Unis, le Canada et le Royaume Uni concentrent leurs efforts non seulement sur les personnes fragiles avec le vaccin inactivé mais également sur les populations plus jeunes avec un vaccin per-nasal stimulant l'immunité locale. Ces pays proposent des vaccins mieux acceptés, et ont une politique active d'offre pour améliorer la couverture vaccinale (vaccination à l'école, à l'officine, etc…). En France, seul le vaccin inactivé est pris en charge par la Sécurité Sociale, et ce uniquement pour les personnes sensibles. Les personnes immunocompétentes peuvent se procurer le vaccin atténué mais à un prix dissuadant l'achat. Le vaccin inactivé reste par conséquent la principale solution contre la grippe en France.

L'un des objets de cette thèse était de décrire la demande non commerciale dans l'industrie du vaccin et les moyens de mieux l'intégrer dans un processus global. Elle se distingue par son exhaustivité, sa tendance à échapper aux standards et son degré de prévision. Elle peut également se distinguer par sa capacité à perturber le pilotage de la demande commerciale tant sur l'utilisation de la capacité industrielle que sur les ressources en matières premières et composants. Les projets, études de stabilité et Media Fill Tests sont suivis et budgétés. Les projets doivent être consolidés et budgétés avec une base de données complète et actualisée. Ils doivent faire l'objet d'un suivi régulier par les différents acteurs afin d'anticiper et prévenir toute déviation. Car l'objectif premier de maîtriser la

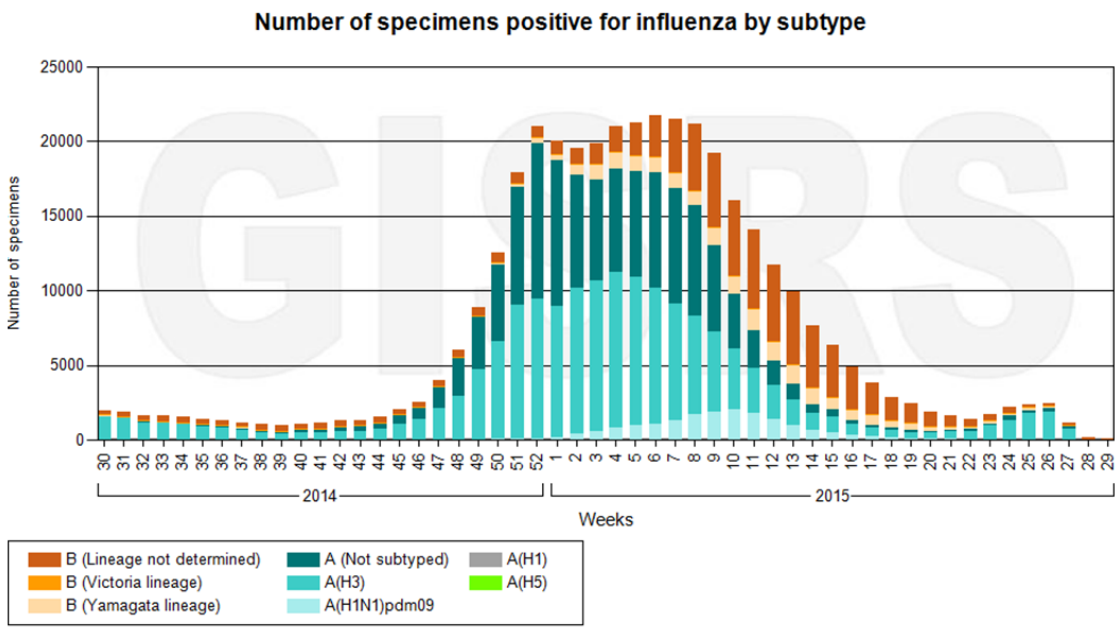
demande non commerciale est bien de ne pas parasiter la planification de la demande commerciale. Le second objectif de cette bonne maîtrise est de mener les projets dans les délais escomptés et le plus proche possible du budget élaboré. Une analyse fréquente des indicateurs DNC, notamment "réalisé-planifié" ainsi que le respect des forfaits DNC pour les projets, permettra d'accroître la réactivité, d'arbitrer efficacement les dysfonctionnements, de mieux contrôler leur coût et d'appuyer les chefs de projet dans l'établissement de leur futur budget. Ces indicateurs doivent non seulement être utilisés pour l'année en cours mais également comme outil d'amélioration continue par les chefs de projet. Ce type de retour serait donc bénéfique pour les employés concernés sur le long terme. Quant à la demande de contrôles non réguliers, celle-ci ne peut faire que l'état d'une prédiction basée sur l'historique et l'activité actuelle du site. Cette partie de la demande non commerciale nécessite une certaine flexibilité dans le processus en vue de gérer la demande de façon complète. En parallèle du processus de planification de la demande non commerciale, deux points semblent cruciaux : la communication entre les équipes Supply en production et en Contrôle Qualité ainsi que l'interaction entre les équipes projets, les ateliers de production, et les laboratoires dans le but de consolider les projets, leur partie technique et leur faisabilité. Enfin, l'accroissement de la demande non commerciale, et plus particulièrement des études de stabilité, est à prendre en considération dans l'activité globale de l'entreprise sur le long terme. Les laboratoires de Contrôle Qualité sont les plus impactés par cette activité croissante et plus ou moins prévisible. Un personnel polyvalent est l'une des réponses à mettre en place. Les employés passeraient d'un laboratoire à un autre plus aisément en fonction de la charge de travail.

Afin de garantir la pérennité d'une bonne gestion de la demande non commerciale, la création d'un poste de responsable de la demande non commerciale pourrait être proposée. La distribution de nouvelles tâches à travers les différents départements est aussi une alternative. La Performance Industrielle, l'équipe logistique et le contrôle de gestion pourraient se partager ces responsabilités et supporter les équipes projet dans l'atteinte des objectifs annuels mais aussi dans leur amélioration. L'avantage de cette dernière solution est que les acteurs sont à la fois décideurs du sort des demandes commerciales et non commerciales. Ce détail a son importance car les employés ne peuvent opposer les deux types de demandes. C'est ainsi le principal inconvénient de la création d'un poste spécialement dédié à cette activité. Cela cristalliserait la relation des acteurs et leur conception des différentes demandes. Le principal problème de la redistribution des responsabilités à travers les différents acteurs est de savoir s'ils auraient les ressources suffisantes pour assurer ces tâches supplémentaires.

De la bonne gestion de la demande non commerciale résultera le bon déroulement de projets pivots, le respect des délais et la maîtrise des coûts. Dans un monde pharmaceutique de plus en plus compétitif, la gestion de la chaîne logistique ne peut galvauder la gestion de la demande non commerciale en vue de conserver une entreprise à la fois innovante et performante.

