

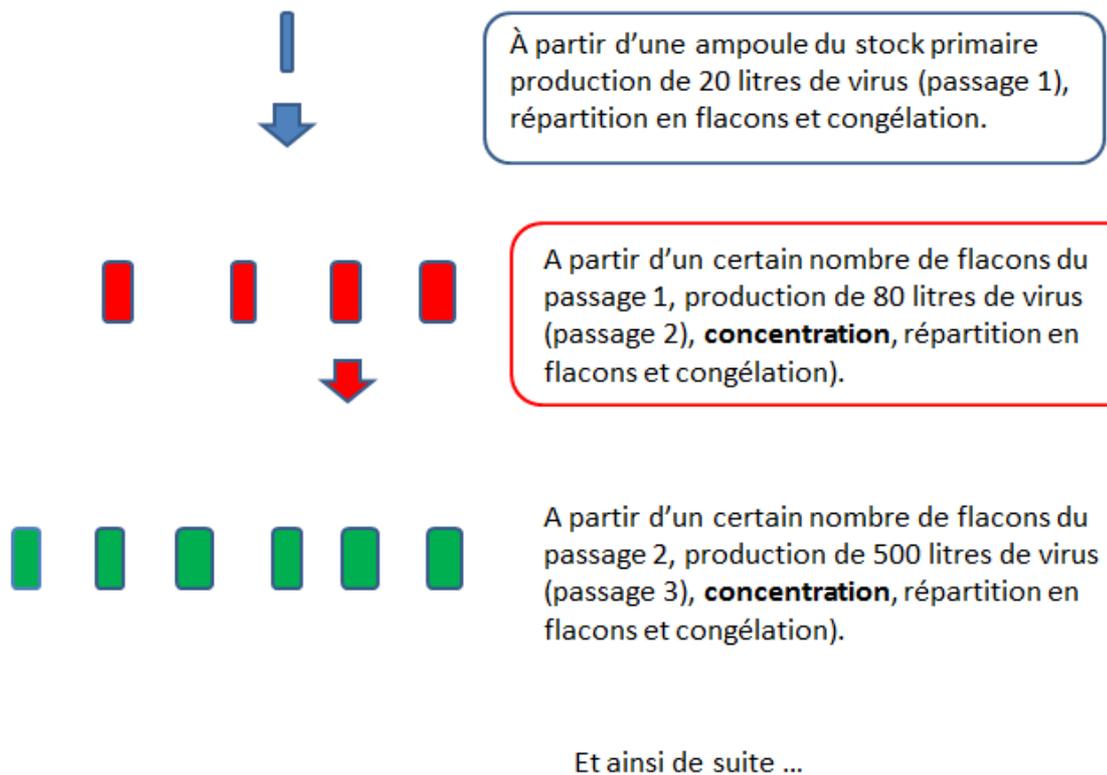
## MERIAL – SEME LYON 2017 (<https://semelyon2017.sciencesconf.org/>)

### Calcul de la capacité d'un stock viral primaire.

- 1- Merial produit sur Lyon des vaccins vétérinaires pour les bovins, ovins, volailles, chiens, chats, chevaux... Produire un vaccin nécessite de produire préalablement des virus dont tout ou partie sera utilisé pour formuler les vaccins.
- 2- La production de virus nécessite des cellules que le virus va utiliser pour se multiplier. On aura une première phase de production de cellules, suivie d'une deuxième phase de production de virus à partir des cellules produites. Seule la phase de production de virus nous intéresse ici.
- 3- Au moment du démarrage de la production virale on a une concentration de cellules par millilitres fixée (par exemple 180 000) et on ajoute une quantité totale de virus de manière à avoir une proportion fixée de virus par cellules. Cette proportion est appelée la MOI, pour « multiplicity of infection ». Si  $MOI=0.1$ , cela signifie que l'on a un virus pour 10 cellules au moment du démarrage de la production de virus.
- 4- Lors du développement d'un nouveau vaccin on établit un stock primaire de virus (MSV pour master seed virus) à partir duquel on réalise toutes les études, notamment celles qui démontreront l'efficacité du vaccin. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée au vaccin est attachée à ce stock primaire de virus qui devra permettre de produire le vaccin pendant la durée de vie de ce dernier (50, 100 ans, voire plus).
- 5- Le volume du stock primaire de virus, qui provient d'une unique production, est nécessairement limité. Pour le conserver il est réparti en ampoules de petit volume qui sont congelées. On dispose d'un stock de 10 ampoules (ce nombre est variable selon les virus).
- 6- On a la possibilité de produire des stocks de virus intermédiaires pour ne pas épuiser rapidement le stock primaire. A partir du stock primaire, en utilisant une ampoule, on réalise des productions virales qui sont elles-mêmes réparties en flacons (contenance 500 millilitres) et stockées congelées. On parle de premier passage. A partir du virus obtenu au premier passage on va pouvoir réaliser de nouvelles productions virales elles-mêmes réparties en flacons et stockées congelées. Ce sera le deuxième passage. A partir du deuxième passage le virus produit est concentré avant d'être congelé, pour minimiser les volumes à stocker. Et ainsi de suite...
- 7- Le volume de virus produit peut être de 500 litres pour le passage 3. Pour les passages suivants, le volume de virus produit peut également être de 500 litres, parfois plus. Le taux de concentration des virus peut être fonction du passage (fonction du volume à concentrer et du risque de détérioration du virus) : pour 80 litres produits il peut être de 10 et pour 500 litres de 40.
- 8- Chaque production de virus a une probabilité de succès de 85% (en fait cette probabilité de succès ne sera pas uniforme mais dépendra du passage). Pour chaque passage la concentration obtenue en virus est une variable aléatoire dont la distribution de probabilité

est une distribution normale. Pour le premier passage, la moyenne vaut  $6.8 \log_{10}$  et l'écart-type  $0.25 \log_{10}$ . Comme précédemment la moyenne et l'écart-type de la distribution pourront dépendre du passage et seront estimés expérimentalement.

- 9- Pour le premier passage on utilise une ampoule du stock primaire à chaque fois. Pour les passages suivants le nombre de flacons utilisé peut être variable en fonction de la concentration en virus de chaque flacon, de manière à assurer la bonne MOI. S'il faut 1.5 flacons pour assurer la production du passage suivant, alors 2 flacons seront décongelés, 1 et demi flacons utilisés et le restant perdu car ne pouvant être réutilisé.



Le premier objectif de ce projet est de déterminer la distribution de probabilité du volume qui peut être produit à partir du stock primaire, en fonction du nombre total de passages. Ce qui donnera la possibilité de déterminer le nombre de passages nécessaires pour produire une quantité de virus donnée. Cette cible en volume est déterminée en fonction des prédictions de vente du vaccin.

Le deuxième objectif pourrait être de développer un outil de calcul (fonction, software...) utilisable par la société Merial.