

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 40

LES VACCINS :
DEVELOPPEMENT, FABRICATION ET COMMERCIALISATION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Fatima BOUIFERGANE
Née le 26 Décembre 1986 à Ait Melloul

Pour l'Obtention du Doctorat en pharmacie

MOTS CLES : Vaccins – Développement – Fabrication – Contrôle de qualité –
Marché des vaccins.

JURY

Mr. M. ZOUHDI
Professeur de Microbiologie
Mr. A. LAATIRIS
Professeur de Pharmacie Galénique
Mme. S. TELLAL
Professeur de Biochimie
Mr. K. SBAI-IDRISSI
Professeur Agrégé de Médecine Communautaire

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAËUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie - **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar*

Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



A mes très chers parents

Mohamed Bouifergane et Habiba Enasih

*Pour leur confiance, leur soutien, leurs sacrifices, pour tout ce qu'ils ont
fait pour moi et font encore.*

*Je vous dédie cette thèse, car ce métier que j'aime, je vous le dois en grande
partie.*

*Je souhaite que cette thèse vous apporte la joie de voir aboutir vos espoirs
et j'espère avoir été digne de votre confiance.*

Puisse dieu vous garde et vous procure santé et longue vie.



A mes chers sœurs et frères

Maryame, Mina, Khadija, Ahmed et Abdelaziz

*J'espère que ce travail sera le témoignage des sentiments chers
et profonds que j'ai pour vous.*

Puisse Dieu vous accorde une heureuse longue vie, Bonheur et réussite.



A toute ma famille

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.



***A Dr. Saïd Chekkal et au personnel de son officine
Hassan Bahi, Zahra Krissen et Khadija Elwadi***

*Vos qualités scientifiques, et surtout humaines seront pour nous un
exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Trouvez ici l'expression de mes sentiments de respect et
de reconnaissance pour le soutien que vous
n'avez cessé de me porter.*

*Merci pour votre gentillesse, votre générosité et
pour les bons moments que nous
avons passé ensemble !*



A mes amies

Imane Elharch, Jihane El atmani, Soumia Chakrani,

Nadia Elkassouani , Latifa Arjdal

A tous mes collègues de promotion

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération et de reconnaissance envers votre inlassable soutien.

Vous avez toujours donné l'exemple des ami(e)s attentif (ve) s et fidèles. Je vous souhaite santé, Bonheur et prospérité.

*Espérant que nos routes se recroisent
le plus souvent possible !*



***A tous les maîtres, les professeurs
et le personnel de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat.***

*Il vous revient le mérite de nous avoir prodigué un enseignement
profitable et une formation complète.*

Veillez accepter mes remerciements les plus sincères !



Remerciements



A notre maître, Président de Jury :
Monsieur le Professeur MIMOUN ZOUHDI
Professeur de microbiologie

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous vous remercions énormément.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.



A notre maître et rapporteur de thèse :

Monsieur le Professeur ABDELKADER LAATIRIS

Professeur de pharmacie galénique

Vous nous avez proposé le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension.

Votre accueil si simple, vos qualités humaines, et vos qualités professionnelles ont été un enseignement complémentaire pour notre vie professionnelle.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et de notre profonde reconnaissance.



A notre maître, et juge de thèse:

Monsieur le Professeur KARIM SBAI IDRISSE

Professeur agrégé en médecine communautaire

Nous sommes très émus par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail, et très honorée par votre présence parmi notre jury de thèse.

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines. C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

Trouvez ici, cher maître, le témoignage de notre profonde et sincère gratitude.



A notre maître, et juge de thèse:

Madame le Professeur SAIDA TELLAL

Professeur de biochimie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie du jury de notre thèse.

Au cours de notre étude, nous avons bénéficié de votre enseignement riche et important. C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et de notre profonde reconnaissance.



Liste des illustrations



LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
Afssaps	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag	: Antigène
Al	: Aluminium
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANC	: Autorité nationale de contrôle
ANR	: Autorités Nationales de Réglementation
AT	: Anatoxine tétanique
BPF	: Bonne pratique de fabrication
CAM	: Complexe d'attaque membranaire
CHMP	: Comité des médicaments à usage humain
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: Cellules présentatrices d'antigènes
CRPV	: Centre régional de pharmacovigilance
D-MEM	: Dulbecco's modified Eagle's medium
DT	: Vaccin diphtérique-tétanique
DTC	: Vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux
EDA	: Epreuve de dégradation accélérée
EMA	: Agence européenne du médicament
E-MEM	: Milieu Minimum d'Egale
GAVI	: Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation

GPV	: Programme mondial des Vaccins et Vaccinations
HCG	: Hormone chorionique gonadotrope.
Hib	: Vaccin conjugué anti heamophilus influenza b
HVB	: Hépatite virale B
Ig	: Immunoglobulines
MFM	: Myofascilite à macrophages
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAHO	: Pan American Health Organization
PCV	: Pastilles de contrôle des vaccins
R&D	: Recherche et développement
RCP	: Résumé des caractéristiques du produit
ROR	: Rougeole-oreillons-rubéole
UNICEF	: United Nations Childern's Fund
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VPO	: Vaccin antipoliomyélitique oral

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Résumé de la réponse immunitaire.	6
Figure 2 : Processus de purification de l'Ag de surface de l'hépatite B	26
Figure 3 : Atténuation d'un virus par passage sur culture cellulaire.....	28
Figure 4 : Schéma d'un lyophilisateur	31
Figure 5 : Principales étapes de la fabrication du vaccin.	32
Figure 6 : Pastille de contrôle du vaccin avec les quatre stades d'exposition	50
Figure 7 : Epreuve d'agitation du vaccin.....	54
Figure 8 : Les principaux producteurs des vaccins en 2006.....	59
Figure 9 : Répartition du marché en classe des vaccins.	61
Figure 10 : Le cycle de vie d'un produit.	64
Figure 11 : Activité marketing pendant les différents stades cliniques.....	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Dates du développement des différents vaccins.	9
Tableau II : Classification traditionnelle des principaux vaccins disponibles	12
Tableau III : Le calendrier vaccinal Marocain.....	15
Tableau IV : Les différentes étapes de la recherche et du développement en matière des vaccins.....	22
Tableau V : La quantité de certains résidus dans les vaccins.....	27
Tableau VI : Origine et propriétés des principaux adjuvants.....	35
Tableau VII : Stabilité des vaccins couramment utilisés dans les programmes nationaux de vaccination	52
Tableau VIII : Stabilité des autres vaccins viraux et bactériens	53
Tableau IX : Coût estimés de la recherche et du développement des vaccins	63

Sommaire



Introduction	2
1. Généralités sur les vaccins	4
1.1. Les défenses de l'organisme	4
1.1.1. Principes généraux	4
1.1.2. La cascade de la réponse immunitaire	4
1.2. Vaccins et Vaccination	7
1.2.1. Définitions.....	7
1.2.2. Historique.....	7
1.3. Différents types de vaccins	10
1.3.1. Les vaccins vivants atténués	10
1.3.2. Les vaccins entiers inactivés.....	10
1.3.3. Les vaccins inertes	11
1.4. Facteurs intervenants dans la réponse vaccinale immunitaire	13
1.4.1. Présence ou absence d'anticorps maternels.....	13
1.4.2. Nature et dose de l'antigène	13
1.4.3. Voies d'administration du vaccin	13
1.4.4. Adjuvants de l'immunité	14
1.4.5. État nutritionnel.....	15
1.5. Le calendrier vaccinal Marocain.....	15
2. le développement des vaccins	18
2.1. Phase exploratoire	18

2.2. Phase préclinique	19
2.3. Développement clinique.....	20
2.3.1. Phase I.....	20
2.3.2. Phase II	21
2.3.3. Phase III	21
3. La fabrication des vaccins	24
3.1. La fabrication biologique	24
3.2. La fabrication pharmaceutique	29
3.3. Les adjuvants	33
3.3.1. Découverte	33
3.3.2 : Mécanisme d'action	33
3.3.3. Classification des adjuvants	34
4. Contrôles de qualité des vaccins	38
4.1. Contrôles en cours de fabrication	38
4-2 : Contrôles en cours de production du principe actif.....	39
4-3: Contrôles du produit fini	39
4.3.1. Identification	39
4.3.2. Activité/Stabilité	40
4.3.3. Sécurité	40
4.3.4. Limpidité/contrôle optique	41
4.3.5. Neutralité	41

4.3.6. Isotonie et osmolarité	42
4.3.7. Les pyrogènes	43
4.3.8. Recherche des endotoxines bactériennes	44
4.3.9. La stérilité	44
4.4. Exemple de contrôles de produit fini : vaccin BCG	45
4.4.1. Identification	45
4.4.2. Recherche des Mycobactéries virulentes	45
4.4.3. Réactivité dermique excessive	46
4.4.4. Nombre d'unités viables	46
4.4.5. Stabilité thermique	46
4.4.6. Teneur en eau	46
4.5. Contrôles au cours de la conservation et la distribution	47
4.5.1. La chaîne du froid	47
4.5.2. La structure de la chaîne du froid	47
4.5.3. Les pastilles de contrôle des vaccins (PCV)	50
4.5.4. Epreuve de dégradation accélérée	51
4.5.5. Epreuve d'agitation des vaccins	54
5. La commercialisation des vaccins	56
5.1. Autorisation de mise sur le marché	56
5.1.1. La procédure centralisée	56
5.1.2. La procédure de reconnaissance mutuelle	57

5.1.3. La procédure décentralisée	57
5.2. Le marché des vaccins.....	58
5.2.1. Opportunité du marché vaccinal	58
5.2.2. Force et faiblesse du marché vaccinal.....	61
5.2.2.1. Force du marché.....	61
5.2.2.2. Faiblesse du marché	62
5.3. Spécificité marketing du marché des vaccins.....	64
5.3.1 : cycle de vie du vaccin	64
5.3.2 : Spécificité de la commercialisation des vaccins dans les pays en développement	65
5.3.2.1. Acceptabilité	65
5.3.2.2 : Disponibilité.....	66
5.3.2.3 : Accécibilité	67
5.3.2.4 : Abordable.....	67
5.3.3 : Le marketing support selon les phases de développement	68
5.3.4 : la surveillance post-marketing	70
Conclusion	74
Résumé	76
Bibliographie	80

Introduction



Introduction :

Les vaccins représentent un des grands succès de la médecine moderne. Ils permettent de prévenir des maladies infectieuses qui, au début du siècle dernier, tuaient des millions d'individus.

Deux cents ans après la découverte du premier vaccin, le vaccin antivariolique, la vaccination a permis non seulement l'éradication de la variole, mais aussi le contrôle d'épidémies autrefois répandues et dévastatrices comme par exemple la diphtérie, la poliomyélite ou la coqueluche.

Partie d'une observation empirique d'immunité croisée entre deux maladies, la vaccine et la variole, la vaccination est devenue une science à part entière, débutant par l'isolement de l'agent pathogène, sa culture, son atténuation ou son inactivation pour fabriquer un vaccin.

Si les progrès récents de la biologie moléculaire et l'utilisation des techniques du génie génétique ont donné naissance à des vaccins plus simples d'utilisation et plus efficaces, leur principe d'action est resté le même : informer l'organisme humain des caractéristiques d'un agent infectieux afin qu'il puisse le reconnaître et se défendre contre lui quand il le rencontre dans la nature.

La production de vaccins est une activité de très haute technologie. Seules 5 entreprises produisent 90 % des vaccins dans le monde. La production de vaccins efficaces et de qualité est soumise à de nombreux contrôles réalisés avec des moyens technologiques avancés. Le lancement d'un nouveau vaccin demande plus de 20 ans de recherche et du développement, presque deux fois celle d'un médicament.

La présente étude propose donc, dans un premier temps, de faire le point sur le principe de la vaccination et de rappeler l'histoire des vaccins et leurs classes. Dans un deuxième temps, nous retraçons les principales étapes de la production des vaccins et de leur mise sur le marché.

***Généralités
sur les vaccins***



1. Généralités sur les vaccins

1.1. Les défenses de l'organisme

1.1.1. Principes généraux

Les systèmes de défenses de l'organisme, indispensables à notre survie, sont divisés en deux grandes catégories [1] :

- La première ligne de défense non-spécifique comme la protection de la peau et des muqueuses,
- La deuxième ligne de défense spécifique comme l'action des lymphocytes et la protection des anticorps spécifiques.

Le système immunitaire se distingue des défenses non spécifiques par quatre caractéristiques principales qui sont : la spécificité, la diversité, la reconnaissance du soi et du non-soi et la faculté de mémoire [2].

En effet, le système immunitaire réagit à un antigène (Ag) donné en produisant des lymphocytes spécialisés et des anticorps particuliers. La mémoire fait référence au fait que le système immunitaire enregistre chaque antigène qu'il a rencontré. Subséquemment, lors d'une agression contre un antigène connu, l'organisme pourra répondre plus rapidement et plus efficacement. C'est, cette caractéristique qui sert de base lors de la vaccination [3,4].

1.1.2. La cascade de la réponse immunitaire [5, 6,7, 8, 9]

Notre organisme dispose de plusieurs stratégies pour se défendre contre les agresseurs extérieurs tels que les bactéries, les virus, les parasites ou contre les cellules malignes. Il est capable de mettre en œuvre des mécanismes divers pour éliminer ou neutraliser des substances étrangères ou devenues telles (figure1).

La première ligne de défense, peu spécifique, fait appel à des cellules phagocytaires, comprenant les macrophages et les polynucléaires, qui jouent un rôle primordial dans l'élimination des agents agresseurs. Cependant, les défenses les plus efficaces contre les

antigènes sont les réponses spécifiques. Singulières et adaptées à chaque antigène, elles sont assurées principalement par les lymphocytes.

Les premières cellules en contact avec les substances étrangères (virus, bactéries, champignons, ...) sont les cellules phagocytaires. Ces dernières (cellules présentatrices d'antigène ou CPA, granulocytes et macrophages) ont pour rôle de détruire ces substances.

En parallèle, les agents infectieux déclenchent l'activation du système complémentaire ou complément. C'est un système biologique complexe présent à l'état normal chez tous les vertébrés. La mise en place de ce système induit le recrutement des cellules phagocytaires, une inflammation et la formation d'un Complexe d'Attaque des Membranes (CAM) détruisant les membranes cellulaires des cellules infectées.

Les lymphocytes T auxiliaires ou « helper » (lymphocytes T CD4+) vont ensuite reconnaître ces antigènes, présentés par les CPA, et orienter la réponse d'autres lymphocytes, les lymphocytes T cytotoxiques ou lymphocytes T CD8+. Ces cellules, après reconnaissance des antigènes présentés à la surface des cellules infectées par le CMH-I, vont détruire les cellules infectées.

Dans le même temps, les lymphocytes B sont activés. Après identification de l'antigène, ces cellules se multiplient et se transforment en plasmocytes qui sécrètent les anticorps (Ac) ou les immunoglobulines (Ig). Ces molécules sont capables de se fixer sur l'antigène initial bloquant ainsi l'agent pathogène : ce sont des anticorps neutralisants. Ces assemblages Antigène-Anticorps sont reconnus par des cellules tueuses ou « Natural Killer Cells » qui détruisent les cellules sur lesquelles les anticorps sont fixés. Les anticorps concourent également au phénomène d'opsonisation en améliorant la phagocytose.

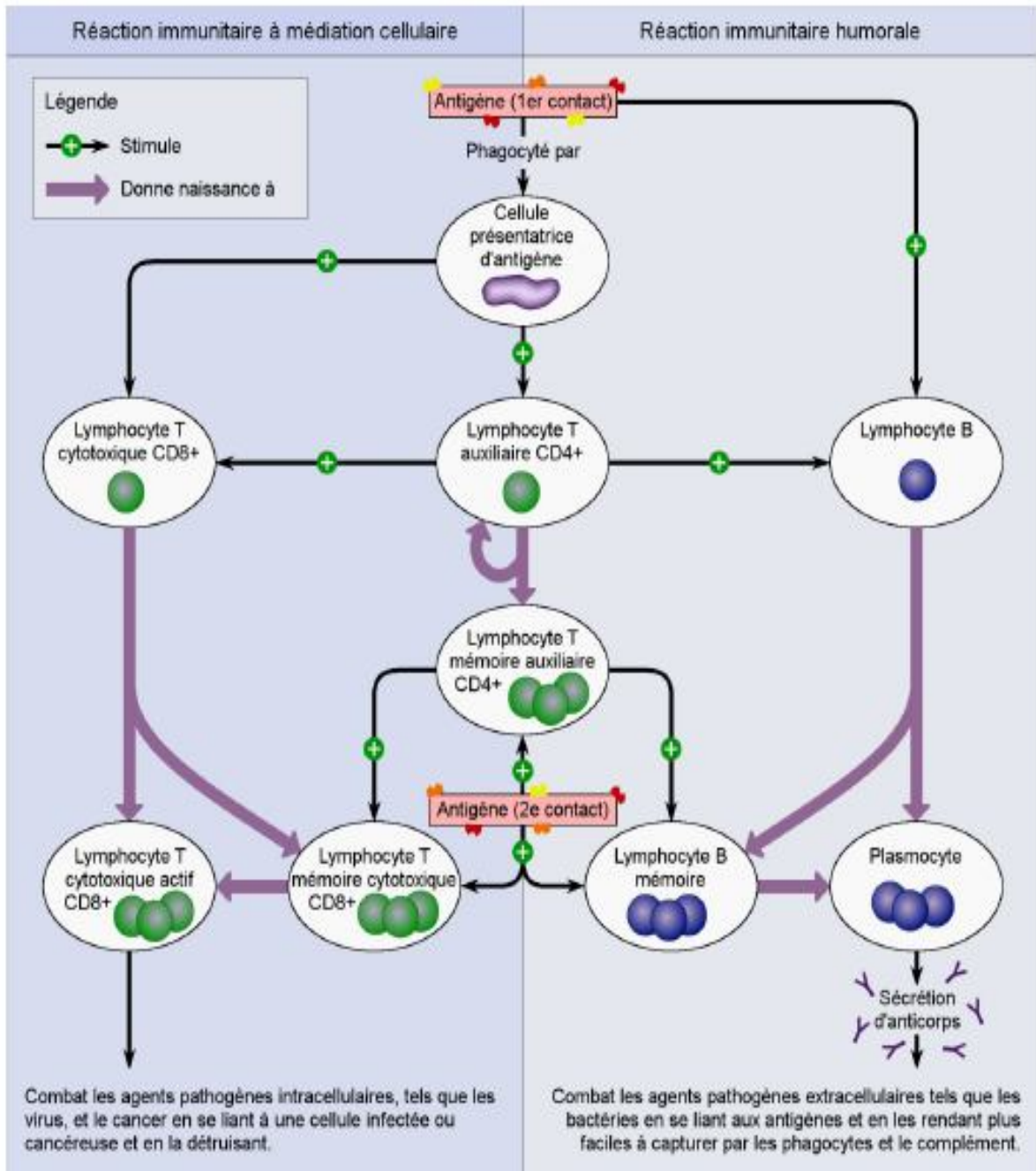


Figure 1 : Résumé de la réponse immunitaire [10]

1.2. Vaccins et Vaccination

1.2.1. Définitions

La Pharmacopée européenne (2001) définit un vaccin comme « une préparation contenant des substances antigéniques ayant la propriété de créer une immunité active et spécifique contre l'agent infectant, la toxine, ou l'antigène élaboré par celui-ci ». Cette immunoprophylaxie active, spécifique, est dans certains cas très efficace, constituant un moyen de prévention très utile en santé publique [11].

La vaccination est un procédé conférant une immunisation active au patient, c'est à dire durable dans le temps, faisant appel à la stimulation immunitaire de l'individu. Le vaccin agit sur le système immunitaire de la même manière qu'un agent pathogène naturel et joue le rôle de la primo-infection sans pour autant déclarer de pathologies. En cas de contact avec le pathogène, l'organisme réagit comme s'il s'agissait d'une réinfection et la réponse du système immunitaire est élevée et très rapide [12].