6. Annexe

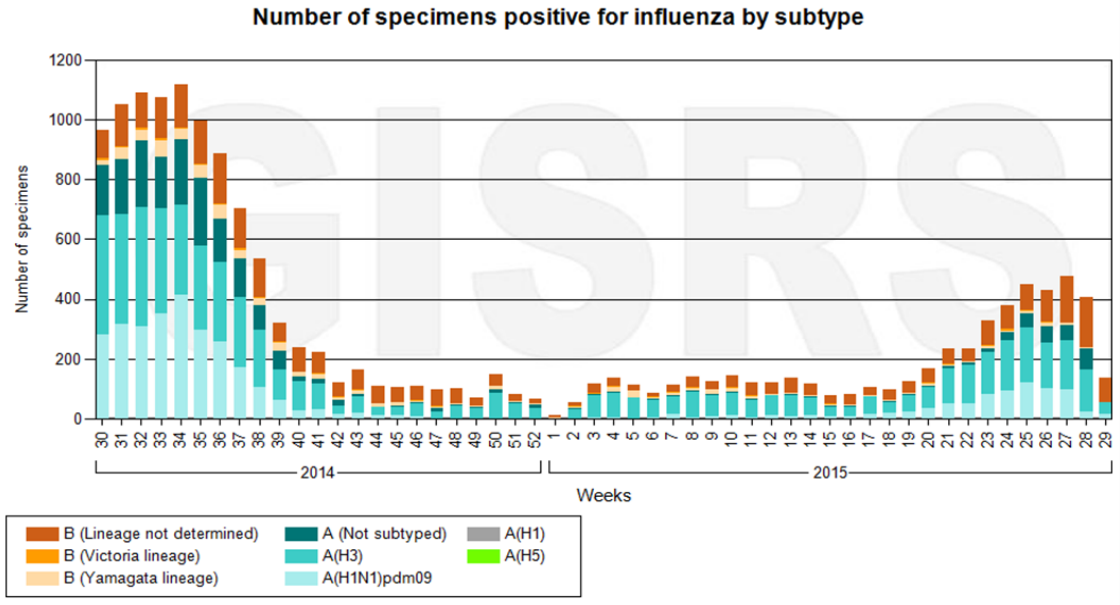
Northern hemishere



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

Southern hemisphere



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

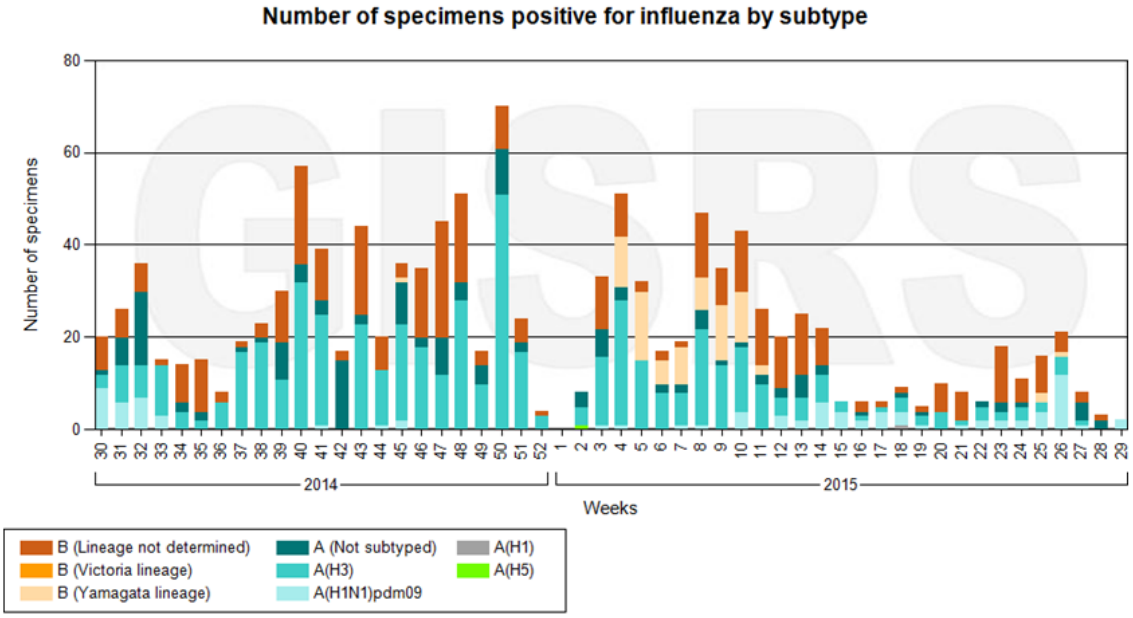
World Health Organization

Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:44:43 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Eastern Africa



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

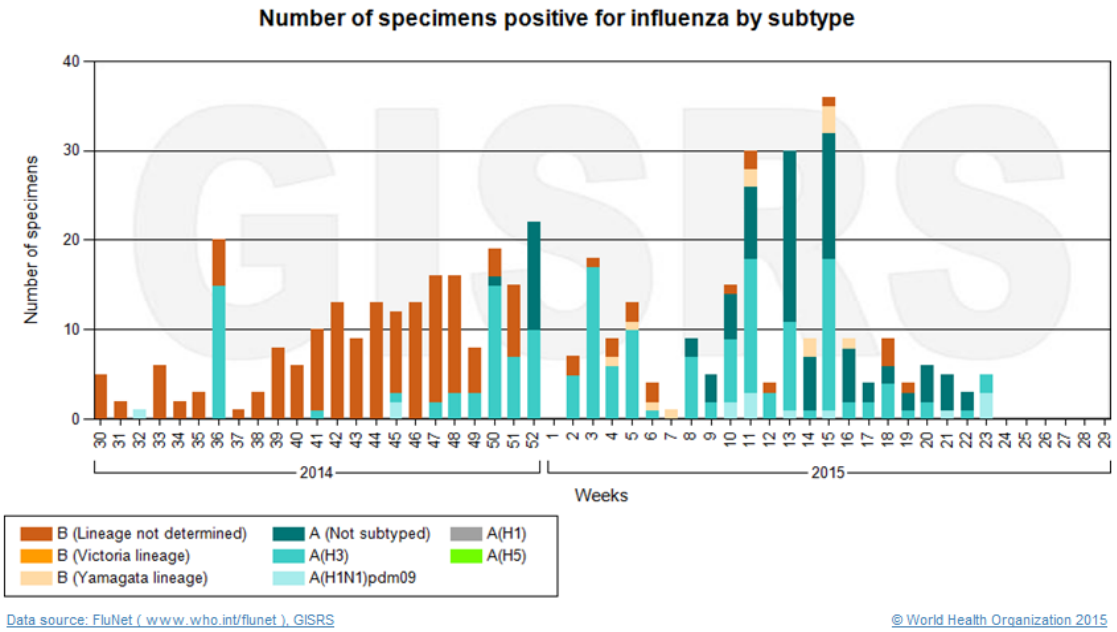
World Health Organization

Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:46:56 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Middle Africa



