



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



ANNEE : 2020

THESE N°: 60

DE LA FABRICATION D'UN VACCIN
À MISE À DISPOSITION EN
PHARMACIE
THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR
Mme. Sara ESSAFI
Née le 08-10-1994

Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie

MOTS CLES : vaccins-vaccination-développement-fabrication-conservation
JURY

Mr Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme Mariama CHADLI

Professeur Microbiologie

JUGE

Mr Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَدَقَ
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31



**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 estudiantines : Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération : Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie : Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA



1. ENSEIGNANTS.-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Rovale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNABOU Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne -Doyen de l a FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie .Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOUIAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPP
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie ·Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELIAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de l a FMPA



Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - Directeur du C HIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed¹
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed Y

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie



¹ Enseignants Militaires

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de l a FMP Abu/cassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoub_ida

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Iouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed²
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

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

² Enseignants Militaires

Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQLI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. IAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFLANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Sournia

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. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL AIAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALIADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab³
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie- Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie • Directeur Hôp. D'Enfants Rabat
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé AH Acad Est.
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale



³ Enseignants Militaires

Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. HACH! Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKA.T Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUCSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine

Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Ota-Rhine-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardia-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Avachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie · Pédiatrique



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 Saïda*

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leïla
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi ⁶
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhousain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Moncef *
 Pr. RADOUANE Bouchaïb*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan ⁷

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardia vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie



⁶ Enseignants Militaires

⁷ Enseignants Militaires

Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan ⁶
 Pr. TABERKANET Mustafa **
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia
Mars 2009
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen •
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 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 Nawa
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI I. amya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

 Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie



⁶ Enseignants Militaires

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BEIAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser⁷
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Moutassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne Directeur ERSSM
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie, Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique



Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUEWAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATIABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BEIAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation

⁷ Enseignants Militaires

Pr.BENYAHIA Mohammed *
 Pr.BOUATIA Mustapha
 Pr.BOUABID Ahmed Salim*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjoubba
 Pr. CHAIB Ali ⁸
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr.DINI Nouzha *
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Mohamed
 Ali
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUAL! Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryern
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQ!Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMAN! Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.RFGRAGUI 'X'afa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan ⁹

Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

 Radiologie
 Neure-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie



⁸ Enseignants Militaires

Pr.ZERHOUNI Hicham

Chirurgie Pédiatrique

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr.ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed T
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira "
Pr.HARDIZI Houyam
Pr. HASSAN! Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah •
Pr. JEA.IDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OUIAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie-Embryologie.Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétriq

DECEMBRE 2014

Pr.ABILKACEM Rachid*
Pr.AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELIAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUB! EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. IAKHAI. Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie



PROFESSEURS AGREGES 1

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L.
O.R.L.

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid¹⁰
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O. R.L.
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique



NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid*
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham¹¹
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie

* Enseignants Militaires

Pr. HAMAMA Jalal
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDoug Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. AIAMI OUHABI Naima
 Pr. AIAOUI KATIM
 Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BARKIYOU Malika
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
 Pr. IBRAHIMI Azeddine
 Pr. KHANFRI Jamal Eddine
 Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med
 Pr. REDHA Ahlam
 Pr. TOUATI Driss
 Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
 Biochimie-chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Histologie-Embryologie
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Biochimie-chimie
 Physiologie
 Pharmacologie
 Biologie moléculaire/Biotechnologie
 Biologie
 Chimie Organique
 Chimie
 Pharmacognosie
 Pharmacologie



Mise à jour le 11/06/2020
 Khaled Abdellah
 Chef du Service des Ressources Humaines
 FMPR

Dédicace



*A mes très chers parents Mr. Mohammed ESSAFI et Mme.
Najia ESSAFI,*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour
éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez
consentis pour mon instruction et mon bien être.*

*Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, de
longs mois de distance de votre amour de votre tendresse, de
longs jours d'apprentissage.*

*Loin de vous, votre soutien et votre encouragement m'ont
toujours donné de la force pour persévérer et pour prospérer dans
la vie.*

*Chaque ligne de cette thèse, chaque mot et chaque lettre vous
exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être
mes parents.*



A mon précieux mari Lahcen,

Je n'ai jamais su t'exprimer mon amour, je n'ai jamais pu te montrer à quel point tu m'es cher, je te le dis aujourd'hui à travers ce travail. Tu es pour moi l'homme le plus beau, le plus tendre, l'homme idéal, mon âme sœur, ma raison de vivre et mon tout.

Tu es ma force, mon courage et ma motivation.

Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu.

Merci de m'avoir soutenu dans les épreuves durant tous ces mois, Merci de m'avoir soutenu dans les épreuves durant tous ces mois, merci pour ta compréhension, ta patience, ta générosité et pour tout ce que tu fais pour moi.

Je remercie le DIEU tout puissant de t'avoir mis sur ma route. Puisse DIEU nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et nous procurer une longue vie pour le service de Dieu.