1.2.2. Historique (tableau I)

Dès l'antiquité, les anciens avaient déjà noté que certaines maladies graves interprétées comme étant des intoxications par des miasmes ambiants, ne pouvaient se contracter successivement à deux reprises. D'où cette idée assez précoce d'imiter la nature en provoquant de façon artificielle des formes atténuées de certaines maladies [13].

Les premières approches d'immunisation remontent au VII^{ème} siècle où l'on rapporte que des Indiens bouddhistes ingéraient du venin de serpent pour se protéger des suites de morsures éventuelles. C'est au cours du XVIII^{ème} siècle que les premiers bienfaits de la vaccination seront rapportés à travers les pratiques de « variolisation » déjà développées en Inde et en Chine, puis introduites en Angleterre par Lady Mary Wortley Montagu [14].

En effet, c'est à Edward Jenner, que l'on doit en 1796, la première tentative de vaccination systématique contre la variole, en incluant à l'homme le virus de la vaccine. L'application de ce vaccin remplacera avantageusement la variolisation [15].

Il a fallu en réalité attendre Pasteur, un siècle plus tard, pour pouvoir aborder et comprendre le problème de la vaccination. L'étape décisive fut franchie en 1855, lorsque Pasteur appliquera, pour la première fois, une vaccination antirabique au petit Joseph Meister, sérieusement mordu par un chien [13].

En 1896, Koch découvre le vibron cholérique. Puis Ferran et Haffikine en 1892 tentent d'immuniser les sujets par les bacilles vivants.

En 1896, Wright expérimente chez l'homme le 1^{er} vaccin tué anti typhoïdique, et en 1915, Widal suggère l'emploi d'une vaccination triple associant au bacille d'Eberth, les bacilles paratyphoidiques A et B.

En 1923, la vaccination anticoquelucheuse est découverte par Madesen. Ramon découvre l'anatoxine diphtérique puis tétanique, ces exotoxines inactivées représentent les premiers vaccins chimiques qui s'avèrent remarquables par leur efficacité et leur innocuité.

En 1932, un vaccin contre la fièvre jaune de Sellard et Laigret est mis au point. En 1937, un vaccin contre la grippe a été préparé.

En 1957, Sabin administre pour la première fois le vaccin polio par une voie orale, d'abord mono puis trivalent.

En 1958, la culture du virus de la rougeole a permis l'obtention de vaccins vivants atténués, d'abord le vaccin Edmonston B puis celui de Schwarz.

En 1969, le vaccin contre la rubéole et les oreillons est mis au point. En 1976, c'est le vaccin anti- hépatite B qui est préparé [15, 16,17].

Ceci montre que, l'application des vaccins a fait beaucoup de progrès, en fonction de l'amélioration des connaissances en épidémiologie, en sciences fondamentales et en santé publique.

Tableau I : Dates du développement des différents vaccins [18].

Année	Vaccin développé
xviii^e siècle	
1798	Variole
xix^e siècle	
1885	Rage
1896	Typhoïde, choléra
xx^e siècle	
1923	Anatoxine diphtérique
1926	Anatoxine tétanique
1927	BCG
1936	Fièvre jaune
1945	Grippe
1955	Poliomyélite
1963	Rougeole
1967	Oreillons
1969	Rubéole
1980	<i>Haemophilus influenzae b</i> conjugué
1981	Hépatite B
1992	Encéphalite japonaise
1995	Varicelle, hépatite A
1998	Rotavirus
xxi^e siècle	
2005	Zona
2006-2007	Papillomavirus

1.3. Différents types de vaccins [11, 16, 19, 20,21]

Les vaccins peuvent être classés selon leur origine (virale ou bactérienne), leur état (vivant ou inactivé) ou leur nature (germes entiers ou extraits).

1.3.1. Les vaccins vivants atténués

Ces vaccins sont composés d'agents pathogènes vivants d'origine virale dont la pathogénicité a été atténuée. L'atténuation s'effectue par sélection de souches du pathogène présentant une faible virulence chez l'homme et ces souches peuvent être obtenues de deux manières différentes. Une des stratégies envisageables consiste à choisir une souche virale spécifique d'une espèce animale présentant des homologues avec la souche virale humaine, mais non infectieuse en raison de la barrière inter-espèces. Le virus peut être également atténué par passages successifs sur animal ou sur culture cellulaire à des températures spécifiques de manière à sélectionner les mutants adéquats. Ce type de vaccin est parfois considéré comme étant le plus efficace ; il présente l'avantage d'être actif à faibles doses et est souvent administré en unidose.

A titre d'exemple, les vaccins contre les oreillons, la rougeole ou la rubéole sont typiquement des vaccins appartenant à cette classe. Les vaccins atténués vivants ne concernent pratiquement que les vaccins viraux car il s'avère difficile d'amoindrir le pouvoir pathogène des bactéries sans faire disparaître totalement leur pouvoir immunogène. Il n'existe en réalité qu'un seul vaccin vivant atténué anti-bactérien : il s'agit du BCG, luttant contre la tuberculose.

1.3.2. Les vaccins entiers inactivés

Ces vaccins sont composés d'agents pathogènes dans leur intégrité mais qui ont été auparavant inactivés par des procédés physiques ou chimiques empêchant toute réplication de l'agent pathogène. Ces vaccins apportent également au système immunitaire l'ensemble des antigènes du micro-organisme. Ils apportent une sécurité supplémentaire pour le patient car il n'y a aucun risque de réapparition de la pathogénicité. En revanche, ils nécessitent généralement une injection à plus forte dose et/ou une administration répétée pour maintenir l'état de protection immunologique à plus long terme. Nous citons comme représentants de

cette classe les vaccins contre la grippe, l'hépatite A, l'encéphalite japonaise, la poliomyélite ou encore la rage, ainsi que les vaccins bactériens contre la coqueluche, le méningocoque, le pneumocoque, . . .

1.3.3. Les vaccins inertes

➤ Les vaccins composés d'anatoxines

La diphtérie et le tétanos sont deux maladies graves qui ne sont pas transmises directement par l'agent pathogène mais par des protéines sécrétées par les microorganismes, appelées anatoxines. Ces anatoxines ont la propriété de provoquer une réaction immunologique qui protège l'organisme. Tout comme pour les vaccins vivants, ces anatoxines sont fabriquées à partir de sécrétions bactériennes puis sont purifiées et traitées pour leur faire perdre leur toxicité.

➤ Les vaccins recombinants

D'immenses progrès ont été réalisés ces dernières années dans l'identification des antigènes des virus, des bactéries et des parasites, et surtout dans l'isolement et le clonage des gènes permettant la fabrication d'antigènes. Il est maintenant possible de créer de novo des souches rendues totalement inoffensives par voie génétique. Il s'agit alors d'inactiver ou d'éliminer les gènes responsables de leur pathogénicité et de leur virulence. Il est aussi possible de se servir des micro-organismes manipulés comme vecteurs de gènes codants pour d'autres micro-organismes pathogènes. Ainsi la protection est mixte, à la fois contre le vecteur et contre un gène étranger supplémentaire ; nous parlons alors de multivalence. Ces systèmes sont également plus intéressants du point de vue de la sécurité, puisque le risque de réversion de la virulence, possible avec les vaccins vivants atténués classiques, est à exclure. Ces nouveaux vaccins sont communément appelés les vaccins vivants recombinants. Par contre, ils sont faiblement immunogènes d'origine et nécessitent souvent l'administration conjointe d'une substance qui stimule leur pouvoir immunogène.

➤ **Les vaccins sous-unités**

Grâce aux connaissances acquises en génie génétique, des vaccins appelés vaccins sous-unités peuvent être fabriqués par clonage de la séquence d'ADN antigénique. Les gènes cibles sont introduits dans le micro-organisme servant alors d'«usine cellulaire» pour la production d'antigènes. Ces antigènes recombinants sont ensuite purifiés et peuvent servir de base à des vaccins moléculaires aussi appelés vaccins sous-unités. L'amélioration des techniques de recombinaison de gènes et l'innocuité des vaccins obtenus font que la plupart des nouveaux vaccins en développement sont des vaccins sous-unités. Lorsque l'antigène est de courte taille, comme c'est le cas pour un antigène de type polysaccharidique, il est nécessaire de conjuguer cet antigène et de le coupler chimiquement à une protéine porteuse

Tableau II : Classification des principaux vaccins actuellement disponibles [16].

COMPOSITION DU VACCIN	MALADIES BACTÉRIENNES A ÉVITER	MALADIES VIRALES A ÉVITER
Vivants atténués	Tuberculose	Fièvre jaune Oreillons Rougeole Rubéole Poliomyélite (voie buccale)
Inactivés entiers	Choléra Coqueluche	Grippe Poliomyélite (voie injectable) Rage Encéphalite japonaise Hépatite A
Polysaccharides Protéines purifiées	Méningococcie : Pneumococcie Typhoïde Tétanos Diphthérie Coqueluche	Hépatite B Influenzae
Conjugués (polysaccharides et protéines)	Méningite à Haemophilus influenzae type b Pneumococcie	

1.4 .Facteurs intervenants dans la réponse vaccinale immunitaire

L'efficacité d'un vaccin dépend de plusieurs facteurs [15,22, 23] :

- La présence ou l'absence d'anticorps maternels ;
- La nature et la dose d'antigène administré ;
- Le mode d'administration du vaccin ;
- L'utilisation ou non d'un adjuvant ;

D'autres facteurs liés à l'hôte interviennent tels que l'âge, la constitution génétique, l'état nutritionnel et toute immunocompétence du sujet ainsi que la présence d'une pathologie concomitante.

1.4.1. Présence ou absence d'anticorps maternels

L'âge de la vaccination doit donc tenir compte de la disparition des anticorps d'origine maternelle, surtout en ce qui concerne les vaccins vivants atténués contre la rougeole, la rubéole, les oreillons.

Les données immunologiques récentes montrent cependant que l'enfant est apte à s'immuniser très tôt ; il n'ya donc aucune raison de repousser les vaccinations au-delà de la première année.

1.4.2. Nature et dose de l'antigène

La qualité antigénique des vaccins varie selon qu'ils sont constitués de germes ou de virus vivants atténués ou inactivés tués. De même, la dose d'antigène administrée et le mode de préparation du vaccin (vaccin simple ou adsorbé) peuvent influencer la réponse en anticorps.

1.4.3. Voies d'administration du vaccin

La voie intramusculaire constitue le mode habituel d'introduction de nombreux vaccins. Certains sont administrés par voie sous-cutanée. La voie intradermique est surtout réservée au BCG et la voie buccale au vaccin poliomyélitique oral type Sabin.

1.4.4. Adjuvants de l'immunité

Les adjuvants de l'immunité potentialisent de façon non spécifique les réponses immunitaires, permettant ainsi d'obtenir des titres plus élevés d'anticorps avec une quantité plus faible d'antigène. Les adjuvants ont une activité immunostimulante sans être immunogène.

Chez l'Homme, les adjuvants les plus utilisés sont les sels d'Aluminium. Leur mécanisme d'action repose sur leur effet de dépôt au site d'injection. Un relargage progressif de l'antigène vaccinal se produit (80 % des antigènes protéiques sont relâchés dans les heures qui suivent l'injection). Les sels d'aluminium induisent par ailleurs la différenciation des macrophages en cellules dendritiques et favorisent la production de réponses immunitaires Th2 et d'anticorps[24].

Le profil de sécurité des adjuvants à base d'Aluminium est excellent. Ils permettent même de réduire la fréquence et la sévérité des réactions inflammatoires locales induites par les Ag en leur absence. Les effets indésirables démontrés sont essentiellement locaux : réactions inflammatoires transitoires, induction de granulomes en site d'injection,...

La mise en accusation de la sécurité des adjuvants à base d'Aluminium par un groupe de neurologues français a donc créé la surprise. Une équipe de chercheurs français étudiant la myofascilite à macrophages (MFM) a rapporté en 2009 et 2011, sur de courtes séries, des troubles des fonctions cognitives chez les malades ayant une MFM, l'hypothèse invoquée étant celle d'une atteinte neurologique en partie due à l'aluminium [25,26]. D'autres auteurs invoquent aussi la fragilité des nourrissons et des jeunes enfants qui reçoivent une quantité d'aluminium importante du fait des nombreuses vaccinations à cet âge [27].

A l'appui de cette hypothèse, une possible toxicité neurologique de l'aluminium des solutés de nutrition parentérale chez les nouveau-nés a été évoquée. Cependant le mode de diffusion des sels d'aluminium perfusés par voie IV est très différent de celui qui s'opère au cours de l'absorption de l'hydroxyde d'aluminium des adjuvants [28]. Le rôle hypothétique des adjuvants aluminiques dans l'étiologie de l'autisme a aussi été évoqué, mais sans aucune preuve [29].

1.4.5. État nutritionnel

La malnutrition protéino-calorique provoque une diminution de l'immunité à médiation cellulaire due à une involution thymique et une diminution des lymphocytes des organes lymphoïdes. En revanche, la majorité des études effectuées n'a pas révélé de modifications apparentes de l'immunité humorale.

1.5. Le calendrier vaccinal Marocain

En général, on recommande l'administration des vaccins aux enfants du groupe d'âge le plus jeune possible, dès qu'ils peuvent développer une réponse immunitaire satisfaisante compte tenu de leur risque de contracter la maladie. De plus, l'administration des vaccins en bas âge facilite l'atteinte des niveaux de couverture vaccinale élevés. La vaccination des enfants prématurés doit commencer au même âge chronologique recommandé pour les enfants nés à terme.

Le calendrier de vaccination des enfants recommandé par l'OMS et l'UNICEF, appliqué actuellement au Maroc par le Ministère de la Santé est le suivant [30].

Tableau III : Le calendrier vaccinal Marocain [30].

Agés	Vaccinations
Naissance	BCG + Anti-polio VPo + Anti-HVB1
6ème semaine (1mois et demi)	DTC1 + Anti-Polio1 + Anti-HVB2 + Anti-Hib1
10ème semaine (2mois et demi)	DTC2 + Anti-Polio2 + Anti-Hib2
14ème semaine (3mois et demi)	DTC3 + Anti-Polio3 + Anti-Hib3
9ème mois	Anti-Rougeole + Anti-HVB3
18ème mois (1an et demi)	Rappel DTC-Polio
6 ans	anti-Rougeole + anti-Rubéole

Il est à noter que quatre vaccins sont obligatoires. Il s'agit bien du :

- BCG, avant 6 ans,
- vaccin antitétanique et vaccin antidiphtérique avant 18 mois,
- vaccin antipoliomyélitique à partir de 3mois,

D'autres vaccins sont recommandés, notamment les vaccins contre les hépatites A et B, la rougeole, la rubéole, la grippe, la varicelle et le pneumocoque.

Enfin, ceux concernant plus spécifiquement les voyageurs : c'est le cas des vaccins contre le choléra, la fièvre jaune, et le méningocoque [31].

Le programme national d'immunisation du Ministère de la santé vise donc à protéger les enfants contre les maladies transmissibles les plus redoutables: la tuberculose, la poliomyélite, le tétanos néonatal, la diphtérie, la coqueluche, l'hépatite virale B, les méningites à heamophilus influenza type B, la rougeole et la rubéole.

***Développement
des vaccins***



2. Le développement des vaccins

La recherche et le développement d'un nouveau vaccin, tout comme le développement d'un médicament, passent par une série de phases de plus en plus coûteuses, de la recherche exploratoire en laboratoire au développement de processus de fabrication, en passant par des essais cliniques de grande échelle. Les vaccins dits 'candidats' peuvent échouer à tout moment, ce qui fait de la recherche et développement une entreprise très risquée. En effet, environ un quart des produits qui font l'objet d'essais cliniques parviennent sur le marché [32,33].

Bien que les dernières étapes du développement d'un vaccin soient désormais principalement menées par l'industrie, et en particulier par une poignée de multinationales, le secteur public joue un rôle très important dans ce processus. Le gros de la recherche fondamentale est effectué par les universités et les laboratoires publics, lesquels contribuent également dans de nombreux cas à de véritables découvertes [34].

La recherche vaccinale est un processus long, complexe et coûteux. Le cycle de développement d'un vaccin est différent de celui d'un produit pharmaceutique. En effet, la durée du développement d'un vaccin est estimée actuellement à 10 à 15 ans pour un budget total moyen estimé à un milliard d'euros [14].

2.1. Phase exploratoire

Le développement d'un vaccin démarre par la phase exploratoire. Cette phase est consacrée d'une part à la compréhension de la maladie, et d'autre part à la connaissance de l'agent pathogène. Elle a pour but l'identification des antigènes pour la sélection de vaccins candidats qui poursuivront le processus. Cette étape dure approximativement 2 à 4 ans [35].

➤ La compréhension de la maladie :

La première étape de la mise au point d'un vaccin est la compréhension de la pathogenèse de la maladie. Les principaux points qui s'y rapportent sont [36] :

- savoir reconnaître la maladie;
- établir des méthodes diagnostiques valides et fiables;

- identifier l'agent pathogène et localiser sa présence dans la nature;
- réaliser des études épidémiologiques;
- connaître la physiopathologie et les mécanismes de défense immunitaire du corps humain.

➤ La connaissance de l'agent pathogène :

L'agent pathogène ou l'un de ses constituants est le principe actif du vaccin. Pour réussir à concevoir de nouveaux vaccins, il faut [36] :

- Comprendre ses propriétés biochimiques et bien le caractériser;
- Connaître sa capacité de se reproduire en culture cellulaire;
- Analyser ses propriétés génétiques et ses antigènes;
- Etablir un modèle animal qui saura reproduire l'infection chez les humains.

2.2. Phase préclinique [37, 38,39]

Les études chez l'homme sont précédées d'une phase de développement préclinique, des études pharmacologiques et toxicologiques. Ces études permettent de vérifier l'innocuité, le pouvoir immunogène et la tolérance du vaccin sur différentes espèces animales. Cette phase dure entre 1 et 2 ans. Plusieurs actes se déroulent lors de cette phase :

- L'analyse des capacités d'inactivation ou d'atténuation de l'agent pathogène;
- La sélection et la purification de l'antigène approprié susceptible de stimuler la réponse immunitaire;
- La sélection de l'adjuvant approprié;
- La sélection du dosage et de la séquence appropriés;
- La démonstration de la stabilité, de l'innocuité et de l'immunogénicité chez les modèles animaux;

En effet, la toxicité du vaccin est évaluée par l'administration de dose unique et de doses répétées chez deux espèces de mammifères, généralement un rongeur et un non rongeur. Le vaccin est habituellement administré par la même voie qui sera proposée chez l'homme et testé à la dose maximale prévue pour les essais cliniques. Les études à doses répétées comprennent une dose de plus par rapport à ce qui est prévu chez l'homme (si un schéma à trois doses est fixé pour les études humaines, les études animales examineront la sécurité d'un régime de quatre doses).

Le test d'immunogénicité préclinique détermine la capacité du vaccin expérimental à induire des réponses immunitaires de type cellulaire ou humorale. Lors de ce test, les essais utilisés doivent être les mêmes que ceux de l'étude clinique.

L'effet de l'adjuvant est aussi étudié lors de la phase préclinique. Si aucune donnée toxicologique n'existe pour un nouvel adjuvant, des études de la toxicité de l'adjuvant administré seul doivent être d'abord effectuées avant de passer à l'évaluation de l'effet de la combinaison Ag/adjuvant.

En fin, seulement lorsque les études précliniques ont été jugées satisfaisantes, suivent les études cliniques.