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

World Health Organization

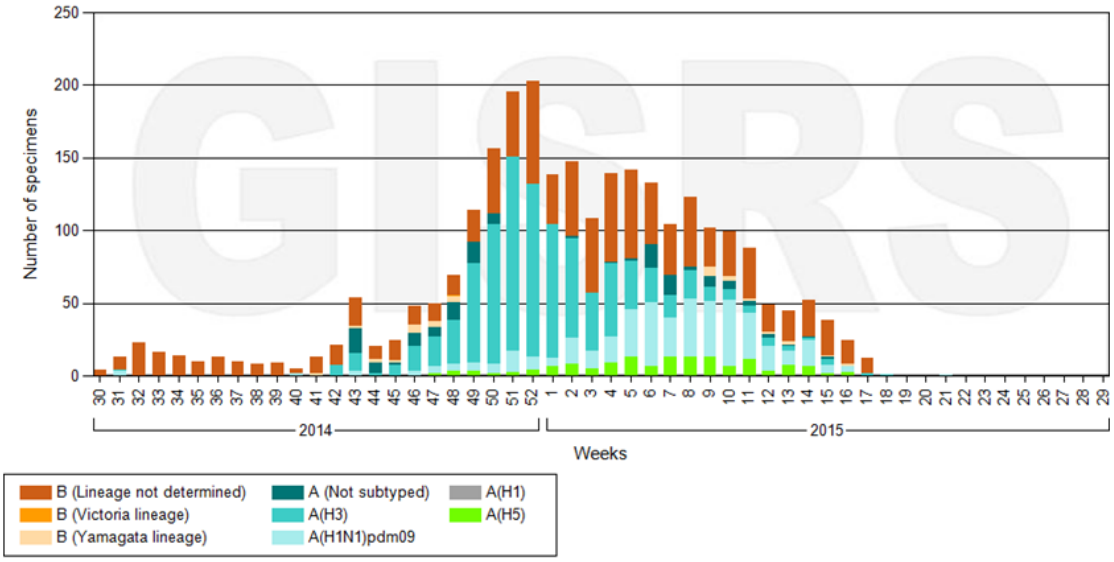
Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:43:08 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Northern Africa

Number of specimens positive for influenza by subtype



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

World Health Organization

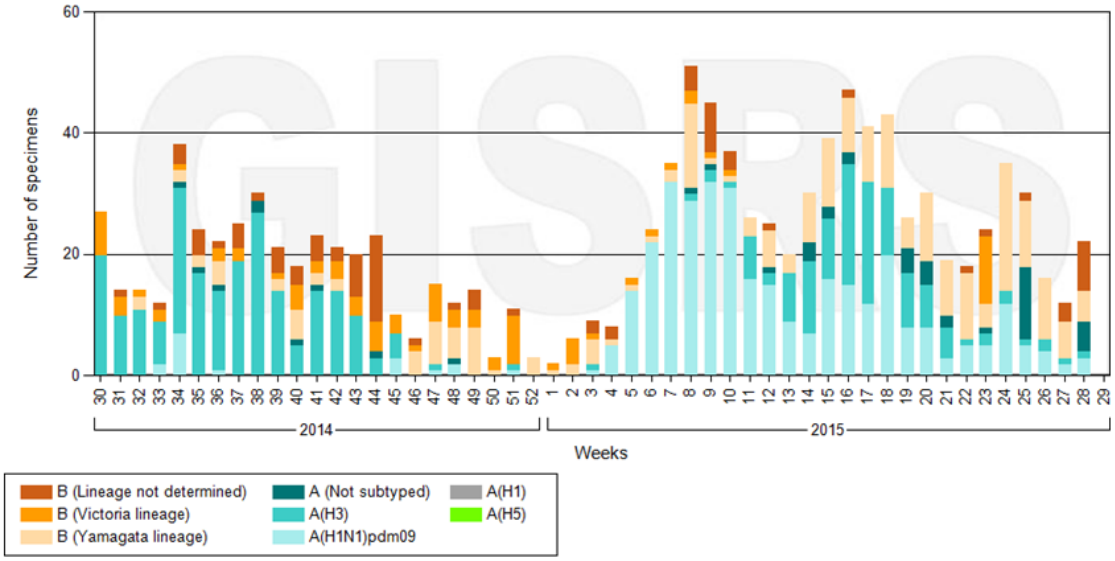
Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:48:10 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Western Africa

Number of specimens positive for influenza by subtype



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

World Health Organization

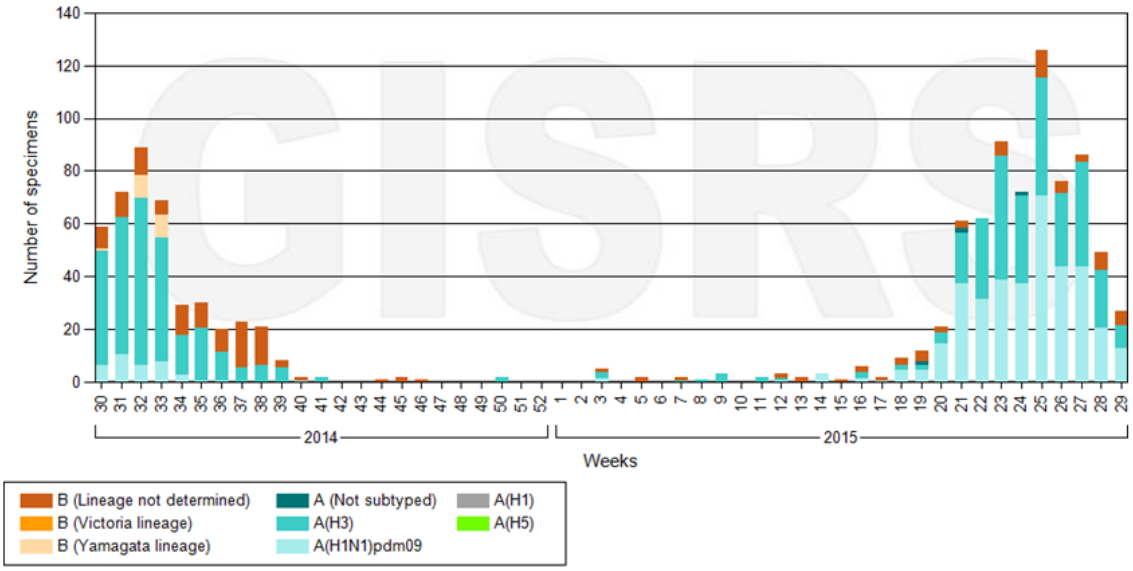
Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:49:06 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Southern Africa

