



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **8 mars 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **MANTEL Nathalie**

Titre de la thèse : « Contribution à la caractérisation moléculaire et cellulaire des chimères YF-17D/Dengue dans le cadre du développement préclinique du vaccin Dengvaxia® ».



Résumé

Sanofi Pasteur travaille depuis plus de 20 ans au développement d'un vaccin contre la Dengue, maladie virale pouvant présenter des formes sévères. Ce vaccin, dénommé Dengue CYD est composé de quatre virus recombinants basés sur la souche vaccinale contre la Fièvre Jaune dans laquelle les gènes codant les protéines prM et E ont été remplacés par ceux des différents sérotypes de virus Dengue.

Dans les études décrites ici, nous avons démontré la stabilité génétique des souches vaccinales au cours des étapes de production, et nous avons mis au point un système de qRT-PCR pour quantifier le génome viral afin de caractériser les lots et suivre les virémies post-vaccinales.

De plus, différentes études précliniques menées chez le macaque ont permis :

1) d'évaluer l'immunogénicité du vaccin après immunisation par différentes formulations vaccinales et selon différents schémas visant à réduire les interférences entre les sérotypes. L'administration de vaccins bivalents complémentaires à des sites anatomiques différents ou de façon séquentielle, l'établissement d'une pré-immunité hétérologue, une moindre dose relative du sérotype vaccinal dominant ou l'administration d'un rappel à un an ont ainsi permis de mettre en évidence des pistes d'amélioration du schéma vaccinal.

2) d'évaluer la biodistribution et l'excrétion du vaccin afin de confirmer son innocuité.

3) de tester la neutralisation d'un panel de souches virales par des sérums des singes vaccinés pour montrer que les anticorps induits par le vaccin peuvent neutraliser des souches Dengue circulantes d'origines géographiques et de géotypes variés.

Enfin, l'absence de risque de dissémination du virus dans l'environnement via les tiques, arthropodes vecteurs d'autres Flavivirus, a été confirmée.

Ces études ont permis d'apporter des éléments démontrant l'intérêt du vaccin Dengue CYD pour lancer des études cliniques et compléter les dossiers réglementaires visant à l'enregistrement du vaccin Dengvaxia®.

Mots clés : Dengue, Vaccin, Virus, Caractérisation moléculaire, Etudes précliniques, Primates Non-Humain