2.3. Développement clinique [40,41]

Le développement clinique se déroule traditionnellement en trois phases et dure entre 6 et 8 ans :

2.3.1. Phase I

Cette phase vise à déterminer l'immunogénicité et l'innocuité de différentes doses chez un nombre restreint de volontaires sains (généralement entre 10 et 100). La phase I permet donc :

- L'essai sur un petit nombre de sujets (20 à 30) ;
- L'évaluation des effets indésirables ;
- L'évaluation de l'immunogénicité (parfois) ;

- L'essai des vaccins pédiatriques d'abord chez l'adulte (sécurité) ;

2.3.2. Phase II

Tout en confirmant l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin, cette phase vise à déterminer le calendrier et les doses optimales chez un nombre plus important de volontaires sains (habituellement entre 50 et 500);

- Etudes préliminaires sur l'efficacité biologique ;
- Essais à grande échelle (plus de 100 sujets) ;
- Inclusion concernant si possible la population cible ;
- Etude de l'augmentation de dose, de l'immunogénicité, du rôle des adjuvants et suite de la documentation sur la sécurité ;
- Définition de la formule et de la dose ;

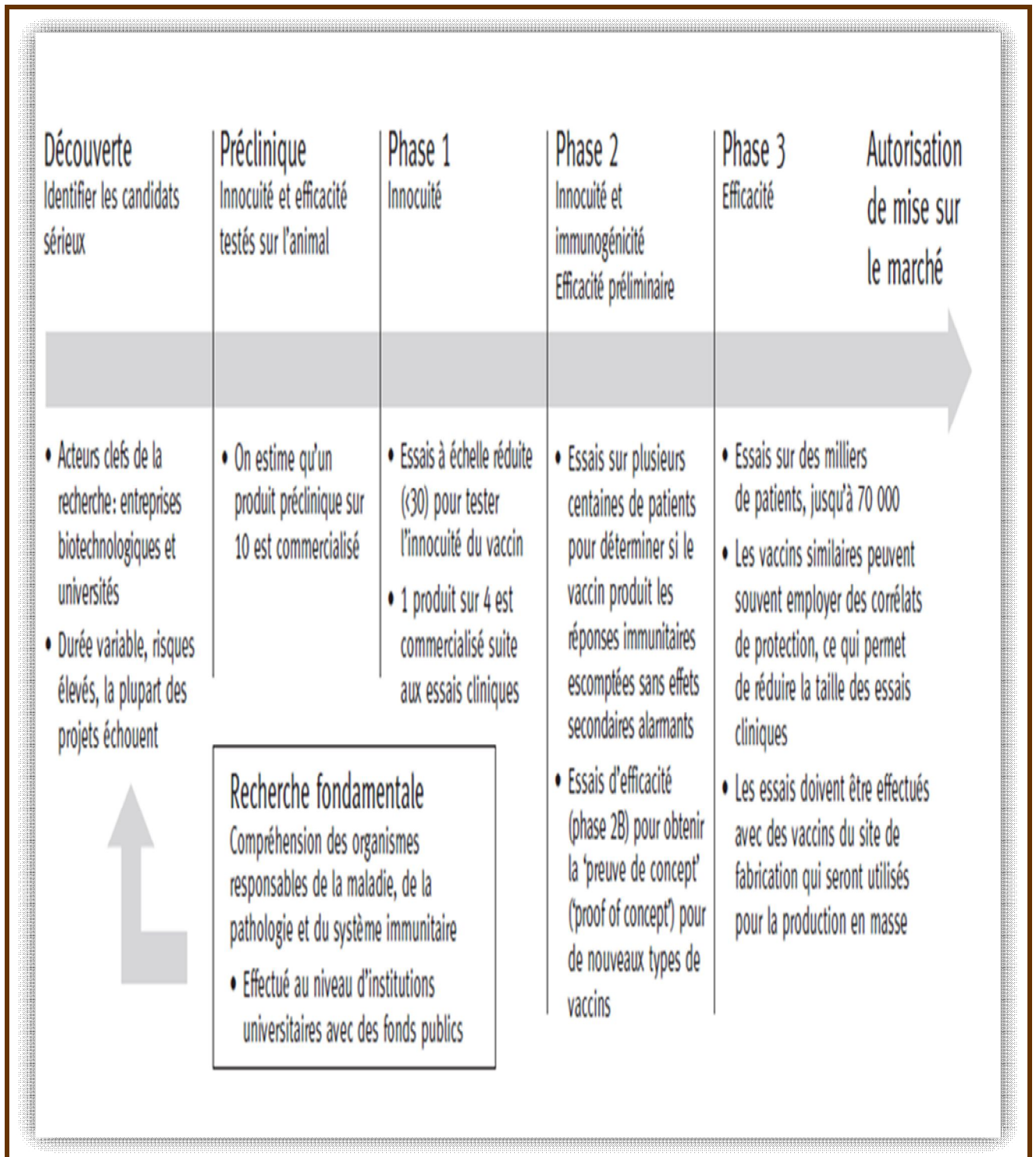
2.3.3. Phase III [42]

Les essais de phase III peuvent être entrepris pour les vaccins candidats qui se sont avérés suffisamment sûrs et immunogènes lors des essais de phase II. Les essais de phase III sont habituellement très importants, incluant souvent des milliers de sujets et sont toujours menés dans les populations et les tranches d'âge auxquelles s'adressera le vaccin.

En raison de l'effectif plus important qu'ils incluent, les essais de phase III sont habituellement capables de détecter des événements indésirables relativement peu fréquents associés à la vaccination. De plus, ces essais de phase III mesurent à la fois les réponses immunitaires à la vaccination et la protection vaccinale.

Le tableau IV donne une vue d'ensemble du processus de recherche et de développement pour un vaccin.

Tableau IV : Les différentes étapes de la recherche et du développement en matière de vaccins [33].



***La fabrication
des vaccins***



3. La fabrication des vaccins [43]

Les vaccins se différencient des produits pharmaceutiques classiques par l'origine biologique de leurs principes actifs. Ceux-ci sont en effet issus de systèmes de production auxquels participent des organismes vivants. La variabilité intrinsèque à toute production biologique explique les difficultés de maîtrise de la reproductibilité des procédés de fabrication.

Deux grandes étapes de fabrication sont à distinguer : la fabrication biologique et la fabrication pharmaceutique.

3.1. La fabrication biologique

La fabrication biologique se fait à partir d'une banque de germes (bactéries, virus, levures) et comporte les étapes de culture, de récolte, de concentration, de purification de l'antigène et d'inactivation. La fabrication biologique aboutit donc à un antigène concentré et purifié à partir duquel est fabriquée la valence antigénique.

La condition préalable à la préparation d'un vaccin efficace et sans danger est la préparation d'une semence de bonne qualité. La souche qu'on doit utiliser pour la préparation des lots de semences destinés à la production du vaccin doit être une souche standard capable de donner un vaccin immunogène et qui doit répondre à toutes les normes établies [44].

La culture des agents infectieux se fait sur des milieux nutritifs spécifiques. Les milieux les plus utilisés sont :

- Le milieu 199 de Hanks qui comprend notamment des vitamines, des acides aminés et des sels minéraux,
- Le milieu E-MEM (milieu minimum essentiel d'eagle) contenant du glucose, des acides aminés des vitamines et des sels minéraux.
- Le milieu D-MEM : qui est une variante du milieu E-MEM. Ce milieu contient quatre fois plus de vitamines et d'acides aminés et deux à quatre fois plus de glucose que l'E-MEM. Il contient en outre du Fer.

Le milieu D-MEM est approprié pour nourrir presque tous les types de cellules, entre autre les cellules de singe, de Hamster, de rat, de souris, de volaille, de poisson, ainsi que les cellules humaines [45].

La purification, quant à elle, consiste à séparer l'antigène recherché des autres composants de l'extrait brut contenu après récolte. Elle s'effectue par étapes successives qui s'adressent à des propriétés physico-chimiques spéciales de l'Ag, pour le sélectionner parmi les autres composants.

En effet, le processus de la purification varie d'un vaccin à l'autre. Dans le cas du vaccin de l'hépatite B par exemple (fig.2), la combinaison des techniques de précipitation, d'ultrafiltration, de filtration sur gel et de chromatographie par échanges d'ions a permis de mettre au point un processus industriel de purification produisant un antigène protéique pur à plus de 97% [46].

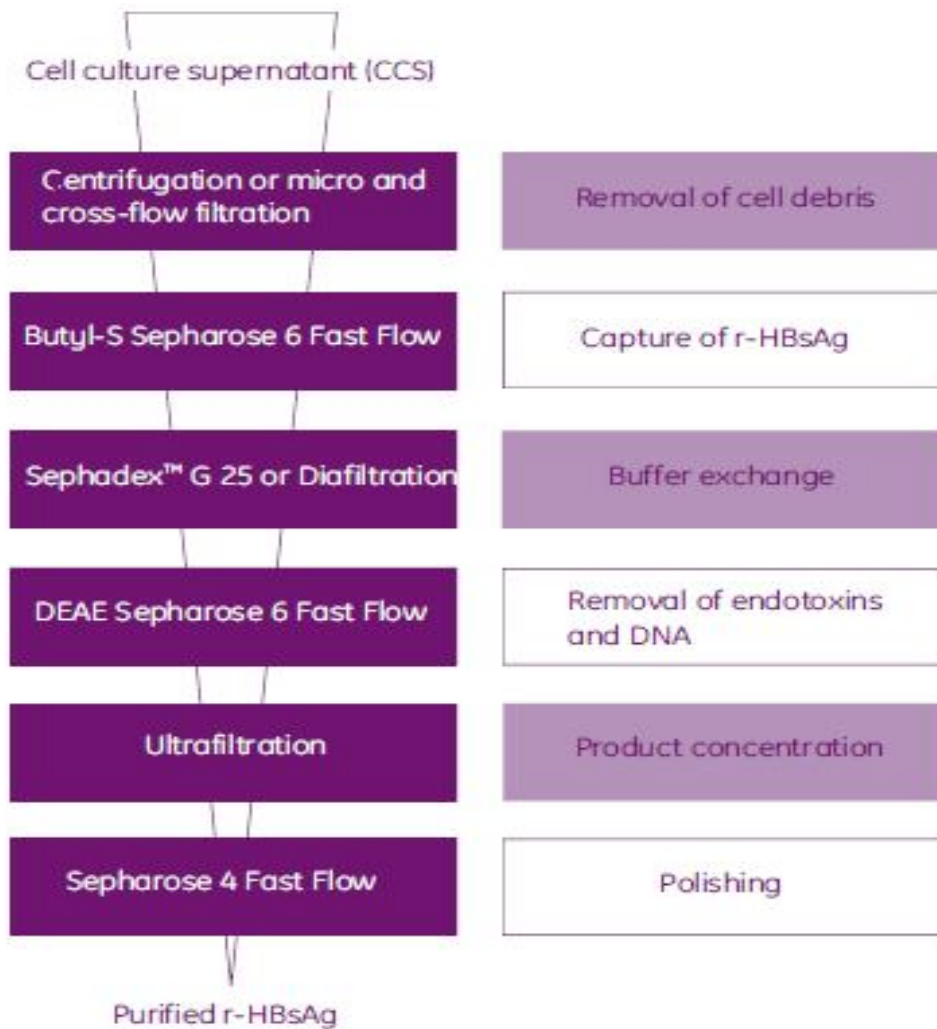


Figure 2 : processus de purification de l'Ag de surface de l'hépatite B [46]

En général, les techniques de purification peuvent être sélectionnées selon [47] :

- La taille des molécules (chromatographie, ultrafiltration, ultracentrifugation),
- La charge électrique (chromatographie ionique),
- La densité (ultracentrifugation en densité),
- Le degré d'hydrophile (extraction par solvants, chromatographie),
- La solubilité (précipitation fractionnée),
- L'affinité vis-à-vis certains ligands (chromatographie d'affinité),

Actuellement, certains fabricants ont tendance à signaler l'existence dans leurs produits de substances faiblement dosées (tableau V) ; ceci leur permet de mieux dégager leur responsabilité en cas de réactions allergiques [48,49].

Tableau V : la quantité de certains résidus dans les vaccins [50].

Résidus	Vaccin	quantité (mg)
Formaldéhyde	Polio	0,1
	Hib-HBsAg	0,0002
	HepA	0,05
	DTaP	0,1
	encéphalite japonaise	0,1
Néomycine	Rage	< 0,15
	Rougeole	0,025
protéines d'œuf	Influenza	0,001

Certains antigènes sont inoffensifs (virus rougeoleux, BCG), d'autres sont pathogènes (toxines diphtériques, toxines tétaniques, virus rabiques,). Pour ces derniers, une fois purifiés, il faut inactiver leur pouvoir pathogène ; c'est l'étape de l'inactivation ou de l'atténuation [51].

L'inactivation consiste à bloquer complètement l'activité d'une souche (multiplication, mobilité, synthèse de toxines...). Les procédés d'inactivation ont été mis au point dès les années 1920 (Ramon, 1923 vaccin antitétanique). La plupart des techniques reposent sur la formation de liaisons supplémentaires entre et à l'intérieur des protéines ce qui bloque leur activité. L'inactivation est réalisée le plus souvent par un protocole standardisé de chauffage de la culture en présence d'agents oxydants (formaldéhyde, bétapropiolactone,...) [52,53].

L'atténuation cherche à diminuer la virulence d'un pathogène tout en conservant les Ag souhaités [54]. De nombreuses techniques sont utilisées [52] :

-atténuation par passage en culture (fig.3) : favorise des mutations et réduit le pouvoir pathogène grâce à des conditions de culture anormale (modification de l'espèce cible ou de la température optimale par exemple).

-atténuation par des mutations dirigées : Ce procédé est long est aléatoire. Les gènes impliqués dans le pouvoir pathogène sont modifiés ou supprimés de telle façon que la souche perde tout pouvoir pathogène.

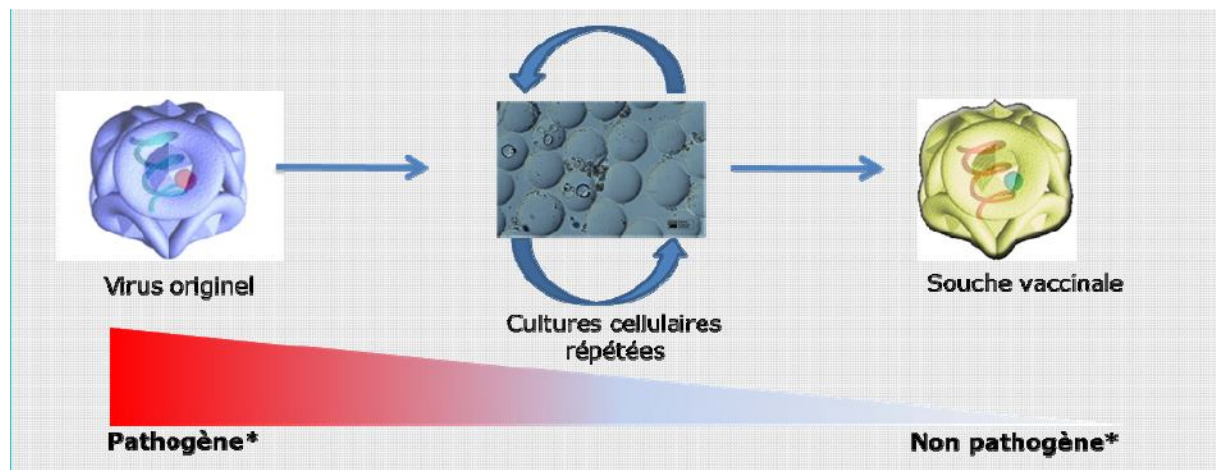


Figure 3 : atténuation d'un virus par passage sur culture cellulaire [55]

La fabrication biologique nécessite donc de disposer de germes bien caractérisés et de propriétés constantes. Elle impose également une maîtrise totale des paramètres de fabrication, et des conditions de stérilité et d'asepsie. Les vaccins doivent être produits avec des précautions draconiennes, dans des locaux stériles, avec un personnel spécialement formé, habillé avec une tenue stérile et travaillant dans des conditions d'asepsie, pour éviter de contaminer les cultures ou les préparations, mais aussi de s'infecter eux-mêmes [56,57].

3.2. La fabrication pharmaceutique [34]

La fabrication pharmaceutique consiste à fabriquer la valence antigénique à partir de l'antigène concentré et purifié par l'addition de stabilisants, conservateurs, et adjuvants. Le produit final ainsi obtenu est réparti en seringues ou en flacons puis conditionné dans son emballage final.

➤ Stabilisants [58,59]

Les agents de stabilisation permettent de maintenir la qualité du vaccin lors de son entreposage. Les vaccins peuvent contenir comme stabilisants :

- **Le trométamol** : C'est un alcalinisant. Il sert à stabiliser le pH. Contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans et les insuffisants rénaux. Présent dans le vaccin contre la rage et le Pentacoq.

- **La gélatine** : Elle est dérivée du collagène prélevé sur des os ou de la peau de bovins, ovins ou porcins, voire équins. Elle sert à maintenir l'intégrité du vaccin.

- **L'albumine** : L'albumine, comme le lactose, les sels de potassium ou de sodium qu'on utilise aussi dans la fabrication des vaccins, sert à prévenir l'adhérence des immunogènes aux parois des fioles de verre.

➤ Conservateurs [59]

Les conservateurs peuvent être définis comme des composés qui préviennent la croissance microbienne dans le cas où le vaccin est accidentellement contaminé (flacons

multidoses). Ces agents sont donc ajoutés pour augmenter la durée de conservation d'un vaccin.

• **le thimerosal** : composé inorganique de mercure contenant de l'éthylmercure. Il est ajouté lors de la fabrication de vaccins pour assurer la stérilité, surtout pour les conditionnements multidoses depuis 1930.

Son utilisation tend à se raréfier puisque sa présence alerte toujours l'opinion publique vue que sa toxicité cumulative est parfaitement documentée [60].

• **le phénoxyéthanol** : c'est un éther de glycol reconnu hautement toxique. Dans les vaccins, il joue le rôle d'antigel [59].

Certains antigènes, tels les vaccins vivants, sont trop fragiles pour être gardés en dilution liquide, même au froid. Nous avons alors recours à la congélation (BCG, vaccin polio oral) ou plus souvent, à la lyophilisation.

La lyophilisation est la dessiccation d'une solution, congelée par évaporation de l'eau directement de l'état solide à l'état vapeur, sans passer par la phase liquide. Menée au froid et sous vide poussé, elle respecte les structures des molécules et des germes.

La technique de la lyophilisation peut être schématisée de la façon suivante : soit deux enceintes A et B (fig.4) reliées par une large tubulure. L'enceinte A est refroidie à une température T_a de telle sorte que le produit à dessécher soit congelé. L'enceinte B est amenée à une température T_b encore plus basse.

Du fait que $T_b < T_a$, la tension en vapeur en B est inférieure à la tension en vapeur en A : $P_b < P_a$. Cette différence de tension de vapeur entre les deux enceintes est le moteur de la lyophilisation. Elle provoque le déplacement de la vapeur de A vers B où elle se transforme en glace. Ceci jusqu'à ce que toute la glace de A se retrouve en B en ne laissant qu'un résidu sec en A. L'ensemble peut être mis sous vide ce qui facilite le déplacement de la vapeur.

En *A*, il y a sublimation de la glace, phénomène qui est accéléré par l'élimination de la vapeur au fur et à mesure de sa formation : c'est l'enceinte de sublimation ou évaporateur. En *B*, il y a condensation de la vapeur en glace : c'est le condenseur qui joue simplement le rôle de piège à vapeur [61].

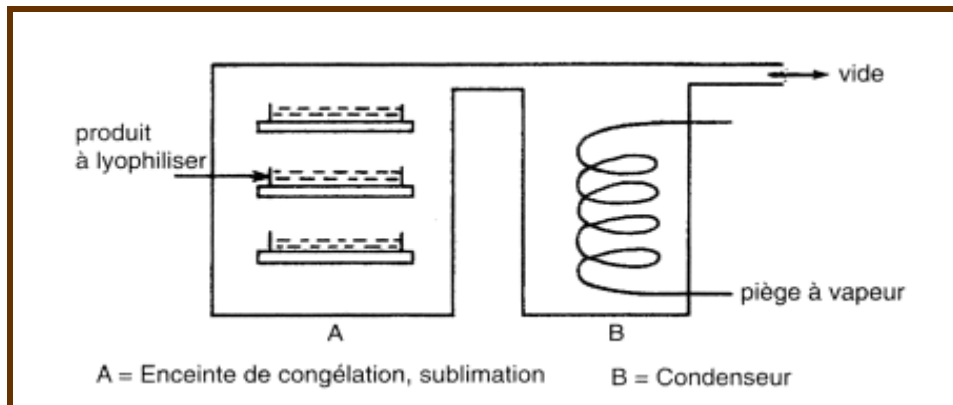


Figure 4 : schéma d'un lyophilisateur [62].