Number of specimens positive for influenza by subtype



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

World Health Organization

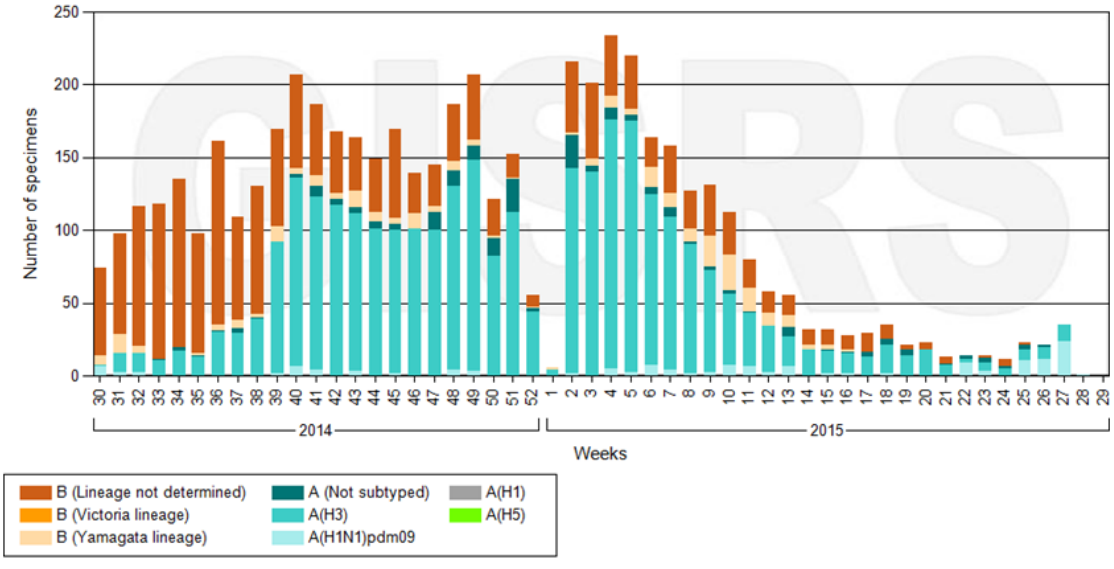
Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:29:10 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Central America and Caribbean

Number of specimens positive for influenza by subtype



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

World Health Organization

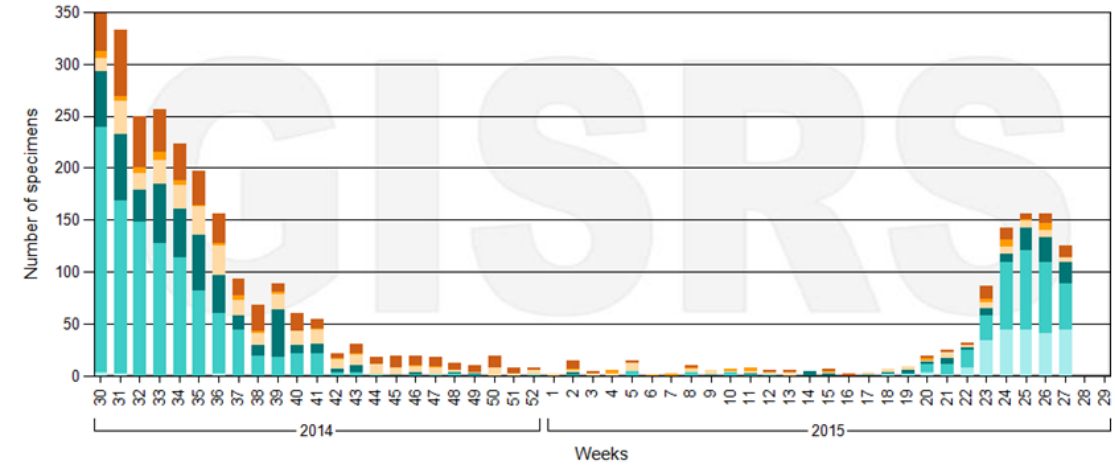
Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:32:24 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Temperate South America

Number of specimens positive for influenza by subtype



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

World Health Organization

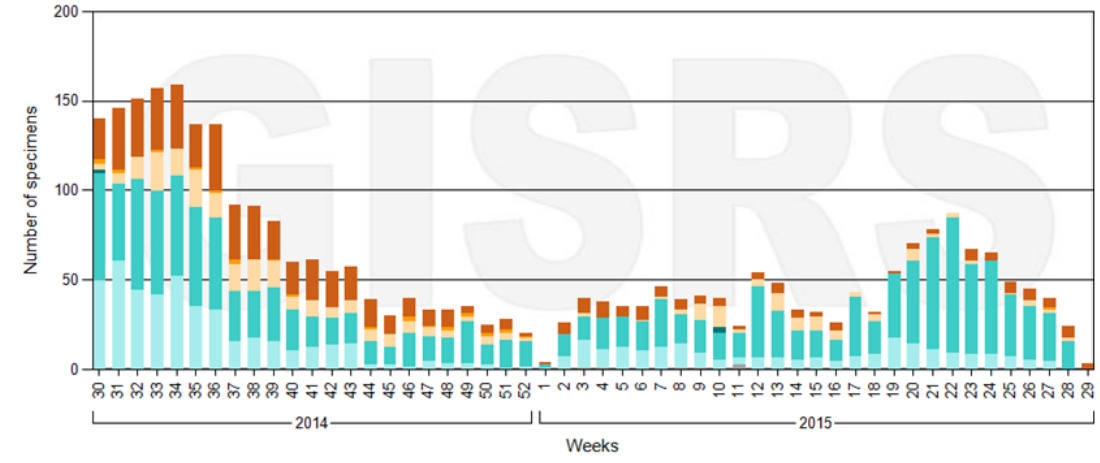
Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:37:14 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Tropical South America