Ci-joint un schéma représentatif qui décrit les étapes de la fabrication des vaccins.

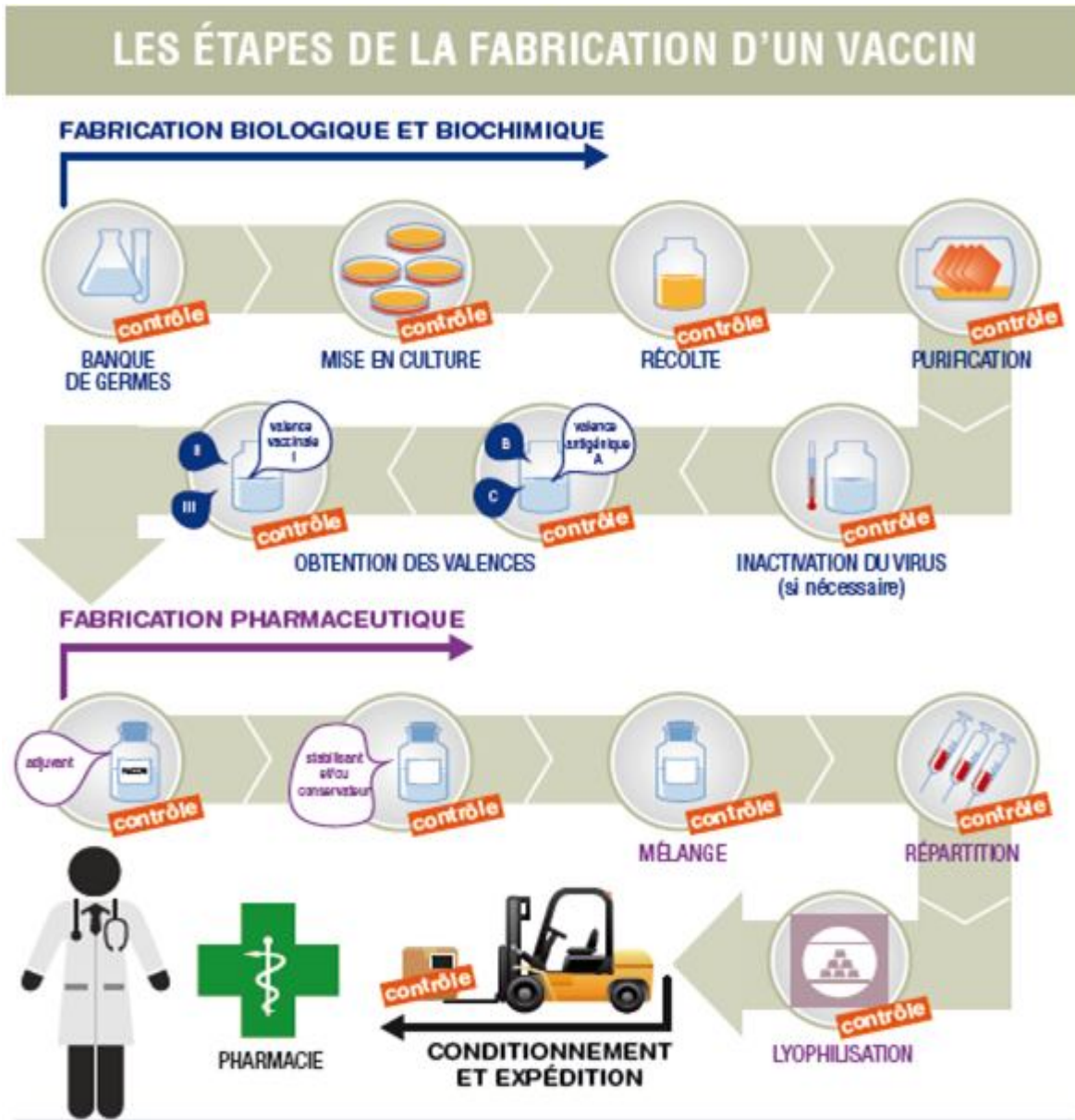


Figure 5: Principales étapes de fabrication du vaccin [43]

3.3. Les adjuvants :

3.3.1. Découverte :

Aucun des premiers vaccins: vaccine, premiers vaccins pastoriens, rage, ne nécessitaient d'additif supplémentaire pour exercer leur activité car ils étaient à base de corps entiers de virus ou de bactéries. C'est avec la production des sérums antitétaniques et antidiphtériques chez le cheval que l'on constata l'insuffisance de la réponse immunitaire aux injections d'anatoxines très purifiées, et que la notion d'adjuvant se fit jour.

A la suite de nombreuses observations sur la production du sérum antidiphtérique, Gaston Ramon avait conclu en 1925 que la production d'antitoxines par les chevaux, en cours d'immunisation, était meilleure lorsque l'on générait des abcès ou des réactions inflammatoires chez l'animal. Il se tourna alors vers des substances diverses, appelées adjuvants, qui amélioreraient fortement la réponse en anticorps si elles étaient injectées en même temps que l'antigène. En 1926, Glenny. et coll découvrirent les propriétés adjuvantes des sels d'aluminium: l'addition d'Al de potassium à l'anatoxine diphtérique augmentait considérablement les titres en antitoxines des sérums d'animaux inoculés avec ce produit par comparaison avec le même inoculum sans Al [63].

Un adjuvant est donc une substance utilisée en combinaison avec un antigène spécifique pour produire une immunité supérieure à celle, spontanée de l'antigène [64].

La plupart du temps, ils sont indispensables à l'installation d'une réponse immune protectrice. En effet, le pouvoir immunogène d'un vaccin non adjuvanté, surtout s'il est inactivé, est souvent trop faible car la vaccination ne peut imiter parfaitement une infection naturelle [65].

3.3.2 : Mécanisme d'action :

Nous distinguons parmi les adjuvants, les agents immunostimulants et les véhicules. Les premiers activent directement les cellules de l'immunité en se liant spécifiquement à différents récepteurs. Les seconds diffusent l'antigène et déterminent la façon dont il sera présenté au système immunitaire. Ces véhicules possèdent eux-mêmes des propriétés

immunostimulantes, ne serait ce que parce qu'ils constituent des corps étrangers à l'organisme [65].

Leurs mécanismes d'actions sont multiples : il est actuellement admis que les solutions d'antigènes précipitées par l'adjuvant provoquent le développement d'un granulome local au site d'injection, comportant essentiellement des macrophages. L'antigène, lentement libéré de ce dépôt, donne lieu à une réaction inflammatoire locale secondaire au point d'injection.

L'adjuvant peut, par ailleurs, modifier l'immunogénicité de l'antigène en se fixant passivement sur lui et exercer une activité stimulante sur la prolifération des lymphocytes et sur les macrophages avec augmentation du pouvoir de phagocytose [66].

Jordan et coll. [67] ont montré que l'injection chez la souris du seul hydroxyde d'aluminium peut induire la sensibilisation des cellules B et déclenche dans la rate une accumulation de cellules exprimant le marqueur granulocytaire Gr1+ et des marqueurs de la lignée monocyte/macrophage. Ces auteurs ont montré que ces cellules Gr1+ produisent l'interleukine 4, et sont indispensables in vivo pour la sensibilisation et l'expansion des cellules B spécifiques de l'antigène, ainsi que pour la production optimale des anticorps, jouant ainsi un rôle important dans les réponses immunes humorales et l'efficacité des vaccins.

3.3.3. Classification des adjuvants :

Les adjuvants peuvent être classés selon différents critères. Bien qu'il soit possible de les répartir en fonction de leur mode d'action et de leurs effets sur la réponse immune [68,69], cette classification s'avère arbitraire et compliquée. En effet, un bon nombre d'adjuvants possèdent plusieurs propriétés et les propriétés de chaque adjuvant sont loin d'être toutes connues. Il est donc plus simple et plus clair de classer les adjuvants sur base de leur espèce chimique et de leur origine [70,71].

Tableau VI: Origine et propriétés des principaux adjuvants [65] :

ADJUVANT	ORIGINE OU COMPOSITION CHIMIQUE	EFFETS SUR LA RÉPONSE IMMUNE
Aluminium	Minérale	stimulation de la réponse en anticorps
adjuvant incomplet de Freund et adjuvants Huileux	émulsions eau dans huile (huiles minérales ou végétales + agents de surface)	importante production d'anticorps ; fortement inflammatoires
adjuvant complet de Freund	émulsion eau dans huile + mycobactéries entières inactivées	réponse mixte humorale et cellulaire
<i>Syntex Adjuvant Formulation et formulations apparentées</i>	émulsions huile dans eau à base de squalène et de copolymères synthétiques	stimulation de la réponse en anticorps
Monophosphoryl lipide A	composant bactérien dérivé du lipopolysaccharide	stimulation préférentielle de la réponse de type Th1
muramyl dipeptide et dérivés	composants de paroi des mycobactéries	stimulation préférentielle de la réponse en anticorps
oligonucléotides CpG	motifs moléculaires propres aux génomes procaryotes	induction de réponses de type Th1

Cytokines	protéines généralement utilisées sous forme recombinante	action directe et spécifique, mais dépendant de la dose et de l'espèce cible
saponines et <i>Immuno Stimulating COMplexes</i>	agents amphipathiques d'origine végétale, permettant la formation de structures vésiculaires	production d'anticorps et stimulation des lymphocytes T cytotoxiques
Imidazoquinolones	composés synthétiques de faible masse moléculaire	induction de réponses de type Th1 ; stimulation des lymphocytes T cytotoxiques
amines lipophiles	agents de surface amphipatiques	induction de réponses de type hypersensibilité retardée
toxines bactériennes	sous formes entière, inactivée, sousunitaire ou mutée	favorisation des réponses de type Th2 ; production d'IgA sécrétoires
Polysaccharides	Diverses	stimulation de l'immunité au niveau des muqueuses

4. Contrôles de qualité des vaccins



4. Contrôles de qualité des vaccins

La qualité du vaccin, de la production jusqu'à son administration, est un aspect essentiel de la sécurité.

De par leur nature, les vaccins ne sont pas stables sur le plan biologique. Ils doivent être produits dans des conditions garantissant que chaque lot présente les caractéristiques nécessaires à l'innocuité et à l'efficacité du produit.

Pour garantir cette efficacité et innocuité, il faut contrôler chaque lot de fabrication. Ce contrôle est assuré à deux niveaux :

- Par le producteur lui-même,
- Par les Autorités Nationales de Réglementation (ANR) [72]

4.1. Contrôles en cours de fabrication

Les contrôles de qualité permettent d'éliminer les non-conformités à un stade donné du processus de fabrication. Ainsi ces contrôles doivent intervenir à toutes les étapes de la fabrication. Ils requièrent notamment [73]:

- Le contrôle des matières premières, des équipements, la validation des procédés,
- la documentation des techniques, des qualifications, des dossiers de lots, des résultats de contrôle ;
- la formation des opérateurs ;
- la production des dossiers d'enregistrement ;
- les inspections : audits des fournisseurs, des sous-traitants, auto-inspection, inspections nationales et internationales ;
- le contrôle des produits.

4-2 : Contrôles en cours de production du principe actif

Ils ont lieu à toutes les étapes de production (matières premières, semences microbiennes, cultures, récoltes, inactivation...) et représentent un temps très long, souvent plus de 3/4 du temps des cycles de fabrication. Ils requièrent notamment :

- La vérification que la souche de pathogènes est restée identique. Des contrôles biologiques et chimiques sont garants de l'intégrité de la souche de départ ;
- La vérification de l'absence de contamination par un composé ou pathogène extérieur ;
- L'analyse en continu des paramètres de culture. La mise en culture des bactéries dépend étroitement du respect de certains paramètres : temps, pression, température... La culture des virus dépend de la qualité des cellules utilisées pour la mise en culture avec des contrôles à réaliser sur leur identité, leur stérilité . . . ;
- La détection de toute impureté de l'antigène produit ;
- Le contrôle des étapes de conditionnement : étiquetage, notice. . .

4-3: Contrôles du produit fini [74, 75,76]

Des contrôles sont effectués en routine sur des échantillons de produits finis mais également sur des intermédiaires de la production. Les contrôles pratiqués sont adaptés à la nature du vaccin considéré et sont en fonction des ressources disponibles en matière d'analyses au laboratoire.

4.3.1. Identification

Un principe actif biologique diffère des principes actifs issus de la chimie par une plus grande masse moléculaire et une structure globale plus complexe. Il s'agit souvent de mélanges de plusieurs espèces moléculaires, pas toujours bien identifiées. Dans la plupart des cas, les essais d'activité font office d'identité.

4.3.2. Activité/Stabilité

Le contrôle d'activité d'un vaccin est le reflet de son pouvoir immunogène qui, en toute rigueur, ne pourrait être vérifié que par une inoculation d'épreuve de l'agent pathogène chez des sujets vaccinés. Les contrôles d'activité peuvent mettre en œuvre des essais in vitro pour les vaccins viraux vivants ou des mesures de charge antigénique pour les vaccins inactivés, mais également des essais in vivo de vérification du pouvoir protecteur ou immunogène sur l'animal pour les vaccins viraux et bactériens.

4.3.3. Sécurité

La sécurité des vaccins est garantie par des contrôles de pureté du principe actif au regard des contaminants microbiens (bactéries, champignons, levures, virus...), prions, protéines et ADN cellulaire. Des essais de stérilité bactérienne et fongique, de recherche des agents viraux étrangers, dosages des endotoxines bactériennes et des substances pyrogènes sont entrepris systématiquement. Pour les vaccins inactivés, aucune particule résiduelle infectieuse ou toxique pour l'homme ne doit être décelée.

Comme pour tous les autres médicaments, les vaccins peuvent être soumis à des essais pharmaceutiques caractéristiques de la forme pharmaceutique, l'étude des excipients et des conservateurs, la recherche d'impuretés, de substances apparentées ou de produits de dégradation. Ainsi, des contrôles physico-chimiques sont pratiqués en routine. Il peut s'agir aussi de la détermination de l'osmolarité du produit, du pH, de l'humidité résiduelle dans le cas des produits lyophilisés ou de la recherche de molécules comme le conservateur, l'agent d'inactivation, ou l'aluminium dans les vaccins adsorbés.

Tant que les vaccins sont pour la plupart des préparations injectables ils doivent répondre à un certain nombre d'exigences. Les principaux contrôles concernent:

- La limpidité pour les solutions,
- Le pH qui doit être aussi voisin que possible de la neutralité,
- La pression osmotique qui doit se rapprocher de celle du plasma,
- La recherche des substances pyrogènes,

- La stérilité,

4.3.4. Limpidité/contrôle optique [77] :

Le contrôle optique d'une préparation injectable comprend : le contrôle de son aspect, de sa coloration et le contrôle de sa limpidité.

Très souvent, dans les solutions injectables, l'apparition d'une coloration anormale est facile à détecter par un examen visuel du récipient sur fond blanc. Pour les solutions colorées les changements de couleurs sont détectés par comparaison avec un témoin et éventuellement avec une gamme étalon appropriée ou même à l'aide d'un électrophotomètre.

Dans le cas des récipients en verre, l'emploi du verre incolore rend plus facile le contrôle.

La limpidité est assurée par filtration clarifiante sur une membrane filtrante.

Des appareils ont été mis au point pour détecter les particules dans les ampoules. Ces appareils ont le défaut de ne détecter que les particules en suspension, c. à. d. celles qui peuvent être mises en mouvement par agitation des ampoules.

4.3.5. Neutralité [77,78]

Le pH joue un rôle important dans la fabrication des préparations injectables du fait qu'il conditionne:

- La tolérance par l'organisme et en particulier celles des hématies,
- La stabilité du produit donc sa conservation,
- Et parfois son activité.

Le pH du sang, de la lymphe et du liquide céphalorachidien donc des liquides de l'organisme est de l'ordre de 7,35 - 7,40.

Le pH des vaccins doit être proche de la neutralité. Mais il arrive souvent qu'un pH voisin de 7 ne soit pas compatible avec la stabilité du principe actif.

La tolérance et la stabilité d'un produit varient avec le pH et ces deux facteurs ne sont pas optimisés au même pH.

Si la stabilité de la substance active exige un pH non physiologique, elle peut être produite sous forme de poudre stérile à dissoudre au moment de l'emploi, dans de l'eau pour préparation injectable ou avec une solution isotonique neutre.

La méthode de détermination du pH est la potentiométrie. Elle est effectuée par la mesure de la différence de potentiel entre deux électrodes plongeant dans la solution à examiner, l'une des électrodes est sensible aux ions hydrogènes (le plus souvent, une électrode de verre) et l'autre est une électrode de comparaison (par exemple une électrode au calomel saturé).

4.3.6. Isotonie et osmolarité [77,78]

Les préparations injectables, qui doivent entrer en contact avec les liquides tissulaires, doivent avoir dans la mesure de possible la même pression osmotique que les liquides physiologiques. Ceci est particulièrement important pour les solutions intraveineuses qui devront avoir une pression osmotique voisine de celle du plasma sanguin.

La difficulté de la mesure directe de la pression osmotique a conduit les expérimentaux à l'évaluer indirectement. On préfère déterminer l'abaissement du point de congélation de la solution à examiner par rapport à celui de l'eau distillée. Cette baisse est proportionnelle à la pression osmotique, elle varie avec le nombre de particules dissoutes (ions et molécules).

D'après la loi de Raoult, on a :

$$\Delta t = - K_i C/M$$

Δt : Abaissement du point de congélation.

K : Constante qui ne dépend que du solvant.

C : Concentration en grammes pour 100 g de solvant.

M : Poids moléculaire de substance dissoute.

i : Coefficient de dissociation.

La relation entre l'osmolarité et l'abaissement du point de congélation Δt est:

$$\epsilon m = (\Delta t / 1,86) 1000 \text{ mosmol/Kg}$$

Il existe des appareils qui permettent la détermination directe de l'abaissement cryoscopique: Ce sont les osmomètres.

Les vaccins doivent être isotoniques, c'est à dire doivent avoir la même osmolarité qu'une solution à 9‰ de NaCl. Cette osmolarité est de 279 milliosmoles par kg. La valeur de l'abaissement du point de congélation est de $-0,52^\circ\text{C}$.

4.3.7. Les pyrogènes [77,78]

Les préparations injectables doivent être apyrogènes ; c'est à dire ne pas renfermer de substances susceptibles de provoquer, après injection, une brusque élévation de température.

Les substances pyrogènes peuvent être:

- Des substances naturelles d'origine minérale (Cu, Zn...),
- Des substances chimiques de synthèse,
- Des substances d'origine biologique le plus souvent des endotoxines.

Les pyrogènes bactériens sont le plus souvent des endotoxines des bactéries Gram-.

L'essai des pyrogènes est prescrit pour les volumes injectables de plus de 15 ml.

Au-dessous de 15 ml, l'essai est exigé seulement dans le cas où l'étiquette porte la mention «apyrogène».

L'absence de substances pyrogènes dans les solutions aqueuses injectables se vérifie en injectant un certain volume de ces préparations à des lapins dont on suit l'évolution de la température rectale.

4.3.8. Recherche des endotoxines bactériennes [79]

Les endotoxines bactériennes répondent à une définition plus précise que celles des pyrogènes. Ce sont des lipopolysaccharides de la paroi des bactéries Gram-.

L'essai des endotoxines bactériennes est connu sous le nom de «limulus test» ou l'essai LAL. Le réactif utilisé est un lysat d'amœbocytes d'un carpe en fer à cheval: le limule (*Limulus polyphemus*).

L'essai des endotoxines bactériennes est destiné à la détection ou la quantification des endotoxines produites par des bactéries Gram-, au moyen d'un lysat d'amœbocytes de limule. Il peut être réalisé par 3 techniques :

- **Gélification** : formation d'un gel en présence d'endotoxines.
- **Turbidimétrie** : développement d'une turbidité par clivage d'un substrat endogène.
- **Colorimétrie** : développement d'une coloration par clivage d'un complexe peptide-chromogène synthétique.

4.3.9. La stérilité [79]

L'essai de stérilité s'applique aux substances, préparations et produits qui, selon la pharmacopée, doivent être, stériles. Mais un résultat favorable signifie seulement qu'aucun microorganisme contaminant n'a pu être décelé dans l'échantillon examiné, dans les conditions de l'essai.

L'essai de stérilité est réalisé dans des conditions aseptiques, par exemple sous hotte à flux laminaire de classe A situé dans une salle propre de classe B ou, dans un isolateur. Les précautions prises pour éviter une contamination microbienne ne doivent pas affecter les micro-organismes recherchés.

➤ Milieu de culture :

- Milieu liquide au tioglycolate est principalement destiné à la recherche des bactéries anaérobies, mais il permet également la détection des bactéries aérobies.

-Milieu à 1 'hydrolysât de caséine et de soja est principalement destiné à la recherche des bactéries aérobies, mais il permet également la détection des levures et moisissures.

L'essai peut être réalisé soit par la technique de filtration sur membrane; soit par ensemencement direct du milieu nutritif avec le produit à examiner.

4.4. Exemple de contrôles de produit fini : vaccin BCG

Dans le présent chapitre, nous allons à titre d'exemple, présenter les différents contrôles et essais exigés pour le lot final du vaccin BCG.

4.4.1. Identification [78] :

Le vaccin BCG est identifié par examen microscopique des bacilles en frottis colorés (coloration de Ziehl), permettant de démontrer leur caractère acido-résistant, et par l'aspect caractéristique des colonies en culture sur milieu solide.

4.4.2. Recherche des Mycobactéries virulentes [78] :

- Utiliser 6 cobayes de 250 g à 400 g chacun, n'ayant pas subi de traitement susceptible de fausser l'essai.

- Injecter à chacun d'eux, par voie SC ou IM, une quantité de vaccin au moins équivalente à 50 doses humaines.

- Placer les animaux en observation pendant 42 jours au minimum, puis les sacrifier.

- Rechercher par autopsie des signes de tuberculose, sans tenir compte d'éventuelles réactions mineures au point d'injection.

- Examiner de même les animaux morts au cours de la période d'observation.

Le vaccin satisfait à l'essai si aucun des cobayes ne présente de signes de tuberculose et s'il ne meurt pas, pas plus d'un animal, pendant la période d'observation.

Si 2 animaux meurent pendant cette période et si l'autopsie ne révèle aucun signe de tuberculose, l'essai est répété sur 6 autres cobayes. Le vaccin satisfait à l'essai s'il ne meurt pas

plus d'un de ces cobayes dans les 42 jours suivant l'injection et si l'autopsie ne révèle aucun signe de tuberculose.

4.2.3. Réactivité dermique excessive [78]

- Utiliser 6 cobayes sains de 250 g au maximum chacun, de couleur blanche ou claire, n'ayant pas subi de traitement susceptible de fausser l'essai.

- Injecter à chacun d'eux, selon un plan aléatoire, par voie ID, 0,1 ml du vaccin reconstitué et 0,1 ml de ses 2 dilutions au 1/10 successives, ainsi que des doses équivalentes du vaccin de référence.

- Observer pendant 4 semaines le développement des lésions aux points d'injection.

Le vaccin satisfait à l'essai si la réaction qu'il produit n'est pas sensiblement différente de celle produite par le vaccin de référence.

4.4.4. Nombre d'unités viables [78]

La détermination du nombre d'unités viables contenues dans le vaccin reconstitué est faite par dénombrement des colonies sur milieu solide.

4.4.5. Stabilité thermique [78]

- Maintenir des échantillons du vaccin cryodesséché à 37°C pendant 4 semaines.

- Déterminer le nombre d'unités viables contenues dans le vaccin après chauffage et dans le vaccin non chauffé.

Le nombre d'unités viables contenues dans le vaccin après chauffage n'est pas inférieur à 20 % de celui dans le vaccin non chauffé.

4.4.6. Teneur en eau [78]

La teneur en eau est déterminée par semi-microdosage. La teneur en eau ne doit pas être supérieure à 3,0 %.

4.5. Contrôles au cours de la conservation et la distribution :

Pour que les vaccins soient efficaces, il faut qu'ils conservent leur activité depuis le moment de leur fabrication jusqu'à celui de leur utilisation. Un vaccin qui n'est pas conservé dans des bonnes conditions, au frais, ne protège pas de la maladie contre laquelle nous vaccinons [80].

4.5.1. La chaîne du froid :

De multiples facteurs interviennent dans la dénaturation des vaccins : les modifications du pH, la lumière, mais ce sont surtout la thermosensibilité des vaccins et la modification de la température de conservation qui posent le problème essentiel le plus difficile à résoudre.

Afin de maintenir leur qualité, tous les vaccins doivent être, sans interruption, stockés à une température appropriée depuis le lieu de production jusqu'au moment d'utilisation.

La chaîne de froid, grâce à laquelle les vaccins conservent leur activité, n'est pas seulement une succession de dépôts et de récipients réfrigérés, de boîtes isothermes et de glacières portatives mais comporte aussi des étapes intermédiaires assurées par les transporteurs, les administrateurs de programmes, les magasiniers et les vaccinateurs [81].

4.5.2. La structure de la chaîne du froid

La chaîne de froid se compose de deux parties complémentaires [82] :

➤ la chaîne fixe représentée par le réfrigérateur ;

Appareil de volume variable, entre 40 et 200 litres, fonctionnant à l'électricité ou mixte (électrique et /ou à gaz). Sa température doit être maintenue entre 0°C et +8°C, il est contrôlée par un thermomètre quatre fois par jour.

Les réfrigérateurs sont utilisés pour la conservation des vaccins au niveau des centres de santé et des dispensaires.

Quelques règles sont à respecter pour employer correctement un réfrigérateur [81] :

- dans le compartiment congélateur, des accumulateurs de froid seront placés pour aider à tenir les vaccins au frais en cas de panne ainsi que pour garnir les glacières;
- en disposant les vaccins, il faut laisser des vides entre les boîtes, en les séparant des solvants, afin que l'air puisse circuler et maintenir les vaccins à une température constante ;
- les étagères seront remplies avec des bouteilles en plastique remplies d'eau formant ainsi un volant de froid de sécurité en cas de panne ;
- la température du réfrigérateur sera vérifiée une ou deux fois par jour grâce à un thermomètre et notée sur une courbe, doit être placé au centre du compartiment de conservation, avec enregistrement si possible des températures maximales et minimales ;
- le début et la durée d'une panne seront scrupuleusement notés ainsi que les mesures prises pour protéger les vaccins ;
- il ne faut rien placer dans les portes et ne conserver ni nourriture, ni boisson dans un réfrigérateur destiné aux vaccins ;
- le dégivrage sera effectué chaque fois qu'il y a une couche de glace de quelques millimètres (maximum cinq), sur le compartiment congélateur. Au moment du dégivrage, les vaccins seront mis temporairement dans des boîtes isothermes.

➤ la chaîne mobile représentée par les boîtes isothermes et les glacières [81]:

Les boîtes isothermes sont employées dans de nombreuses parties du monde. Elles permettent de transporter pendant plusieurs jours de grandes quantités de vaccins vers les antennes de terrain, et de les garder au froid pendant le transport, au moment du dégivrage et en cas de panne de réfrigérateur. Elles doivent être bien isolées, solides et étanches.

Pour mieux conserver les vaccins, on dispose des accumulateurs de froid entre les boîtes de vaccins et les parois de la boîte isotherme. Par ailleurs, on place du papier entre les accumulateurs de froid et les boîtes de vaccins pour empêcher la congélation des vaccins inactivés surtout adsorbés.

Les mêmes précautions doivent être prises pour les *glacières portatives* qui permettent de transporter de petite quantité de vaccins, en voiture, au centre sanitaire ou pour emporter des vaccins pour une journée, à l'occasion d'une séance de vaccination dans une école, une entreprise, etc. La durée du maintien du froid dans une glacière portative peut être augmentée en la tenant à l'ombre et en renouvelant régulièrement la glace.

La température, à laquelle les vaccins doivent être conservés, doit être contrôlée régulièrement de façon à :

- Noter toute mauvaise manipulation des vaccins.
- Vérifier que le matériel est en bon état de marche.

Les outils utilisés pour contrôler le fonctionnement de la chaîne du froid sont de deux types [83,84]:

➤ ***Les indicateurs ou cartes de contrôle de température*** : qui accompagnent les vaccins depuis le dépôt central jusqu'aux centres périphériques (au moins une carte par lot envoyé aux centres périphériques). Ces indicateurs détectent tout dépassement de la température et sa durée, permettant ainsi aux vaccinateurs de juger de l'état des vaccins.

➤ ***Les outils de type thermomètres*** : donnent un renseignement sur l'état instantané de la température du vaccin sans prendre en compte son « histoire »

Mais la chaîne de froid n'est pas seulement un problème matériel, elle est aussi un problème de personnel qui assure le stockage et le transport des vaccins dans de bonnes conditions. L'importance du personnel qui fait fonctionner la chaîne du froid est capitale ; même avec le meilleur matériel de réfrigération et les meilleurs moyens de transport, la chaîne du froid perdra toute efficacité si le personnel ne s'occupe pas correctement des vaccins.

4.5.3. Les pastilles de contrôle des vaccins (PCV) [84,85]

Les pastilles de contrôle des vaccins, qui mesurent l'exposition à la chaleur, sont des étiquettes, sensibles au temps écoulé et à la température, que l'on fixe sur les flacons de vaccin au moment de la fabrication. Au moyen d'une modification progressive de leur couleur, ils avertissent les agents de santé et les responsables du stockage quand un vaccin a été exposé à une chaleur excessive et ne doit plus être utilisé.

L'information donnée par une PCV est simple. Si le carré intérieur est d'une couleur plus claire que l'anneau de référence externe, le vaccin peut être alors employé. Si ce carré est de la même couleur ou plus foncé que l'anneau extérieur, le vaccin ne peut plus être utilisé (Fig. 6).

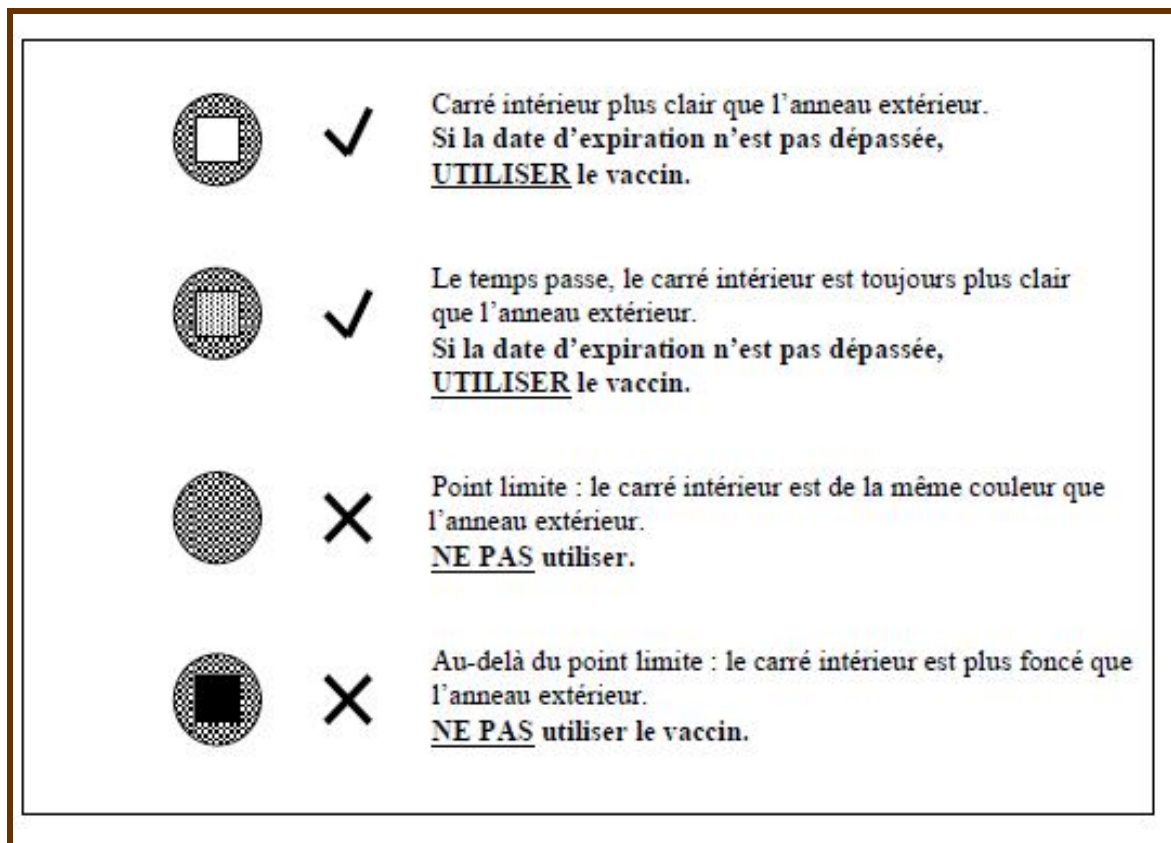


Figure 6: Pastille de contrôle du vaccin avec les quatre stades de l'exposition [85]

4.5.4. Epreuve de dégradation accélérée [85]

La connaissance de la stabilité du vaccin, notamment le taux de perte d'activité à une température donnée, peut aider à déterminer les conditions de stockage et décider si le vaccin doit être détruit, envoyé pour analyse ou utilisé.

Afin de déterminer l'effet de la chaleur ou du froid sur l'activité d'un vaccin, certains auteurs sont d'avis de déterminer la période de validité d'un vaccin en estimant la baisse d'activité subie lors des longues périodes de stockage à des températures variées. L'épreuve de dégradation accélérée (EDA) est plus pratique. Elle consiste à soumettre des échantillons à une gamme de températures élevées qui provoquent une dénaturation importante et facilement détectable dans un laps de temps relativement court. Le taux de cette dégradation est mesuré puis extrapolé pour les températures plus basses auxquelles les vaccins sont conservés.

La précision avec laquelle l'EDA permet de prévoir les taux de dégradation varie considérablement en fonction des gammes de températures utilisées, du nombre d'échantillons testés et du schéma de l'épreuve.

La température de conservation conditionne le taux de dégradation d'un vaccin : plus elle est élevée, plus la dégradation est rapide et forte, mais les taux peuvent varier considérablement. Cependant, le taux de dégradation (**B**) n'est pas l'unique facteur déterminant l'activité résiduelle (**Y_t**) d'un vaccin : le temps (**T**) pendant lequel le vaccin est conservé à une température donnée et son activité initiale (**Y₀**) interviennent également.

La relation entre ces trois facteurs s'exprime au moyen de la formule suivante :

$$Y_t = Y_0 - BT$$

En général, on peut dire que la stabilité des vaccins varie beaucoup. On peut les classer en fonction de leur résistance au stockage à des températures élevées. Les anatoxines diphtériques et tétaniques ainsi que les vaccins contre l'hépatite B étant les plus thermostables, le vaccin antirougeoleux lyophilisé et le BCG occupant une position intermédiaire et le vaccin antipoliomyélitique oral étant le plus fragile.

Les deux tableaux ci-dessous (VII, VIII) présentent un résumé des informations concernant la stabilité des vaccins couramment utilisés dans les programmes nationaux de vaccination et les autres vaccins viraux et bactériens.

Tableau VII : Stabilité des vaccins couramment utilisés dans les programmes nationaux de vaccination [85]

Vaccins ¹	Température de stockage (°C)			
	0-8	22-25	35-37	Plus de 37
Anatoxines diphtérique et tétanique dans les vaccins monovalents ou en éléments de vaccins associés ²	Stable pendant 3 à 7 ans.	Stable pendant des mois.	Stable pendant des semaines.	A 45°C : stable 2 semaines. A 53°C : perte de l'activité après quelques jours. A 65°C : perte de l'activité après quelques heures.
Vaccin contre l'hépatite B ²	Stable pendant 2 à 4 ans.	Stable pendant des mois.	Stable pendant des semaines.	A 45°C : stable pendant des jours.
Vaccin antirougeoleux ³	Stable pendant 2 ans.	Garde une activité (jusqu'à 50%) pendant au moins un mois.	Garde une activité satisfaisante pendant au moins une semaine mais pourrait perdre 20 à 50% d'activité en 1-4 et 2-6 jours d'exposition respectivement.	A 41°C : 50% de perte d'activité après 2-3 jours d'exposition. A 54°C : 80% de perte d'activité après un jour d'exposition.
Vaccin anti-amaril ³	Vaccins stabilisés : stables pendant 2 à 3 ans.	50% de perte après 3 à 10 mois d'exposition.	50% de perte après 10 à 20 jours d'exposition.	
Vaccin antioquelucheux ³	Stable pendant 18 à 24 mois malgré une diminution lente et continue de l'activité.	Stabilité variée : 2 semaines pour certains vaccins.	Stabilité variée : perte d'activité de 50% pour certains vaccins stockés pendant 1 semaine.	A 45°C : environ 10% de perte d'activité par jour. A 50°C : perte rapide de l'activité.
BCG ³	Stable pendant 1 an.	Stabilité variée : 20 à 30% de baisse de la viabilité en 3 mois d'exposition.	Stabilité variée : 20% de baisse de la viabilité en 3 à 14 jours d'exposition.	Instable. A 70°C : 50% de baisse en 30 mn d'exposition.
Vaccin antipoliomyélique oral ³	Stable pendant 6 à 12 mois.	Certains vaccins conservent leur titre après 1 à 2 semaines d'exposition.	Instable. Utilisation des PCV. Le titre n'est plus satisfaisant en 1 à 3 jours.	Très instable. A 41°C : 50% de perte en un jour. A 50°C : le titre satisfaisant disparaît en 1 à 3 heures d'exposition.

1. Ces données concernent les vaccins antirougeoleux, anti-amaril et le BCG lyophilisés ; les autres vaccins se présentent sous forme liquide. Les vaccins reconstitués perdent rapidement leur activité et il faut les jeter à la fin de chaque séance de vaccination. Le BCG reconstitué ne renferme aucun agent bactériostatique et il existe un risque de contamination. Le vaccin anti-amaril reconstitué doit être administré rapidement après reconstitution (dans l'heure qui suit). Si l'on peut le garder continuellement dans un bain glacé, on peut l'utiliser tout au long d'une séance de vaccination, mais il faut le jeter ensuite.
2. Vaccins adsorbés sur sels d'aluminium. Il ne faut jamais les congeler.
3. Stockage optimal à long terme à - 25 °C ou à des températures inférieures. Il convient de garder à part le diluant et de ne jamais congeler celui-ci.

Tableau VIII : Stabilité des autres vaccins viraux et bactériens [85]

Vaccins ¹	Températures de stockage (°C)			
	0-8	22-25	35-37	Plus de 37
Vaccin antipolio-myélique inactivé	Stable pendant 1 à 4 ans	Diminution de la teneur en antigène D ¹ du type 1 en 20 jours	Disparition de la teneur en antigène D du type 1 dans certains vaccins	Pas de données précises disponibles
Vaccin anti-méningococcique polysidique	Stable pendant 2 ans	Vaccin du groupe A : stable pendant 12 jours ; groupe A + C : stable pendant des mois	Demi-vie ² : 4 semaines	Pas de données disponibles
Vaccin antirabique obtenu par culture sur cellules diploïdes humaines	Stable pendant 3,5 ans	Conservation de l'immunogénicité après expédition, transport et stockage de 11 semaines	Stable pendant 4 semaines	Pas de données disponibles
Vaccin contre l'encéphalite japonaise	Stable pendant un an ; baisse d'activité d'environ 5 % en 52 semaines de stockage	Stable pendant 20 semaines ; baisse d'activité d'environ 9 % pendant cette durée de stockage	Stable pendant 8 semaines ; baisse d'activité d'environ 14 % pour 18 semaines de stockage	A 40 °C : baisse d'activité d'environ 10 % après 2 semaines de stockage et de 27 % après 6 semaines
Vaccin antityphoïdique oral vivant Ty21	Réfrigération nécessaire. La durée de vie dépend de la teneur en humidité résiduelle	Le stockage prolongé entraîne une diminution progressive du nombre des particules viables	Diminution rapide du nombre des particules viables. Garde une activité minimale après 12 heures d'exposition	Pas de données disponibles

1. La teneur en antigène D est établie in vitro par la méthode ELISA. Les normes pour le VPI sont exprimées en unités d'antigène D ; les VPI à activité renforcée renferment 40, 8 et 32 unités d'antigènes D du type 1, 2 et 3 respectivement.
2. Demi-vie : temps au bout duquel on constate une baisse de 50 % de l'activité initiale.