Number of specimens positive for influenza by subtype



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

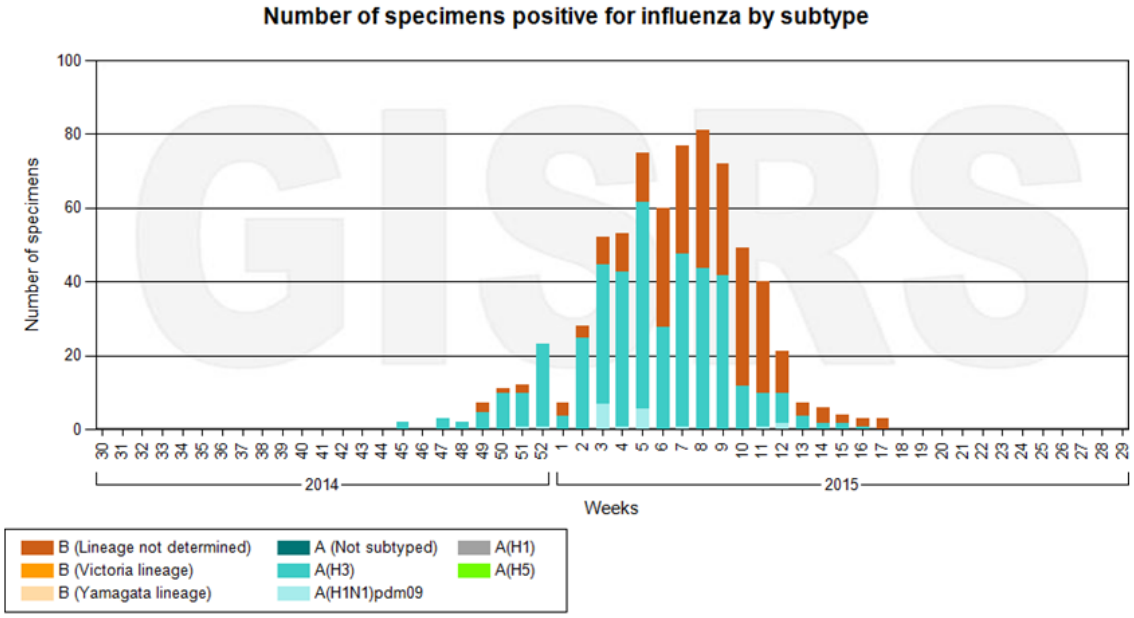
World Health Organization

Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:50:56 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Central Asia



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

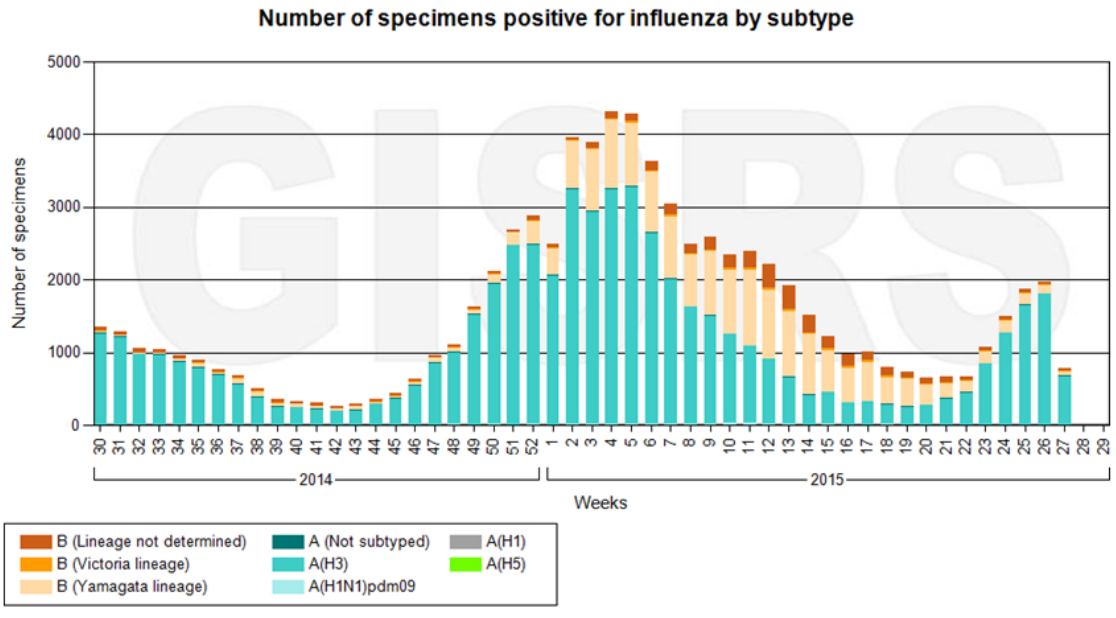
World Health Organization

Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:51:48 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Eastern Asia



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

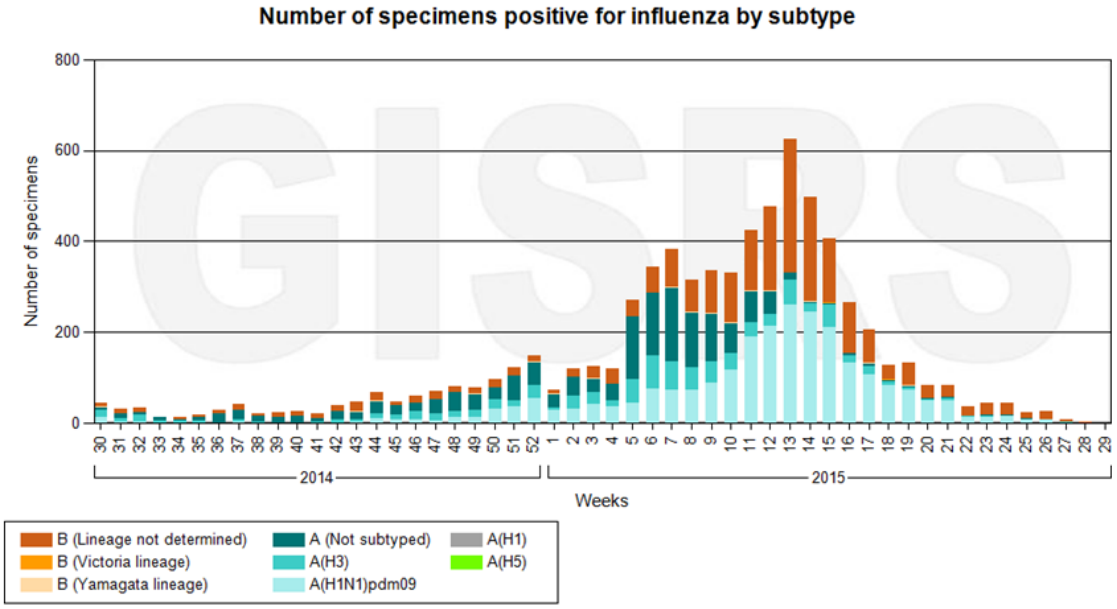
World Health Organization

Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:50:02 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Western Asia



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

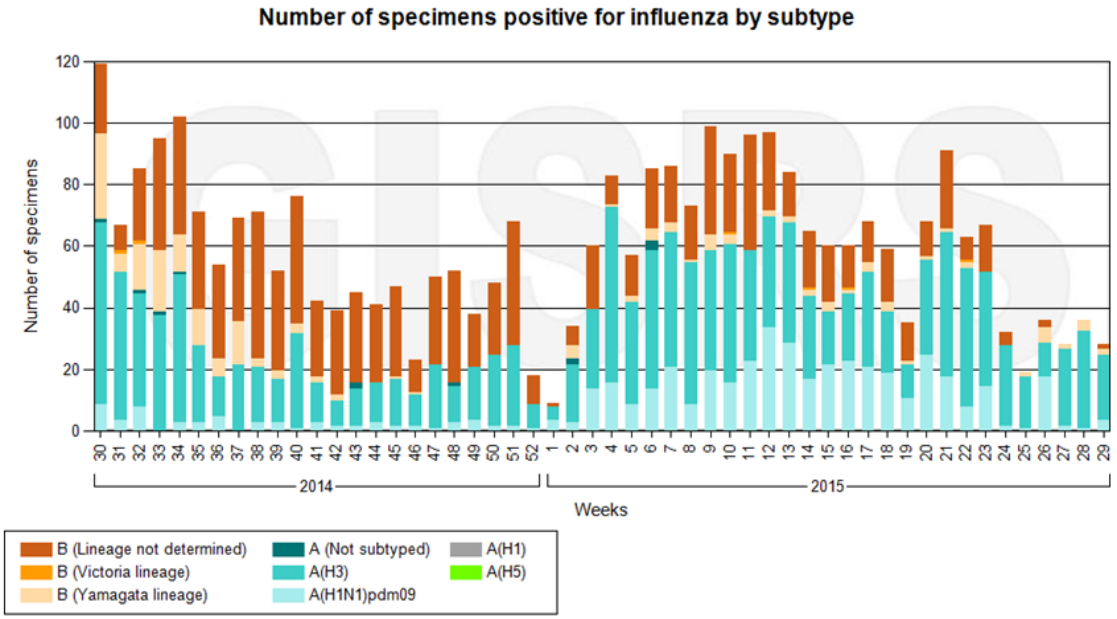
World Health Organization

Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:54:28 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: South-East Asia



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

World Health Organization

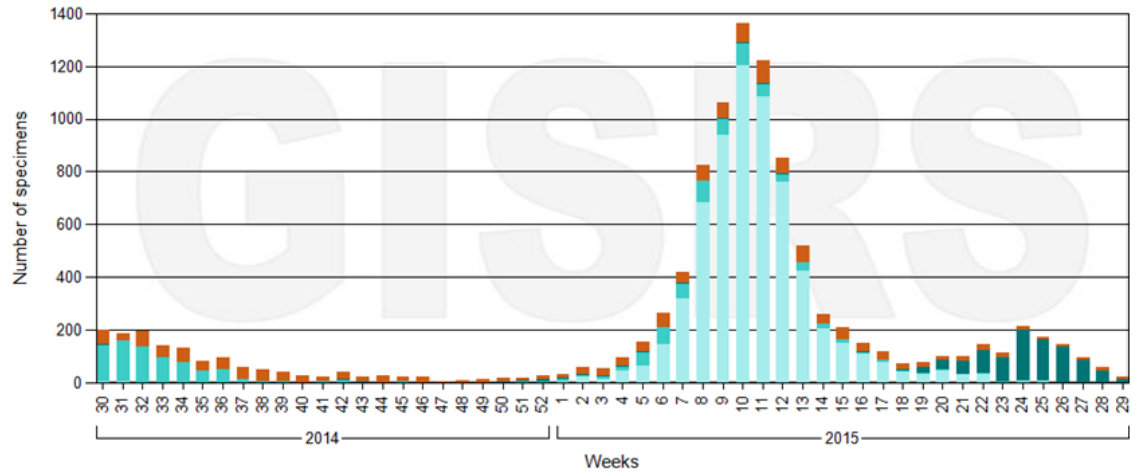
Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:52:53 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Southern Asia

Number of specimens positive for influenza by subtype



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

World Health Organization

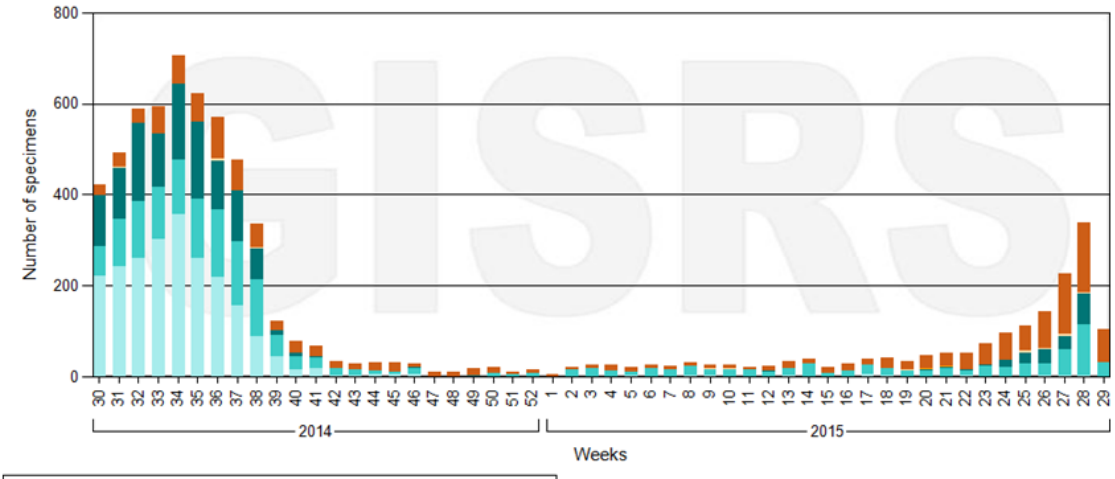
Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 23/07/2015 09:55:23 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Influenza transmission zone: Oceania Melanesia Polynesia