4.5.5. Epreuve d'agitation des vaccins [86]:

Le « test d'agitation » permet de savoir si les vaccins adsorbés (DTC, DT, AT ou anti-hépatite B) ont été soumis à des températures de congélation ayant pu les endommager. Après congélation, le vaccin n'a plus l'aspect d'un liquide trouble et homogène, mais a tendance à former des flocons qui se déposent au fond du flacon après agitation. La sédimentation est plus rapide dans un flacon qui a été congelé que dans un flacon (du même fabricant) qui ne l'a pas été.

1- Prenez deux flacons de vaccin DTC : un premier dont vous soupçonnez qu'il s'est congelé et un second du même fabricant dont vous êtes sûrs qu'il ne s'est jamais congelé,

2- Agitez les deux flacons,

3- Examinez le contenu des deux flacons (Figure 7),

4- Laissez les vaccins reposer pendant 15 à 30 minutes,

5- Examinez à nouveau le contenu des deux flacons (Figure 7).

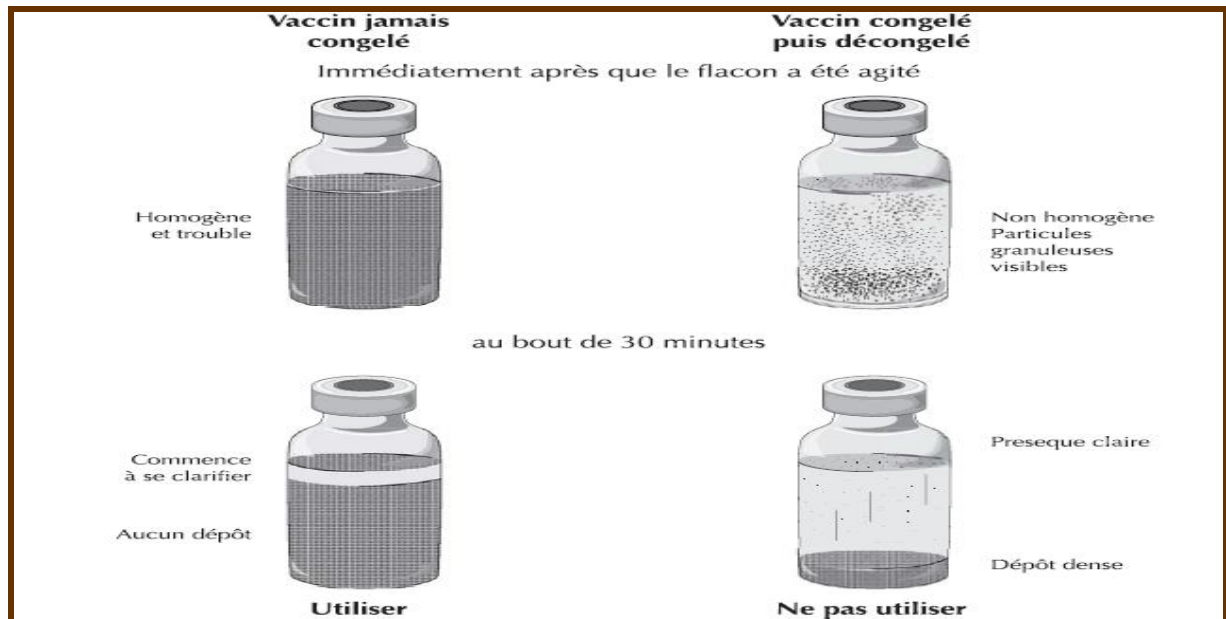


Figure 7 : Epreuve d'agitation du vaccin [86]

***Commercialisation
des vaccins***



5. La commercialisation des vaccins :

5.1. Autorisation de mise sur le marché :

La réglementation européenne relative à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les médicaments à usage humain classe les vaccins dans les médicaments immunologiques. L'évaluation d'un vaccin est donc identique à celle d'un médicament [87].

L'AMM sanctionne le développement réussi d'un vaccin. Elle repose sur une documentation réglementée : Le dossier d'enregistrement.

Le dossier de demande de l'AMM d'un vaccin expose et argumente les différents aspects de l'évaluation medico-technique selon un format type utilisé au niveau européen. Il est déposé devant la commission d'AMM.

La partie pharmaceutique comprend des informations sur les points suivants : compositions, procédure de fabrication et sa validation, contrôle des matières premières, des produits intermédiaires, du produit fini.

L'ensemble des informations qui documentent la sécurité virale d'un vaccin est présenté conformément aux recommandations européennes.

Les informations pharmaco-toxico-cliniques présentent les résultats des études requises chez l'animal et les résultats des études cliniques de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité.

Pour les pays de l'union européen, La procédure d'enregistrement peut être de trois types : centralisée, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée [88].

5.1.1. La procédure centralisée

La procédure centralisée est coordonnée par l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'AMM est octroyée de façon centralisée contraignante pour l'ensemble des états membres de l'Union européenne, mais ouvrant le marché à l'ensemble des pays de la communauté européenne [89].

Le demandeur soumet un dossier à l'EMA, l'avis scientifique est rendu par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). La décision administrative revient à la Commission européenne après consultation officielle des états (Comité permanent). L'AMM octroyée de façon centralisée est contraignante pour l'ensemble des vingt-cinq états membres de l'union européenne [89].

5.1.2. La procédure de reconnaissance mutuelle [90]

La procédure de reconnaissance mutuelle permet la reconnaissance, par un ou plusieurs états membres, de l'AMM octroyée par un état membre.

L'enregistrement se fait d'abord dans un seul état membre (état membre de référence) ; l'AMM est ensuite reconnue par un ou plusieurs autres états membres concernés. Comme pour une procédure nationale, le dépôt du dossier est effectué dans chaque état membre concerné, l'avis scientifique est rendu par la Commission d'AMM et la décision administrative est sous la responsabilité de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). L'AMM est octroyée de façon nationale. Elle comprend la décision nationale, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage harmonisés entre les états concernés à la fin de la procédure de reconnaissance mutuelle.

5.1.3. La procédure décentralisée [91]

Un dossier de demande d'AMM est soumis par un laboratoire pharmaceutique pour un médicament pour lequel il n'existe pas d'AMM dans l'Union européenne. Un état membre (état membre de référence) émet un rapport avec proposition de RCP, notice et étiquetage. Ce rapport est commenté par les états membres dans lesquels le laboratoire pharmaceutique souhaite avoir une AMM. À l'issue de la procédure, les états membres octroient nationalement l'AMM. La notification comporte la décision, le RCP, la notice et l'étiquetage harmonisé par les états à la fin de la procédure.

Finalement, ce n'est que lorsqu'un avis favorable aura été prononcé par chacun des trois groupes d'évaluation (pharmaceutiques, sécurité virale, et toxico-clinique) est approuvé par la commission d'AMM que le directeur général de l'agence du médicament prendra la décision d'octroyer l'AMM du vaccin.

5.2. Le marché des vaccins

5.2.1. Opportunité du marché vaccinal

Au cours des huit premières années de ce siècle, le marché mondial des vaccins a pratiquement triplé, pour atteindre, selon des estimations récentes, 17 milliards US\$ de recettes dans le monde à la fin du premier semestre de 2008 (92). Cet accroissement représente un taux de croissance annuel de 16%, ce qui fait de ce marché l'un des secteurs industriels dotés de la croissance la plus rapide ; une croissance plus de deux fois plus rapide que celle du marché des produits thérapeutiques. Cette expansion est due pour la plus grande part aux ventes dans les pays industrialisés de vaccins plus récents et relativement plus chers, qui représentent plus de la moitié du montant total des ventes dans l'ensemble du monde [92].

450 vaccins sont aujourd'hui en développement. Depuis ces dernières années, l'activité vaccin est relancée par les acteurs impliqués. Quatre laboratoires, GSK, Wyeth, Sanofi Pasteur MSD et Novartis, se partagent plus de 70 % de ce marché de niches [93].

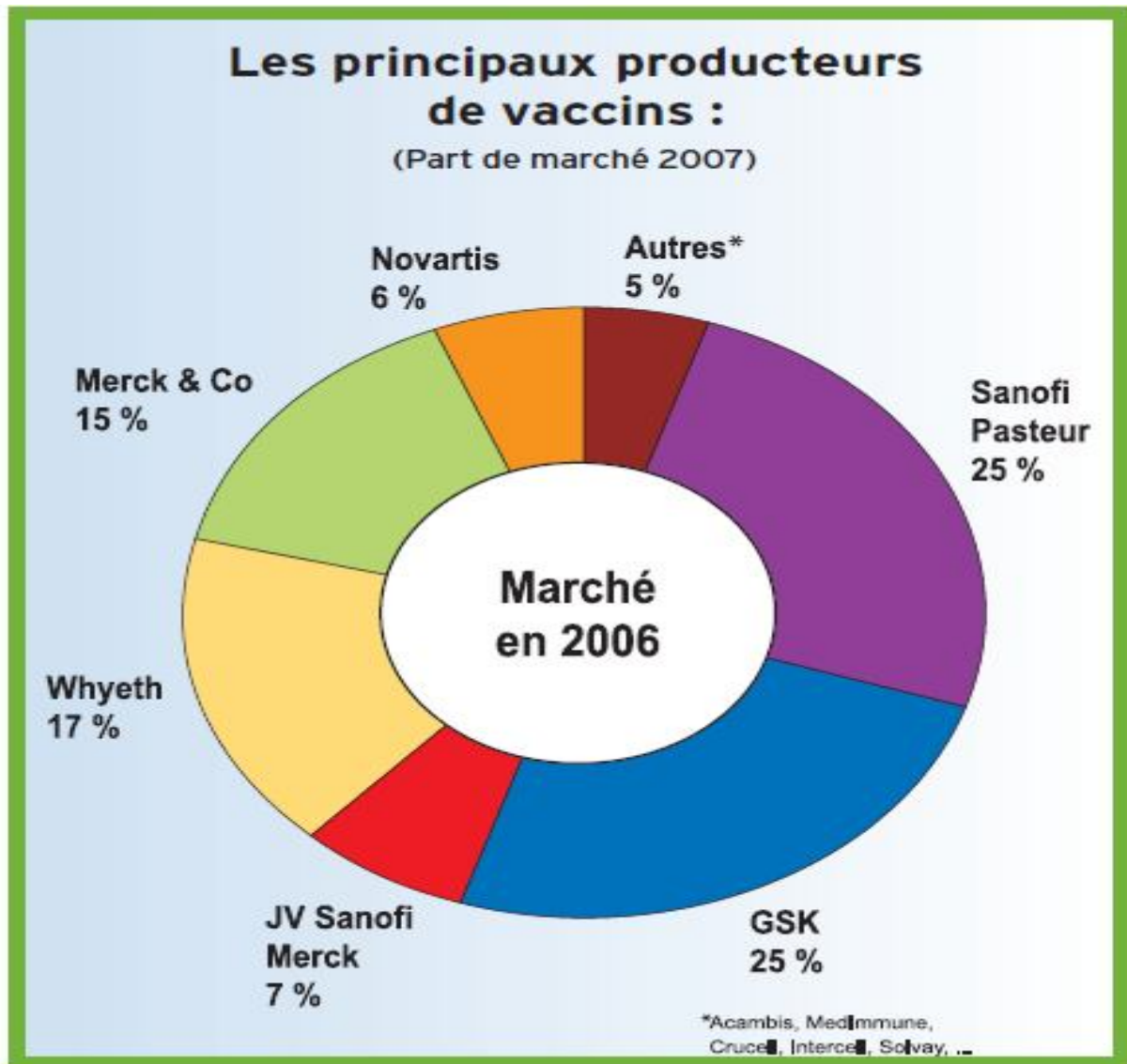


Figure 8 : les principaux producteurs de vaccins en 2006 [62]

Les besoins encore insatisfaits des populations en termes de santé publique, de maladies infectieuses sont de réelles opportunités pour les laboratoires producteurs de vaccins. D'autant plus que ces besoins s'additionnent au vieillissement de la population, à la découverte et la compréhension de nouvelles maladies et/ou de maladies récemment investiguées. Les maladies d'addiction telle la nicotine, les maladies chroniques en pleine expansion et les cancers sont des secteurs encore peu exploités et offrant de belles perspectives d'évolution.

Si l'industrie mondiale du vaccin ne représente qu'une faible part de l'activité santé, elle représente un domaine d'activité stratégique. Stratégique puisqu'elle doit répondre à des demandes de vaccins déjà sur le marché, mais aussi innover pour répondre aux pathologies prévisibles.

Le marché des vaccins se répartit en plusieurs classes [94] :

- *Le marché pédiatrique* : Il représente quasiment la moitié des parts de marché. Il répertorie les vaccins contre le méningocoque, la diphtérie, le tétanos, la polio, les infections à Streptocoque et à Rotavirus par exemple.
- *Le marché adulte* : il regroupe les vaccins contre les maladies nosocomiales, les vaccins voyageurs (fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise), et les vaccins destinés aux personnes âgées.
- *Le segment vaccin hépatique* est dédié à l'hépatite B et E.
- Dans la catégorie « *vaccins prophylactiques* », nous retrouvons les vaccins anticancéreux (cancer du col de l'utérus)
- *Le marché vaccins thérapeutiques* cible les infections comme le VIH, les addictions (ex : Nicotine) ou certains cancers comme celui de la prostate.

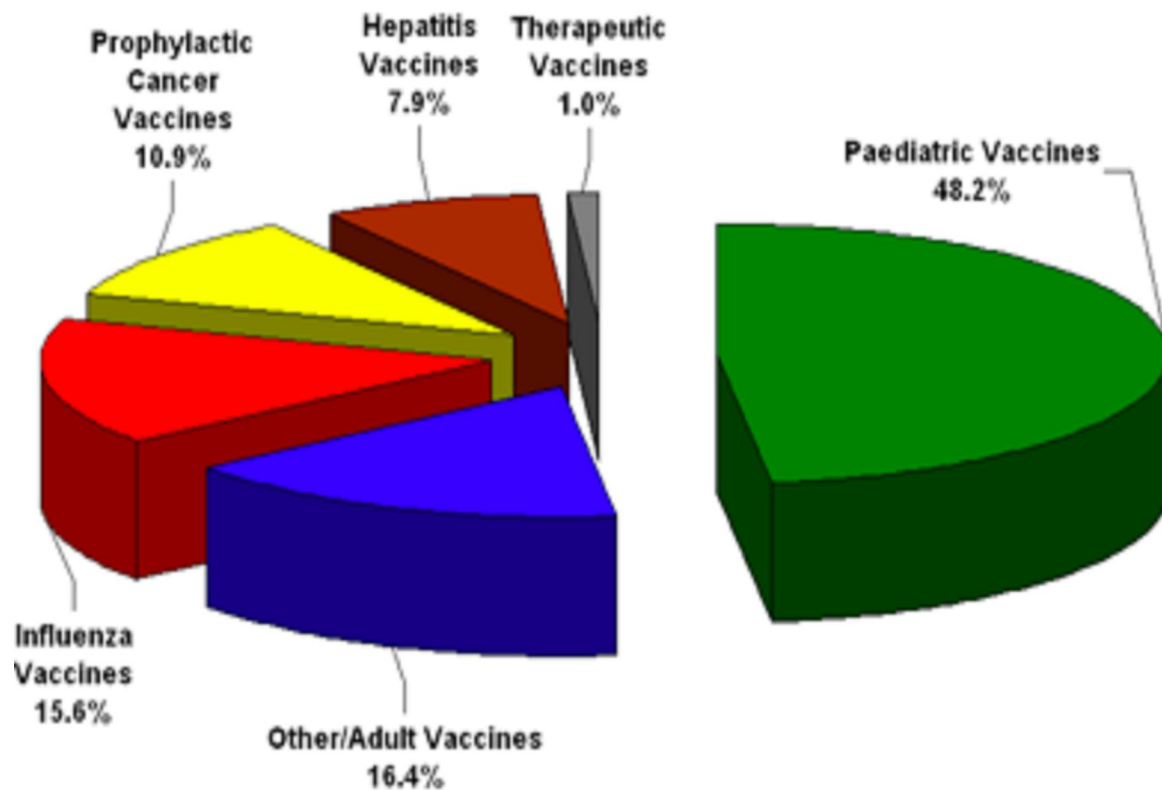


Figure 9: répartition du marché en classe de vaccins [63]

5.2.2. Force et faiblesse du marché vaccinal

5.2.2.1. Force du marché

• Rapport coût/efficacité

Des études de recherches commanditées par la banque mondiale et d'autres agences indépendantes, ont démontré que parmi les interventions dont nous disposons actuellement, la vaccination est l'une des plus rentables en termes de coût-efficacité. Ces études démontrent aussi que l'amélioration de la santé est un déterminant majeur pour la réduction de la pauvreté et la promotion du développement national [95].

• **Un fort retour sur l'investissement :**

Les vaccins ont la capacité de devenir des « blockbusters », c'est à dire de dégager plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaire (Ex de Sanofi Aventis et du vaccin contre la grippe en 2009). Le Prevenar (vaccin contre le pneumocoque conjugué) de Wyeth a atteint les 1.5 Milliards de dollars en 2005 [96] et 3 milliards de dollars en 2008 [97]. Le Gardasil (vaccin contre le cancer du col de l'utérus) de Merck en est un autre exemple avec des ventes atteignant les 2.8 milliards de dollars. D'autres vaccins ont eu des potentiels de « blockbuster » comme ceux contre le Rotavirus de GSK ou Merck [94].

• **Absence de générique :**

A la différence des autres médicaments basés sur de petites molécules, développer la capacité de production des fournisseurs émergents requiert un important transfert de technologies, ou de savoir-faire, et il n'est pas possible de procéder à la production d'un vaccin par simple 'ingénierie inversée'. Il n'existe pas de «vaccin générique», car il est impossible de certifier que les vaccins produits par différents fabricants sont identiques. Par conséquent, à l'instar des médicaments biologiques, les vaccins ne peuvent pas être autorisés sur la base d'une 'bioéquivalence' avec d'autres vaccins déjà autorisés [33].

5.2.2.2. Faiblesse du marché

• **Le coût de l'innovation :**

Les investissements en R&D, les processus de production, les nombreux essais cliniques et les contraintes réglementaires actuelles représentent un fort investissement à rentabiliser pour les industries de santé. Les risques pris par les producteurs de vaccins pendant les années de R&D sont importants : les équipements sophistiqués et les savoirs faire très pointus impliquent de nouer des liens avec des entreprises innovantes (partenariats privés/publics). La R&D représente plus de 20% du chiffre d'affaire des laboratoires pharmaceutiques [98].

Tableau IX : Coûts estimés de la recherche et du développement des vaccins (en millions de dollars) [33]

Étape	Découverte et préclinique	Phase 1 et 2	Phase 3	AMM	Total
Coût	5 – 15	4 – 10	50 - 120	2 - 3	60 – 145
Chance de réussite	40%	33%	75%		10%
Coût ajusté, tenant compte des risques					135-350

La mise au point donc des vaccins est très coûteuse et comporte des risques d'échecs élevés ; les projets de vaccin même les plus promoteurs peuvent capoter à n'importe quel stade.

• Le temps de mise sur le marché :

Le temps de mise sur le marché des vaccins est plus long que pour les produits classiques. Les essais cliniques nécessitent d'importants effectifs et les effets indésirables sont très peu tolérés. De plus, les réglementations sont drastiques et imposent des contrôles de sécurité et d'efficacité. Le temps de production est très long aussi (18 mois à 2ans) car il nécessite d'importants contrôles qualité.