Number of specimens positive for influenza by subtype



Data source: FluNet (www.who.int/flunet), GISRS

© World Health Organization 2015

7. Références bibliographiques

1. R.Crainic et J-C. Nicolas *Virologie médicale*, Lavoisier, 1993
2. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. Vaccine. 2008; 26 (Suppl 4):D49–D53. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.039.
3. Gamblin SJ, Skehel JJ. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. J Biol Chem. 2010;285:28403–28408. doi: 10.1074/jbc.R110.129809
4. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New World bats harbor diverse influenza A viruses. PLoS Pathog. 2013;9(10):e100365. doi:10.1371/journal.ppat.1003657
5. Nandy A, Sarkar T, Basak SC, Nandy P, Das S. Characteristics of influenza HA-NA interdependence determined through a graphical technique. Curr Comput Aided Drug Des. 2014;10(4):285–302. doi: 10.2174/1573409911666150318203621
6. Institut Pasteur, http://www.pasteur.fr/fr, consulté le 5 octobre 2016
7. David M. Morens, Jeffery K. Taubenberger, and Anthony S. Fauci (2009), The Persistent Legacy of the 1918 Influenza Virus, The New England Journal of Medicine, 361;3, 225-229
8. Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis* 2007; **195:** 1018–28
9. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; **11:** 201
10. Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* 2013; **368:** 1888–97.
11. To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2010; **50:** 850–59
12. Ramsey C, Kumar A. H1N1: viral pneumonia as a cause of acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2011; **17:** 64–71.
13. Pinkerton KE, Gehr P, Crapo. JD. Architecture and cellular composition of the air-blood barrier. In: Parent RA, ed. Comparative biology of the lung. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992: 121–28.
14. Husain AN, Kumar V. The lung. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N,eds. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th edn. Pennsylvania, PA: Elsevier, 2010: 715–16.
15. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu influenza virus receptors in the human airway. Nature 2006;440: 435–36.
16. Van Riel D, Munster V, de Wit E, et al. Human and avian influenza viruses target different cells in the lower respiratory tract of humans and other mammals. Am J Pathol 2007; 171: 1215–23.

17. Van Riel D, Munster VJ, De Wit E, et al. H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. Science 2006; 312: 399.
18. Chen X-J, Seth S, Yue G, et al. Infl uenza virus inhibits ENaC and lung fluid clearance. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 287: L366–73.
19. Kunzelmann K, Beesley A, King N, Karupiah G, Young J, Cook D. Influenza virus inhibits amiloride-sensitive Na+ channels in respiratory epithelia. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 10282–87.
20. Lazrak A, Iles KE, Liu G, Noah DL, Noah JW, Matalon S. Influenza virus M2 protein inhibits epithelial sodium channels by increasing reactive oxygen species. FASEB J 2009; 23: 3829–42.
21. Wolk KE, Lazarowski ER, Traylor ZP, et al. Influenza A virus inhibits alveolar fluid clearance in BALB/c mice. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 969–76.
22. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 72–79.
23. Uiprasertkul M, Kitphati R, Puthavathana P, et al. Apoptosis and pathogenesis of avian inflenza A (H5N1) virus in humans. Emerg Infect Dis 2007; 13: 708–12.
24. Golebiewski L, Liu H, Javier RT, Rice AP. The avian influenza virus NS1 ESEV PDZ binding motif associates with Dlg1 and Scribble to disrupt cellular tight junctions. J Virol 2011; 85: 10639–48.
25. Perrone LA, Plowden JK, García-Sastre A, Katz JM, Tumpey TM. H5N1 and 1918 pandemic influenza virus infection results in early and excessive infiltration of macrophages and neutrophils in the lungs of mice. PLoS Pathog 2008; 4: e1000115.
26. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. J Leukoc Biol 1997; 61: 647–53.
27. Stinchcombe JC, Griffiths GM. Regulated secretion from hemopoietic cells. J Cell Biol 1999; 147: 1–5.
28. Von Köckritz-Blickwede M, Nizet V. Innate immunity turned inside-out: antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps. J Mol Med 2009; 87: 775–83.
29. Tate MD, Deng Y-M, Jones JE, Anderson GP, Brooks AG, Reading PC. Neutrophils ameliorate lung injury and the development of severe disease during influenza infection. J Immunol 2009; 183: 7441–50.
30. Weiland JE, Davis WB, Holter JF, Mohammed J, Dorinsky P, Gadek J. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Clinical and pathophysiologic significance. Am Rev Respir Dis 1986;133: 218–25.
31. Bandyopadhyay U, Das D, Banerjee RK. Reactive oxygen species: oxidative damage and pathogenesis. Curr Sci 1999; 77: 658–66.

32. Fang FC. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. Nat Rev Microbiol 2004; 2: 820–32.
33. Valberg PA, Blanchard JD. Pulmonary macrophage physiology: origin, motility, endocytosis. In: Parent RA, ed. Comparative biology of the lung. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992: 681–724.
34. Narasaraju T, Yang E, Samy RP, et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. Am J Pathol 2011; 179: 199–210.
35. Yu WC, Chan RW, Wang J, et al. Viral replication and innate host responses in primary human alveolar epithelial cells and alveolar macrophages infected with influenza H5N1 and H1N1 viruses. J Virol 2011; 85: 6844–55.
36. Van Riel D, Leijten LM, van der Eerden M, et al. Highly pathogenic avian influenza virus H5N1 infects alveolar macrophages without virus production or excessive TNF-alpha induction. PLoS Pathog 2011;7: e1002099.
37. Herold S, Steinmueller M, von Wulff en W, et al. Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. J Exp Med 2008; 205: 3065–77.
38. Padalko E, Ohnishi T, Matsushita K, et al. Peroxynitrite inhibition of Coxsackievirus infection by prevention of viral RNA entry. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 11731–36.
39. Szabo C. Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity. Toxicol Lett 2003; 140: 105–12.
40. Perrone LA, Plowden JK, García-Sastre A, Katz JM, Tumpey TM. H5N1 and 1918 pandemic influenza virus infection results in early and excessive infiltration of macrophages and neutrophils in the lungs of mice. PLoS Pathog 2008; 4: e1000115.
41. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al. Induction of proinflamatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? Lancet 2002; 360: 1831–37.
42. Bayne-Jones, « Board for the Investigation and the Control of Influenza and other Epidemic Diseases in the Army », in *U. S. Army Med. Dept. Bull.*, 1942; 64: 1-22
43. Berche Patrick, *Une histoire des microbes*, John Libbey Eurotext (ed.), Surrey, UK, 2007, pp. 158-159
44. Thomas Francis, Jr., M. D., Commission on Influenza, Board for the Investigation and Control of Influenza and other Epidemic Diseases in the Army, Office of the Surgeon General, U.S. Army, Am. Hyg., 1945; 42: l-105
45. Dujarric de la Rivière René, *Titres et travaux scientifiques du Dr René Dujarric de la Rivière* , Paris, J.-B. Baillière & fils (éd.), 1936, 126 p
46. Paul J. R., « Thomas Francis Jr (1900-1969), a biographical memoir », in *National Academy of Sciences*, Washington D. C., USA, 1974, pp. 57-110