5.3. Spécificité marketing du marché des vaccins

5.3.1 : cycle de vie du vaccin

Le cycle de vie d'un produit pharmaceutique représente une courbe de Gauss, et chaque phase du cycle a ses caractéristiques qui lui sont propres [99] (Fig.10). Le retour sur investissement n'est visible que quelques années après le lancement, facteur que les entreprises tendent à accélérer. Leur but étant d'obtenir un retour sur investissement le plus rapidement possible.

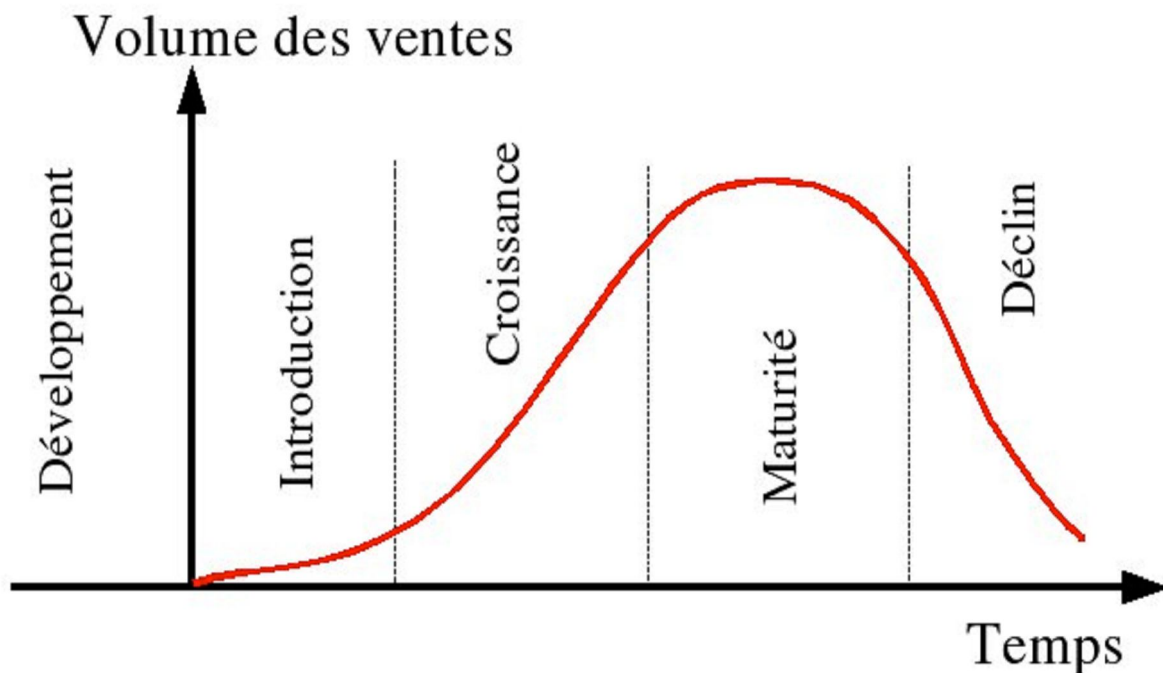


Figure 10: le cycle de vie d'un produit [68]

- La phase d'introduction: Elle est caractérisée par une croissance faible due à l'introduction progressive du produit sur le marché.

- La phase de croissance : La pente de la courbe en volume est maximale, c'est au cours de cette période que les ventes augmentent rapidement et considérablement. Le produit commence à rapporter en termes de bénéfices pour l'entreprise.

- La phase de maturité : Cette phase est caractérisée par un ralentissement des ventes en volume. En revanche, c'est à ce moment que le produit génère le plus grand retour sur investissement.

- La phase de déclin : Le volume de vente chute [100].

Cette représentation en cloche du cycle de vie d'un médicament est encore plus accentuée pour un vaccin visant une maladie endémique. Durant la phase de croissance, les ventes de volumes de doses sont considérables, puis la phase de maturité est très courte. Lorsque les campagnes de vaccination (vaccination de masse) sont passées, les ventes diminuent énormément pour ne représenter qu'un faible volume et s'ensuit très rapidement la phase de déclin.

5.3.2 : Spécificité de la commercialisation des vaccins dans les pays en développement

Dans l'industrie du vaccin on parle de matrice des 4A. Cette matrice doit donc être optimisée pour optimiser les ventes du vaccin. Les 4A signifient : Acceptability, Availability, Accessibility, Affordability [101].

5.3.2.1. Acceptabilité [102] :

L'organisation mondiale de la Santé, par le biais de son programme mondial des vaccins et vaccinations (GPV), va conseiller l'UNICEF et les autres institutions sur l'acceptabilité de principe des vaccins que ces dernières envisagent d'acheter. L'objectif de cette évaluation est de vérifier que ces vaccins satisfont aux spécifications de l'institution des nations unies concernée et satisfont aux normes recommandées par l'OMS, notamment à celles relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Il s'agit de faire en sorte que les vaccins utilisés dans les programmes nationaux de vaccination des différents pays soient à la fois sûrs et efficaces et répondent à certaines spécifications d'ordre opérationnel concernant la présentation et l'emballage.

La procédure d'évaluation établie par l'OMS est basée sur les principes suivants :

- confiance dans l'Autorité nationale de Contrôle (ANC) du pays de fabrication;
- compréhension générale du procédé de production et des méthodes de contrôle de la qualité;
- évaluation de la régularité de la production par le biais de l'observance des spécifications relatives aux BPF;
- tests randomisés appliqués aux vaccins afin de surveiller l'observance des spécifications de façon continue;
- surveillance des plaintes en provenance du terrain.

5.3.2.2 : Disponibilité [33,103]:

Pour répondre aux besoins des populations, le produit doit être disponible. Mais, il semble que trois grands défis font obstacle à une utilisation plus étendue des vaccins.

- La propriété intellectuelle :

L'entreprise découvrant un nouveau vaccin va le breveter et il ne pourra donc pas être réalisable par une autre entreprise avant la fin du brevet, ce qui empêche aux producteurs locaux de mettre à disposition le même vaccin à un coût moindre. La propriété intellectuelle favorise donc l'innovation mais pas l'accès à la vaccination.

- Le retour sur investissement :

Les incitations commerciales pour l'industrie pharmaceutique à investir en recherche et développement quant aux maladies affectant principalement les pays pauvres, comme le paludisme, la tuberculose, le VIH et d'autres maladies tropicales sont insuffisantes. Dans le passé, les vaccins développés contre les maladies touchant les pays riches, comme la rougeole et la polio, ont été utilisés de façon généralisée et efficace dans les pays en voie de développement.

Il n'existe cependant aucune raison commerciale de développer des vaccins pour des maladies qui sévissent principalement dans les pays les plus pauvres et pour lesquelles le marché dans les pays riches serait très limité. Bien que ces maladies tuent des millions de personnes, les communautés affectées ne peuvent acheter les vaccins au prix qui permettrait à ceux qui les développent de recouvrer les coûts de recherche et de développement.

- Le prix du vaccin :

Certains vaccins existants sont trop chers pour les pays en voie de développement ; alors, même dans les pays où des enfants peuvent être vaccinés, les gouvernements n'ont pas les moyens d'acheter l'ensemble complet de vaccins infantiles tout particulièrement les nouveaux vaccins plus chers. Il existe un cercle vicieux de financement par des dons imprévisibles et insuffisants, ce qui entraîne une expression imprévisible et insuffisante de la demande de la part des gouvernements, ce qui réduit à son tour les investissements en production de vaccins, fait augmenter les coûts à l'unité et contribue aux ruptures de stock.

5.3.2.3 : *Accèsibilité [104] :*

Le vaccin doit être accessible pour les patients, dans des endroits où les patients peuvent venir le récupérer, ou se faire vacciner (ex : dispensaire de proximité). Cependant le manque de ressources nécessaires comme la faiblesse des infrastructures, de prestation des services peuvent être des obstacles importants à la vaccination. Néanmoins le facteur limitant la vaccination est le respect de la chaîne du froid que nécessitent ces vaccins, même dans les zones très isolées, ce qui implique un contrôle important de la chaîne du froid.

5.3.2.4 : *Abordable [105,106]:*

Le vaccin doit être abordable pour les payeurs (utilisateurs finaux ou institutions qui les paient). Dans les pays en voie de développement, le prix est un réel problème car il empêche l'accès des patients à de nombreux vaccins.

L'alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI) a été fondée en 2000 dans le but d'améliorer l'accès des vaccins aux enfants dans les pays les plus démunis. Elle a comme membre : l'UNICEF, L'OMS, la banque mondiale, le programme Bill et Melinda

Gates pour les vaccins de l'enfance, la fondation Rockefeller et en partenariat avec les gouvernements et l'industrie pharmaceutique. Cette alliance permet à de nombreux pays d'avoir accès aux 6 vaccins de bases, plus Hépatites B et heamophilus influenza (hib). Elle tente d'introduire de nouveaux vaccins comme rotavirus et pneumo. En revanche, face à une baisse importante de financements auxquels fait face GAVI, il sera difficile de parvenir à ces objectifs sans diminution des prix des vaccins ainsi qu'une nouvelle impulsion financière.

Le marché des vaccins est souvent contrôlé par une entreprise novatrice, dont le monopole est assuré pour une longue période. Cette absence de concurrence permet donc aux entreprises de fixer des prix élevés. Cependant ce pouvoir est équilibré par l'influence des acheteurs du secteur public et en particuliers par des mécanismes d'achat groupé (UNICEF, PAHO). De plus les achats négociés avec GAVI par exemple permettent d'envisager une diminution des prix contrebalançant les investissements souvent considérables (infrastructure, R&D, réglementaire).

5.3.3 : Le marketing support selon les phases de développement [107]

Une étude menée par Best practices LLC auprès des compagnies pharmaceutiques telles que Abbott ; Amgen, Astrazeneca, Aventis, Bayer et d'autres a permis de mettre en évidence l'importance de certaines activités marketing à des moments du cycle de développement d'un produit.

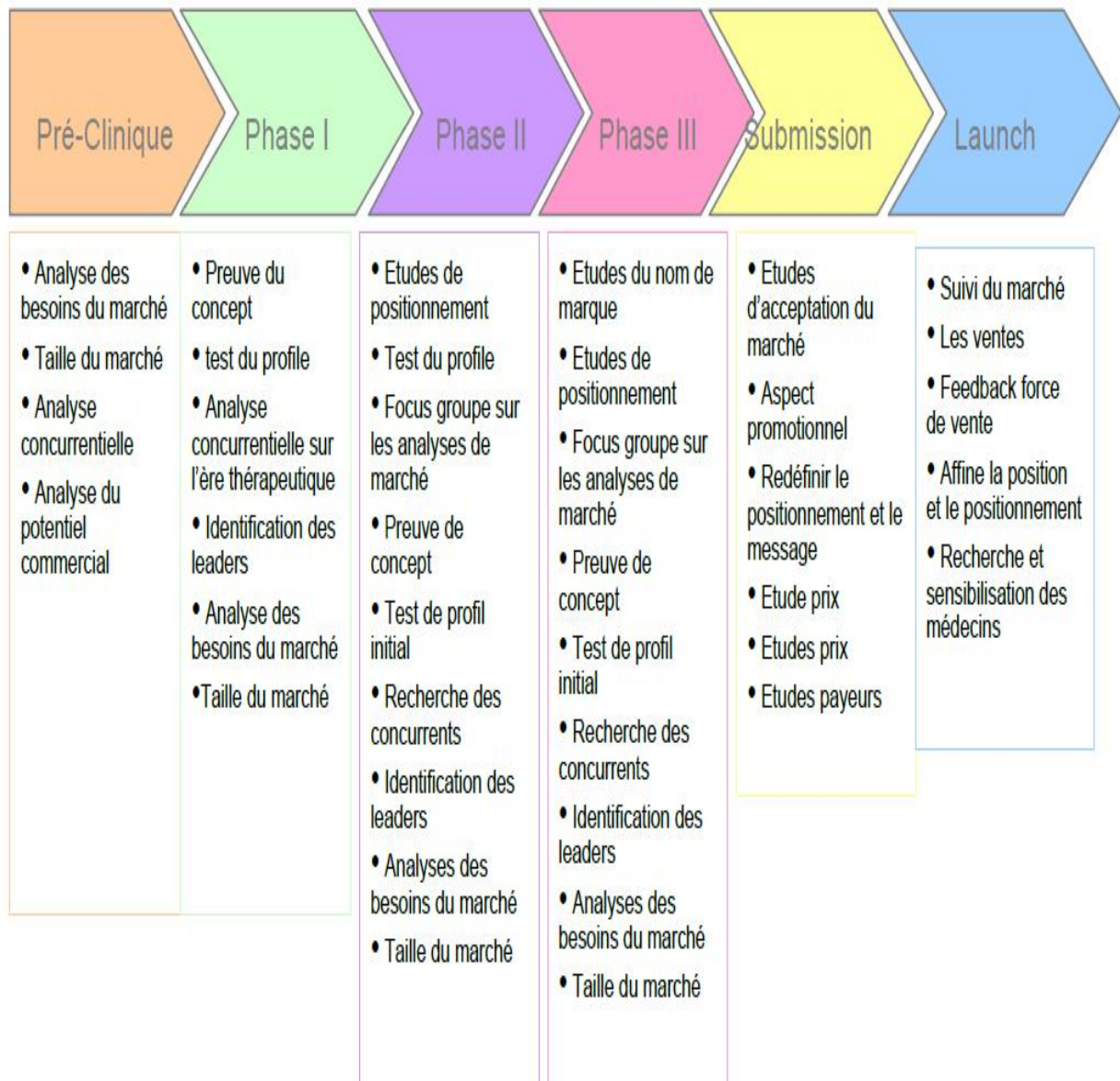


Figure 11: Activités marketing pendant les différents stades cliniques [107]

Nous observons donc qu'en phase préclinique, les études du marché et les analyses économiques sont primordiales, alors qu'en Phase I, ce sont des activités plus spécifiques liées au produit ainsi que des analyses concurrentielles (fig.11). En phase II, les entreprises cherchent d'avantage à mettre en place la stratégie en recherchant le potentiel du produit : positionnement, avantage concurrentiel, profil produit. En phase III, les activités commerciales s'intensifient pour affiner la stratégie : nom de marque, positionnement, packaging, stratégie promotionnelle.

5.3.4 : la surveillance post-marketing

Au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), les données issues des essais cliniques permettent de préciser l'efficacité d'un médicament. Les effets indésirables de survenue précoce et d'incidence relativement élevée (réactions locales ou fièvre postvaccinales) sont identifiés dans les essais du dossier d'AMM. En revanche, l'effectif de ces essais est insuffisant pour identifier les effets indésirables rares ou retardés. La surveillance des médicaments est donc indispensable après l'AMM et des structures adaptées ont été mises en place par les autorités de santé pour l'assurer [108].

La pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable résultant des médicaments. Elle inclut donc les vaccins [109]. Elle est fondée, comme pour tous les médicaments, sur la « notification spontanée », fondamentale pour déclencher des alertes qui seront confirmées ou non par des études pharmaco-épidémiologiques.

Deux sources d'informations permettent d'avoir connaissance des effets indésirables rares liés aux vaccinations : la notification spontanée qui émane des médecins pratiquant la vaccination et la pharmaco-épidémiologie qui est organisée par les structures en charge de la pharmacovigilance.

- Notification spontanée

La déclaration des effets indésirables est l'unique façon d'identifier les risques rares liés à la vaccination permettant une éventuelle prise de décision de santé publique. Les effets indésirables sont à déclaration obligatoire [108].

La déclaration, faite par le médecin ayant observé l'effet indésirable, qu'il soit ou non le prescripteur, est adressée au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont dépend le notificateur. Le CRPV analyse l'effet indésirable suivant une méthodologie qui établit l'importance de la relation entre chaque médicament pris par le patient (et pas seulement celui a priori suspect) et l'effet indésirable [110].

Le signalement par déclaration spontanée est loin d'être exhaustif, puisqu'on estime que seuls 1 à 10 % des effets indésirables graves sont notifiés. Cela retarde voire empêche l'identification des effets très rares, et l'éventuelle décision de santé publique les concernant. Cela n'est pas spécifique aux vaccins mais peut être plus grave dans la mesure où un vaccin est administré à des sujets sains. Les causes de sous notification sont l'ignorance de l'obligation de la déclaration aux CRPV et de ses conséquences en termes de santé publique mais aussi les contraintes pour le médecin du suivi des dossiers par les CRPV.

- Pharmaco-épidémiologie [111]

La pharmaco-épidémiologie vise à confirmer ou infirmer les alertes identifiées par la notification spontanée. Elle s'appuie sur des méthodologies qui tentent d'évaluer le lien entre un événement indésirable notifié et un vaccin, et de quantifier le risque lié au vaccin dans la survenue de cet événement. Elle est particulièrement adaptée aux suspicions d'événements rares ou très tardifs. Elle procède par le suivi systématique de larges populations s'appuyant sur des bases de données (administratives, consultations, hospitalisations, registres vaccinaux

Le registre est un recueil systématique de tous les cas d'un événement donné (l'effet indésirable) dans une zone géographique déterminée. Il décèle les modifications de fréquence d'une pathologie et les compare à la date d'introduction du vaccin. C'est ainsi qu'a été évoqué, puis rejeté, le rôle possible du vaccin ROR dans la survenue d'un autisme ou d'une

maladie de Crohn. Les études cas « attendus–observés » comparent le nombre d’effets indésirables enregistrés dans une population à ceux attendus dans la même population en l’absence de vaccin. La durée et le coût des études de cohorte sont un obstacle à leur réalisation.

Conclusion



Conclusion

L'élaboration du vaccin est toujours longue et difficile. Du laboratoire à la mise sur le marché, il peut se passer plusieurs années avant qu'un vaccin ne voit le jour. La création du vaccin est un long processus composé de plusieurs étapes, qui débute par l'identification de l'agent infectieux et ne se termine que lorsque son inoculation est efficace et sans danger.

La recherche sur les vaccins ne cesse de continuer. Le développement du génie génétique et des vaccins recombinants a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives à la vaccination. Au-delà des traditionnels vaccins prophylactiques, la recherche s'oriente vers la création de nouveaux vaccins thérapeutiques. Les grands défis et les grands espoirs en ce début de siècle concernent essentiellement le développement de vaccins thérapeutiques contre le SIDA ou contre certains cancers. Il est possible de citer le vaccin anti- β HCG qui est en cours de développement pour contrer les cancers β HCG dépendants comme le cancer des ovaires, le cancer des testicules, le cancer colorectal ou le cancer du sein.

Outre le développement de nouveaux traitements, l'accès à la vaccination est aussi une problématique en vue. L'OMS souhaite que l'accessibilité à la vaccination soit la plus large possible, et ce notamment pour les pays en voie de développement. Pour améliorer l'accessibilité des vaccins, les recherches doivent intégrer la notion du coût du traitement afin de diminuer les dépenses pour les campagnes de vaccination. Les deux paramètres intervenant dans le coût élevé de la vaccination sont : la nécessité d'un encadrement médical pour effectuer la campagne de vaccination (à cause de l'utilisation globale de la voie parentérale pour l'administration de vaccins) et surtout le coût de production des vaccins.

Concertation voire partenariat entre industriels, professionnels de santé, autorités de santé, organisations non gouvernementales, associations et le public sont indispensables pour apporter des éléments de réponses afin d'améliorer l'accès du plus grand nombre aux vaccins actuels comme aux vaccins futurs.



Résumé

RÉSUMÉ

Titre: les vaccins: développement, fabrication et commercialisation

Auteur: Fatima Bouifergane

Mots-clés: Vaccins-développement-fabrication-contrôle de qualité-marché des vaccins

La vaccination est l'une des grandes victoires de la médecine moderne et constitue un outil de prévention et de lutte contre les maladies infectieuses dans le monde.

Les vaccins ont de particulier qu'ils sont administrés à un grand nombre de personnes en bonne santé, dans le cadre des programmes de santé publique; c'est pourquoi l'innocuité et la qualité de ceux-ci sont essentielles.

Après une présentation des généralités et de l'histoire des vaccins, nous nous attachons, dans ce présent travail, à faire le tour de leur développement, leur fabrication et leur commercialisation.

La recherche et le développement d'un nouveau vaccin, tout comme le développement d'un médicament, passent par une série de phases de plus en plus coûteuses, de la recherche exploratoire en laboratoire au développement de processus de fabrication, en passant par des essais cliniques de grande échelle. Les études chez l'homme sont précédées d'une phase de développement préclinique comprenant des études pharmacologiques et toxicologiques.

La fabrication proprement dite du vaccin se fait en deux étapes: la fabrication biologique et la fabrication pharmaceutique. Au terme de ces deux étapes, des vaccins stabilisés, stériles et conditionnés sont obtenus. Des contrôles sont mis au point dès la matière première jusqu'au produit fini pour garantir à la fois la sécurité et l'efficacité des vaccins.

Une fois un vaccin mis au point, développé, produit et enregistré, l'industriel doit le mettre sur le marché. Le marché des vaccins n'est pas un marché unique mais une mosaïque de marchés différents, chacun avec ses propriétés sociales, épidémiologiques et économiques conduisant à des couvertures vaccinales différentes. Ainsi délivrer un vaccin, signifie être capable de distribuer le produit adéquat, sous une présentation appropriée, en quantité adaptée et avec un prix abordable.

SUMMARY

Title: Vaccines: development, manufacture and marketing

Author: Fatima Bouifergane

Keywords: vaccines-development- manufacture- quality control- vaccine market

Vaccination is one of the great triumphs of modern medicine and is an essential tool for the prevention and fight against infectious diseases worldwide.

Vaccines have special they are generally administered to a large number of healthy people, mostly infants and children, as part of public healthy programs; therefore the safety and quality of these are essential.

After presenting the general and the history of vaccines, we focus in this present work, making the rounds of development, manufacture and marketing of vaccines.

The research and development of a new vaccine, as the development of a medicament, pass through a series of increasingly expensive phases of exploratory research laboratory development of the manufacturing process, to tests large-scale clinics. Studies in humans are preceded by a preclinical development including pharmacological and toxicological studies.

The production of the vaccine is made in two main steps: Biological manufacturing and pharmaceutical manufacturing. After these two steps, stabilized vaccines, sterile packaged are obtained. Controls are developed from raw material to finished product to ensure both the safety and efficacy of vaccines.

Once a vaccine developed, produced and recorded, the manufacturer must put on the market. The vaccine market is not a single market but a mosaic of different markets, each with its social, epidemiological and economic properties leading to different vaccination coverage. And delivering a vaccine, means being able to distribute the right product, in an appropriate presentation in appropriate quantities and with an affordable price.

ملخص

العنوان: اللقاحات: التطوير، التصنيع والتسويق.

من طرف: فاطمة بويفركان

الكلمات الأساسية: اللقاحات-التطوير-التصنيع-مراقبة الجودة-سوق اللقاح

يعتبر التلقيح واحدا من أهم إنجازات الطب الحديث، إذ يشكل أداة أساسية للوقاية ومكافحة الأمراض المعدية.

في غالب الأحيان، يستفيد من اللقاحات عدد واسع من الأشخاص الأصحاء، ويشكل معظمهم الرضع والأطفال مما يجعل سلامة وجودة هذه اللقاحات هاجسا لكل مصنع.

في هذا العمل، نقدم مختلف المراحل التي يمر بها التلقيح من بحوث استكشافية وتجارب سريرية ومراحل تصنيعية قبل وصوله إلى السوق.

ما لا شك فيه، وكما هو حال أي دواء آخر، أن تطوير لقاح جديد يمر عبر سلسلة من المراحل المكلفة التي تفضي إلى تطوير منتج لا يجرب على الإنسان إلا بعد استوفاء جميع التجارب ما قبل السريرية عند الحيوان.

يمكن تقسيم عملية تصنيع اللقاح إلى مرحلتين أساسيتين: مرحلة بيولوجية ومرحلة صيدلانية ناتجها عبارة عن منتج مستقر ومعقم ذو سلامة وفعالية تضمنها مجموعة من التجارب المراقبة للجودة.

ما إن تفرغ الشركة المصنعة من إنتاج اللقاح وتسجيله حتى تمر إلى مرحلة التسويق. يتميز سوق اللقاح باختلافه من منطقة إلى أخرى الشيء الذي يفرض على الشركات تقديم اللقاح المناسب بالكميات المناسبة وبأسعار معقولة تتماشى والقدرة الشرائية للسوق المستهدفة.

***Références
bibliographiques***



Bibliographie

- [1] **C.Brooker.** Le corps humain.Etude,structure et fonction.2ième édition, 2001,p.438.
- [2] **G. B.Johnson, P. H.Raven,J. B.Losos .** Biologie,2011,p.1063.
- [3] **K. Abul , A.H.Lichtman.** Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique.3ième édition. 2009, p.6
- [4] **J.Pierre Revillard.** Immunologie.4ième édition,2001,p.18.
- [5] **N. Rouas, J.M. Bidart, D. Bellet.** Intéraction cellulaire au cours de la reponse immunitaire. Immunoanal Biol Spéc (1993) 8, 9-15.
- [6] **P. Bourée, D. Vitteroq .** Maladies infectieuses.2002,p.41.
- [7] **D. Malt.** Immunologie.Aide mémoire illustré.4ième édition,2004,p.2-15.
- [8] **C.Martin, B. Riou, B. Vallet .** Physiologie humaine appliquée,2006,p 911-917.
- [9] **F.Zepp.** Principles of vaccine design.Lessons from nature.Vaccine 28S ,2010,C14-C24.
- [10] **10.J. Reece et al.** Campbell's Biology, Chapter 43: The Immune System. 9edith, 2011.
- [11] **E. Degris, A. Lapeyrade, B. Juillard.Condat, M.C.Durand.** Un point sur les vaccins.Actualités pharmaceutiques hospitalières ,9 ,Janvier-Mars 2007.
- [12] **N.Clere.**La vaccination, véritable enjeu de santé.Actualités pharmaceutiques ,522 ,janvier 2013.
- [13] **N.Guérin.** Histoire de la vaccination :de l'empirisme aux vaccins recombinants.La Revue de médecine interne, 28, 2007, 3-8.

- [14] **D.Speck.** Aspects spécifiques de la production dans le domaine des vaccins. *Annales Pharmaceutiques Françaises* (2009) 67, 213-218.
- [15] **N.Guérin.** Vaccinations. *EMC-Pédiatrie* 2 ,2005, 65–95.
- [16] **N.Ajjan.** La vaccination:Manuel pratique de tous les vaccins.Chapitre 1:les différents types de vaccins et leur histoire. 2011.
- [17] **M. Lombard, P-P. Pastoret , A-M. Moulin.** A brief history of vaccines and vaccination. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2007, 26 (1), 29-48.
- [18] **M.Bouskraoui.** Guide Marocain de vaccinologie,2ième edition,p.6.
- [19] **J.E. Alouf.** Vaccins anti-toxines. *Ann. Inst. Pasteur.Microbiol.*1985, 136 B, 309-321.
- [20] Avancées thérapeutiques 2009 des entreprises du médicament. *Journal du pédiatrie et de puériculture*,2010 ,23,104-111.
- [21] **S.Berthelemy, J.Buxerand.** La vaccination,une démarche de santé publique. *Actualités pharmaceutiques*,498, Septembre 2010.p.14-19.
- [22] **X.Anglaret, E.Mortier.** Maladies infectieuses.3ième édition,2002,p.42.
- [23] **N.Ajjan.** La vaccination:Manuel pratique de tous les vaccins.chapitre 2:Bases immunologiques de la vaccination. 2011.
- [24] **P. Bégué, M. Girard, H.Bazin, J-f. Bach.** Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012? Commission VII (maladies infectieuses et médecine tropicale). *Academie Nationale de Medecine*.
- [25] **M.Couette, M.F. Boisse , P.Maison et al.** Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2009 et 1571-78,103.

- [26] **E.Passeri , C.Villa , M.Couette et al.** Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF). *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2011 . 1457-63, 105.
- [27] **L.Tomljenovic , C.A.Shaw.** Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr .Med. Chem.*2011 , 2630-7, 18.
- [28] **N.J. Bishop , R. Morley ,J.P. Day , A.Lucas .** Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N.Engl.Med.J.* 1997 , 1557-61,336.
- [29] **L. Tomljenovic , Shaw CA.** Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2011 , 1489–99, 105.
- [30] **Ministère de la santé Maroc.**Guide de vaccination 2008
- [31] **J.N.Bail.** Vaccination:Enjeux de santé publique et perspectives économiques.2008.p11.
- [32] **J. Gaudelus.**Développement et approvisionnement des vaccins:Un point de vue de l'industrie.*Vaccinologie*.2008.p65-78.
- [33] **P.Wilson.** Vaccins:Etats des lieux de l'accès dans les pays en developpement et de la recherche.Edition 2010.p17.
- [34] **S.A.Poltkin,W.A.Orenstein,P.A.Offit.**Vaccines.The vaccine industry.2008.p38-39.
- [35] **J.Volckmann.** Recherche en biotechnologie.L'exemple des vaccins.Sanofi Pasteur(2009).
- [36] **Protocole d'immunisation du Québec.**Edition 2013.p.38.

- [37] **D.L.Novicki.** Nonclinical Development of Novel Biologics, Biosimilars, Vaccines and Specialty Biologics, 2013, p. 213-224.
- [38] WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines.Novembre 2003.
- [39] **L.R. Stanberry, A. D.T. Barrett.** Vaccine Development Pathway.Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases.2009.p.45-49.
- [40] **B. Guy et al.** From research to phase III: Preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine.Vaccine 29, 7229-7241.
- [41] **C. Griscelli.** Développement des vaccins .Tests précliniques et cliniques.
- [42] **J.Clemens.** Recherches traductionnelles pour obtenir l'introduction rationnelle et efficace de nouveaux vaccins dans les pays en développement:l'expérience de l'International Vaccine Institute.Ann Nestlé [Fr] 2008;66,81-91.
- [43] **Leem (les entreprises du Medicament).** septembre 2013.
- [44] **R.P. Misra.** Production de vaccins contre la fièvre charbonneuse et le charbon symptomatique.1992.p17.
- [45] **J.Pilette.** Maladies infectieuses et vaccins.Ed 2011.p.9.
- [46] Purification technologies and vectors.GE Healthcare. 2007.p.4-5.
- [47] **G.Karp.** Biologie cellulaire et moléculaire:Concepts and experiments.2010.p. 752-756.
- [48] **J.Pilette.** Maladies infectieuses et vaccins.Ed 2011.p.11.
- [49] **J-F. Nicolas, F. Bérard.** Immunologie clinique et allergologie.2003.p.95-96.

- [50] **A. Katdare, M. Chaubal.** Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery system.2006.p.336.
- [51] **M.M. Richer, S. Roustel, A. Branger.** Alimentation, sécurité et contrôles microbiologiques.2012.p.180.
- [52] **A. Branger.**Alimentation, sécurité et contrôles microbiologiques,2012.p.179-180.
- [53] **S. Gard.**Inactivation of poliovirus by formaldéhyde.Bull. Wld Hlth Org.1957, 17, 979-989.
- [54] **O.Launay.**Classification des vaccins et mode de préparation.Physiopathologie et Thérapeutiques en maladies infectieuses, avril 2007.
- [55] Les technologies vaccinales.Fiche technique réalisée à l'occasion de la rencontre des éleveurs félins.Octobre 2012.
- [56] Unicef.Des vaccins manipulés avec soin.
- [57] Bonnes pratiques de fabrication.Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. 2011.
- [58] **A. Katdare, M. Chaubal.**Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery system.2006.p.333-338.
- [59] **Dangi et al.**Formulation and development of vaccines and their selection for next generation.Bull. Pharm. Res. et 1(3).2011.
- [60] **P. Dellamonica.**La vérité sur les vaccins: Le guide de tous les vaccins. 2005.p.36., P.
- [61] **A.Le Hir, J.C.Chaumeil, D. Brossard.** Opérations pharmaceutiques.Pharmacie galénique.9ième édition, 2009, p. 118-225.

- [62] **J.M. Aiache, J.M.Cardot, V. Hoffart.** Médicaments et autres produits de santé .2012, p.36.
- [63] **G.Ramon.** Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de sérum antidiphthériques. Bull. Soc. Centr. Med. Vet., 1925 ,227-234.
- [64] **C. Olivier.** les adjuvants dans les vaccins.journal de Pediatre et de Pudriculture 2002 ; 15 : 231-2.
- [65] **S.Vermout, M.Denis, B.Losson, B.Mignon.** Choix d'un adjuvant lors d'essais de vaccination.Ann. Méd. Vét., 2003, 147, 393-401.
- [66] **B. Mastelic et. et al.**Mode of action of adjuvants: Implications for vaccine safety and design.Biologicals 38 ,2010, 594-601.
- [67] **M.B. Jordan ,D. Mills , J.Kappler , et al.** Promotion of B cell immune responses via an alum-induced myeloid cell population. Science 2004 ,304,1808-10.
- [68] **J.C. Cox ,A.R. Coulter .** Adjuvants : a classification and review of their mode of action. Vaccine, 1997, 15, 248-256.
- [69] **V.E.Schijns .** Induction and direction of immune responses by vaccine adjuvants. Crit. Rev. Immunol., 2001,21, 75-85.
- [70] **F.M. Audibert , L.D.Lise.** Adjuvants : current status, clinical perspectives and future prospects. Trends Pharmacol. Sci., 1993, 14, 174-178.
- [71] **M.C. Horzine et al.** Adjuvants and vehicles. In :Pastoret P.P., Blancou J., Vannier P., Verschueren C.(Eds.), Veterinary Vaccinology. Elsevier : Amsterdam,1997, 140-148.
- [72] Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar : Contrôle de la qualité des vaccins, édition 2006.

- [73] **C.Fauritte** .Production des vaccins : La spécificité biologique, 2012.
- [74] **site de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** .
<http://ansm.sante.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/>.
- [75] **M.ANDRE**. La qualité et la sécurité des vaccins: apport des méthodes génétiques et immunoenzymatiques.Thèse de doctorat en science de la vie et de la santé, 2000, N° 25.00.15.
- [76] **VIDAL**. Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques en France, Edition :
Copyright by OVP 2002, p : 5.
- [77] **A.Le hir**. Abrégés : Pharmacie galénique ; bonnes pratiques de fabrication , 7ème édition, 1997.
- [78] Pharmacopée européenne. 3ème Edition, 1997.Monographies N° : 0163,0215, 0445. Chapitre : (2.4.18), (2.5.12), (2.5.13), (2.6.8), (2.6.9), (2.7.6), (2.7.7),(2.7.8).
- [79] Pharmacopée européenne. 3ème Edition, Addendum 2000.Monographies N°: A1645, 1056, 0213.Chapitre: (2.6.1), (2.6.14), (2.7.1), (2.7.15).
- [80] **M. GENTILINI et al**. Médecine tropicale - 6e édition.p.1143.
- [81] **N.Ajjan**. La vaccination, 2009, Pages 59-61.
- [82] **B. Abdourahmane**. Contrôle de qualité des vaccins.D.U de Vaccinologie – CIFV
Université Bordeaux – Segalen 2012 – 2103.
- [83] Département des vaccins et produits biologiques. Organisation mondiale de la
Santé.Genève. 1999.
- [84] Indicateurs de température pour les vaccins et la chaîne du froid.Département des
vaccins et des produits biologiques,Genève.1999.

- [85] **A.GALAZKA., J. MILSTIEN. , M.ZAFFRAN.** Thermostabilité des vaccins.Programme mondial des vaccins et vaccinations, OMS, Genève, 1998.
- [86] Programme national de vaccination.République Tunisienne.Manuel à l'usage des professionnels de la santé.Janvier 2002.p.68
- [87] Guide des vaccinations. Direction générale de la santé. Comité technique des vaccinations. edition 2012.
- [88] **J.Gaudelus.** vaccinologie,2008,p 76-78.
- [89] **F. Denis, M.C. Ploy.** Stratégies de recherche et développement,illustrées par les nouveaux vaccins.Annales Pharmaceutiques Françaises (2009) 67, 198—202.
- [90] **P.Clive.** Pharmacologie intégrée.p.554.
- [91] Agence du médicament. La pharmacovigilance: ateliers nationaux de pharmacovigilance, p57-58.
- [92] **J.B. Milstien , M.Kaddar , M.P.Kieny .** The impact of globalization on vaccine development and availability. Health Affairs, 2006, 25(4):1061–1069.
- [93] **J.J.CRISTOFARI.**VACCINS:l'europe mène le bal.PHARMACEUTIQUES . JUIN/JUILLET 2007.54-71.
- [94] The global Vaccines Market 2008-2023.Visiongain 2008.
- [95] **S.Wittet, R.Aston.** Donner la pleine mesure des potentialités de la vaccination des enfants. Comment les professionnels de santé peuvent faire la différence. Bill and Melinda Gates, Children's vaccine programs. Janv.2000.
- [96] **A.Pasternak , A.Sabow , C.Jones .** Structural Shift, promising yet challenging New Markets for Vaccines. Olivier Wymann, Health and Science 2006.

- [97] World vaccines Market 2008-2013 : Future Forecast, Critical Trends and Developments. Renub Research. Avril 2009.
- [98] **S.Canasse** . Vaccins : des enjeux sanitaires, économiques et stratégiques. Carnet de santé. Juin 2010.
- [99] **U.Mayrhofer**. Marketing.2ième edition.2006.p 96-97.
- [100] **M.Vandercamme**. Marketing: L'essentiel pour comprendre, décider, agir.2ième edition.2006.p 308-311.
- [101] **R.Mahoney**. The introduction of new vaccines into developing countries.vaccine 32,2014,904-908.
- [102] Procédure pour évaluer l'acceptabilité de principe des vaccins achetés par les institutions des Nations unies. Programme mondial des vaccins et vaccination,fourniture et assurance qualité des vaccins.organisation mondiale de la santé,Genève 1997.
- [103] **O. Barder**. Des vaccins pour le developpement.Dossier CGD.Avril 2006.
- [104] **S.Wittet , R. Aston** . Donner la pleine mesure des potentialités de la vaccination des enfants. Comment les professionnels de santé peuvent faire la différence. Bill and Melinda Gates, Children's vaccine programs. Janv.2000.
- [105] **P.Wilson**.Vaccins :état des lieux et accès dans les pays en developpement. 2010
- [106] The right shot:Généraliser l'accès à des vaccins plus abordables et mieux adaptés. Médecins Sans Frontières | Avril 2012.
- [107] 107. **A.Chiarello**. Quelle strategie marketing definir pour relever les challenges du lancement d'un vaccin contre la dengue.thèse pharmacie,faculté de pharmacie Grenoble,2011.p 34.

- [108] Décret du 24 mai 1984 (JO du 30/5/1984). Livre V du Code de la Santé publique (articles R5144-1 et R5144-11). Décret 95/278 du 13 mars 1995. Décret 95-566 du 6 mai 1995.
- [109] **M. Aymard.** Méthodologie d'évaluation des vaccins viraux. *Thérapie* .1996. 51,439-43.
- [110] **B.Begaud , J.C.Evreux , J.Jouglard , et al.** Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 . 40,111-8.
- [111] **E.Autret-Leca, H.Cissoko, F. Beau-Salinas,A.P.Jonville-Béra.** Pharmacovigilance des vaccins.*La revue du praticien médecine generale* ,25 , 869,novembre 2011.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir 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 manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

والله العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 40

سنة : 2015

اللقاءات: التطوير، التصنيع والتسويق

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: فاطمة بويفركان

المزودة في: 26 دجنبر 1986 بآيت ملول

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: اللقاءات - التطوير - التصنيع - مراقبة الجودة - سوق اللقاءات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: عبد القادر لعتيريس

أستاذ في الصيدلة الغالينية

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: كريم سباعي إدريسي

أستاذ مبرز في الطب المجتمعي