47. Cox R.J., Brokstad K.A., Zuckerman M.A., Wood J.M., Haaheim L.R., Oxford J.S. An early humoral immune response in peripheral blood following parenteral inactivated influenza vaccination. Vaccine.1994.
48. Nichol K.L., Mendelman P.M., Mallon K.P., Jackson L.A., Gorse G.J., Belshe R.B., Glezen W.P., Wittes J. Effectiveness of Live, Attenuated Intranasal Influenza Virus Vaccine in Healthy, Working Adults: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 1999
49. Powers D.C., Smith G.E., Anderson E.L., Kennedy D.J., Hackett C.S., Wilkinson B.E., Volvovitz F., Belshe R.B., Treanor J.J. Influenza A virus vaccines containing purified recombinant H3 hemagglutinin are well tolerated and induce protective immune responses in healthy adults. J. Infect. Dis. 1995
50. Clark A., Potter C.W., Jennings R., Nicholl J.P., Langrick A.F., Schild G.C., Wood J.M., Tyrrell D.A. A comparison of live and inactivated influenza A (H1N1) virus vaccines. 1. Short-term immunity. J. Hyg. (Lond.) 1983
51. Cox R.J., Brokstad K.A., Zuckerman M.A., Wood J.M., Haaheim L.R., Oxford J.S. An early humoral immune response in peripheral blood following parenteral inactivated influenza vaccination. Vaccine.1994;12:993–999. doi: 10.1016/0264-410X(94)90334-4
52. Brokstad K.A., Eriksson J.C., Cox R.J., Tynning T., Olofsson J., Jonsson R., Davidsson A. Parenteral vaccination against influenza does not induce a local antigen-specific immune response in the nasal mucosa.J. Infect. Dis. 2002
53. He X.S., Holmes T.H., Mahmood K., Kemble G.W., Dekker C.L., Arvin A.M., Greenberg H.B. Phenotypic changes in influenza-specific CD8+ T cells after immunization of children and adults with influenza vaccines. J. Infect. Dis. 2008
54. He X.S., Holmes T.H., Zhang C., Mahmood K., Kemble G.W., Lewis D.B., Dekker C.L., Greenberg H.B., Arvin A.M. Cellular immune responses in children and adults receiving inactivated or live attenuated influenza vaccines. J. Virol. 2006
55. Long B.R., Michaelsson J., Loo C.P., Ballan W.M., Vu B.A., Hecht F.M., Lanier L.L., Chapman J.M., Nixon D.F. Elevated frequency of gamma interferon-producing NK cells in healthy adults vaccinated against influenza virus. Clin. Vaccine Immunol. 2008
56. Subbramanian R.A., Basha S., Shata M.T., Brady R.C., Bernstein D.I. Pandemic and seasonal H1N1 influenza hemagglutinin-specific T cell responses elicited by seasonal influenza vaccination. Vaccine.2010
57. Ramon G. Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de sérum antidiphtériques. Bull. Soc. Centr. Med. Vet., 1925; 101: 227-234
58. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. Vaccine. 2001; 19 : 2673-80

59. Banzhoff A, Gasparini R, Laghi-Pasini F, et al. MF59-adjuvanted H5N1 vaccine induces immunologic memory and heterotypic antibody responses in non-elderly and elderly adults. PLoS One. 2009; 4 : e 4384
60. Girard MP, Katz J, Pervikov Y, et al. Report of the 6th meeting on the evaluation of pandemic influenza vaccines in clinical trials, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 17-18 February 2010. Vaccine. 2010; 28 : 6811-20
61. Girard MP, Katz J, Pervikov Y, et al. Report of the 7th meeting on Evaluation of Pandemic Influenza Vaccines in Clinical Trials, World Health Organization, Geneva, 17-18 February 2011.Vaccine. 2011; 29 : 6191-218
62. Haber P, Sefjar J, Mikaeloff Y, Destefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. Drug Saf. 2009; 32 : 309-23
63. Ministère des affaires sociales et de la Santé, Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016, http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf
64. Organisation Mondiale de la Santé, http://www.who.int/fr/, octobre 2016
65. Vidal, Grippe et vaccin, https://www.vidal.fr/recherche/index/q:Grippe%2C+vaccin+%28contre+la%29/click_acp:1/, octobre 2016
66. Jean Marie Cohen, Anne Mosnier, Isabelle Daviaud, Isidore Grog, réseau des GROG, Ecogrippe 2006 : combien coûte la grippe ? http://www.grog.org/documents/jour_2007/Ecogrippe.pdf, octobre 2016
67. Commission de la transparence Avis 29 avril 2015, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13920_FLUENZ_TETRA_PIC_INS_Avis3_CT13920.pdf, Novembre 2016
68. National Health Service, http://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/pages/child-flu-vaccine.aspx, Novembre 2016

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

Dufour Maxime

La demande non commerciale dans l'industrie du vaccin antigrippal

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 69 p.

RESUME

Les immunités innée et adaptative jouent un rôle clé dans la défense de l'organisme contre les microorganismes pathogènes. Parmi ces pathogènes, les virus de la grippe ou Influenza virus ciblent essentiellement l'arbre respiratoire chez l'homme. Les espèces avicoles constituent le réservoir de ces virus, les mammifères tels que le porc, l'hôte intermédiaire, et enfin l'Homme, l'hôte définitif. Ce virus se distingue par sa variabilité et sa capacité à engendrer des pandémies. L'exemple historique de la grande pandémie de 1918-1919 a incité l'OMS à déployer depuis longtemps une politique de surveillance au niveau mondial. La recherche d'un vaccin a débuté pendant la Deuxième Guerre mondiale et deux grands types de vaccin sont aujourd'hui développés: vaccins inactivés par voie parentérale et vaccins vivant atténués par voie per nasale.

Le vaccin inactivé entraîne une réaction immunitaire à prédominance systémique alors que le vaccin atténué une réaction plus localisée. Ce vaccin inactivé contient des souches virales choisies selon un modèle de prévisions. Il est produit à partir d'œufs de poule embryonnés, depuis plus de 60 ans.

Les laboratoires pharmaceutiques, en quête d'une meilleure compétitivité, sont amenés à mieux piloter la demande globale. La demande commerciale est logiquement visée par ces changements. Cependant, des flux annexes à cette demande commerciale doivent aussi être gérés. C'est notamment le cas de la demande non commerciale. L'activité de cette demande non commerciale est devenue significative, à tel point que l'amélioration de sa gestion peut induire un gain de compétitivité pour le laboratoire. Cette demande non commerciale se compose de projets, d'une activité prévisible liée aux produits pharmaceutiques et d'une activité aléatoire due aux anomalies rencontrées tout au long du processus de fabrication. Les enjeux de la bonne gestion de la demande non commerciale sont de ne pas perturber le pilotage de la demande commerciale, répondre efficacement aux besoins captés et maîtriser les coûts depuis la budgétisation jusqu'à l'exécution.

MOTS CLES : Immunité – Influenza – Vaccination – Logistique – Demande non commerciale

---

JURY

Président : Philippe Vérité

Membres : Thomas Mourez et Pascal Loir

DATE DE SOUTENANCE : Décembre 2016