A ma grande mère paternelle,

*Je te dédie cette thèse pour tes attentions particulières, tes
prières et ton amour inconditionnel.*

*Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue
vie parmi nous.*

A ma grande sœur Ilham et ma chère nièce Rim,

*Ces quelques lignes ne sauraient traduire le profond amour que je
vous porte. Votre bonté, votre précieux soutien, vos
encouragements tout au long de mes années d'étude, votre amour
et votre affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance.*

*Que ce travail soit l'expression de mon estime pour vous et que
Dieu vous protège, vous accorde santé, succès et plein de
bonheur dans votre vie.*



A ma tendre sœur Hanane, mon beau-frère Larbi et à leurs adorables enfants Malak et Abdou errahmane,

Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur, le respect et l'estime que je vous dois.

Veillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon admiration, de toute ma gratitude, de mon affection la plus sincère et de mes remerciements les plus profonds pour votre soutien et vos encouragements.

Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.

Que DIEU préserve vos aimables enfants.

A mon frère Mounir, ma belle-sœur Fatima ezzahra et mon adorable neveu Youssef,

En signe de l'affection et du grand amour que je vous porte, les mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde estime. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de mon attachement indéfectible.

Que Dieu vous accorde santé, succès et félicité pour faire de vous un couple uni et heureux à jamais.

Que Dieu protège Youssef et le bénisse.



A ma petite sœur adorée Oumaima,

*Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de
t'avoir comme sœur.*

*Je ne trouve pas toujours les mots pour te remercier de l'amour
que tu m'as témoigné au cours des années, des paroles
d'encouragement que tu as su prononcer et du soutien
extraordinaire que tu m'as offert.*

*Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine
de joie et de bonheur.*

*A ma belle-famille : ma belle-mère Naima, ma belle-sœur Latifa
et mes beaux-frères : Badr, Zouhair, Anas et Adil*

*Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous
m'avez offert depuis mon mariage, de votre tolérance, et de votre
bonté exceptionnelle.*

*J'espère toujours être à la hauteur de ce que vous attendez de
moi.*

*Puisse DIEU le tout puissant vous donner santé, bonheur et
longue vie.*



*A la mémoire de mes grands-pères,
ma grand-mère maternelle et mon beau père,
J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que Dieu ait vos
âmes dans sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière
pour vos âmes.*

*À mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses
a mes chers cousins cousines*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le
plus profond et mon affection la plus sincère.*

*A ma chère cousine Wafaa, son époux Ali et à leurs chers
enfants Douaa et Israe*

*Veillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon
admiration et toute ma gratitude, de mon affection la plus
sincère et de mes remerciements les plus profonds pour votre
hospitalité et votre générosité.*

Que dieu protège vos enfants.



A ma tante Samira et sa belle mère

Je vous dédie ce travail pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

*A ma chère cousine Nawal et sa future petite fille
Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je te porte.*

Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta douceur, ton soutien, tes prières et tes encouragements.

Je n'ai aucun doute que tu seras une superbe maman pour ta petite fille, que Dieu la bénisse.



A mes meilleures amies

*Ikrame, Hajar, Fati, Mariam, Insaf, Ranya, Rehab, Maryem,
Fati, Hasnaa*

A mes amis

Hamza, Ayoub, Anas, Abdelhadi, Amine, Fadil

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments
agréables que nous avons partagés ensemble.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le
plus profond et mon affection la plus sincère.*

A mes collègues,

Ali, Mustapha, Saad, Ibtissam

*Un grand merci pour votre amabilité, votre soutien et vos
encouragements.*

A mon maitre de stage docteur Chraibi Fouad

*Les mots ne suffisent pas pour exprimer ma reconnaissance pour
m'avoir accueilli et soutenu généreusement durant mes périodes
de stages, pour ces expériences acquises au sein de votre officine,
riches d'apprentissage et de rencontres.*



Remerciements



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ZOUHDI MIMOUN
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Microbiologie
Faculté de médecine et de pharmacie Rabat

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.



A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MONSIEUR le PROFESSEUR SEKHSOKH YASSINE
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Microbiologie
Faculté de médecine et de pharmacie Rabat

Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent
sujet de travail

Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très
précieux, Nous vous en remercions.

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos
qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grande estime
et profond respect.

Veillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance et notre
profonde admiration.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MADAME CHADLI MARIAMA

Professeur de l'Enseignement Supérieur de Microbiologie

Faculté de médecine et de pharmacie Rabat

J'étais très sensible à la gentillesse et à la cordialité de votre accueil.

Vous avez accepté avec amabilité de bien vouloir juger ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect
et de ma gratitude.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE

PROFESSEUR GAOUZI AHMED

Professeur d'enseignement supérieur de pédiatrie

Faculté de médecine et de pharmacie Rabat

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle
vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre
charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et
nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Permettez-nous, Cher Maître de vous exprimer notre profond respect
et notre sincère gratitude.



LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: acide désoxyribonucléique

AMM: autorisation de mise sur le marché

ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament

BCG: vaccin bilié de Calmette et Guérin

CHO: Chinese Hamster Ovary

CMH: les molécules du complexe d'histocompatibilité, : Complexe Majeur
d'Histocompatibilité

CPA: présentatrices d'antigène

CTN: Coefficient de Température Négatif

DAMPS: Danger Associated Molecular Patterns

HB: hépatite B

HPV: virus du papillome humain

IFN γ : interferon gamma Igimmunoglobuline

IL-2: interleukine de type 2

IM: Voie intra-musculaire

LB: lymphocytes B

LT: lymphocytes T

LTc: Lymphocyte T cytotoxiques

LTh: Lymphocytes T helper

MAMPS: Microbe Associated Molecular Patterns

MPL: le groupe monophosphoryl lipide, le groupe monophosphoryl lipide, :
Monophosphoryl lipide

OMS: organisation mondiale de la santé

PAMPs: patrons moléculaires associés aux pathogènes

PCV: Les pastilles de contrôle des vaccins

PRR/TLR: récepteurs Pattern Recognition Receptors/Toll Like Receptor

SIDA: syndrome d'immunodéficience acquise

TGF- β : transforming growth factors β

VIHvirus de l'immunodéficience humaine

VLP: Pseudo-particules-virales

VPO: vaccin antipoliomyélitique oral

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1: Frise chronologique de l'histoire de la vaccination (5)..... | 6 |
| Figure 2 : L'aspect quantitatif des réponses primaires et secondaires (4)..... | 33 |
| Figure 3 : L'évaluation de la balance bénéfices risques (50)..... | 48 |
| Figure 4 : Les principales étapes de la production d'un vaccin (52)..... | 51 |
| Figure 5 : Le système de lot de semence (52)..... | 53 |
| Figure 6 : Obtention de l'antigène par purification successives (52)..... | 58 |
| Figure 7 : L'action des adjuvants (62) | 59 |
| Figure 8 : Les contrôles multiples démontrent la reproductibilité du procédé de fabrication garante de la constance du produit fini (52)..... | 62 |
| Figure 9 : Sensibilité des vaccins à la chaleur (70) | 67 |
| Figure 10 : Vaccins sensibles à la congélation (68) | 68 |
| Figure 11 : La chaîne du froid des vaccins (75)..... | 69 |
| Figure 12 : L'ensemble de matériels nécessaires pour l'emballage des vaccins | |
| Figure 13 : Modèle de réfrigérateur spécialisé (81) | 77 |
| Figure 14 : Modèles de frigos domestiques (81)..... | 79 |
| Figure 15 : Modèle de thermomètre avec enregistreur de données numériques (81) | 86 |
| Figure 16 : modèle de thermomètre numérique minima maxima (76)..... | 88 |
| Figure 17 : Modèle d'enregistreur des données graphiques (76) | 89 |
| Figure 18 : Pastille de contrôle des vaccins avec les quatre stades de l'exposition (84) | 90 |

| | |
|---|-----|
| Figure 19 : Représentation de la circulation de l'air dans une enceinte à froid brassé (90) | 97 |
| Figure 20 : Représentation de la circulation de l'air dans une enceinte à froid ventilé (90) | 97 |
| Figure 21 : Exemple d'un thermomètre à alcool (90) | 99 |
| Figure 22 : Exemple d'un thermomètre à indicateur numérique (90)..... | 100 |
| Figure 23 : Exemple d'un thermomètre infrarouge à visée laser (90)..... | 100 |
| Figure 24 : Exemples d'enregistreurs de température électroniques (90)..... | 102 |
| Figure 25 : Exemples d'indicateurs de température (90) | 103 |
| Figure 26 : Exemple d'un intégrateur de température (90)..... | 104 |
| Figure 27 : Exemple de fiche informative destinée au patient à la délivrance d'un vaccin (90) | 106 |
| Figure 28 : Exemple d'une pochète isothermique de transport (93) | 107 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau I : Les réactions associées aux erreurs de vaccination..... | 16 |
| Tableau II : La classification des vaccins vivants | 37 |
| Tableau III : La classifications des vaccins inactivés..... | 38 |
| Tableau IV : Les phases de développement d'un nouveau vaccin | 47 |
| Tableau V : Les principaux impuretés et contaminants des vaccins..... | 57 |
| Tableau VI : Exemples de contrôles effectués sur le produit fini..... | 63 |
| Tableau VII : Les recommandations sur lesquelles reposent le choix du type du réfrigérateur pour la conservation des vaccins | 81 |

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| CHAPITRE I :Vaccination à travers les siècles..... | 4 |
| CHAPITRE II :Généralités sur les vaccins..... | 7 |
| I-Définition des vaccins..... | 8 |
| II-Composition des vaccins..... | 8 |
| 1.Antigène..... | 8 |
| 2-Excipients..... | 9 |
| 3-Résidus de fabrication..... | 11 |
| III-Voies d'administrations..... | 12 |
| 1-Voie intra-musculaire (IM)..... | 13 |
| 2-Voie sous-cutanée..... | 14 |
| 3-Voie intra-dermique..... | 14 |
| 4-Voie orale..... | 15 |
| 5-Autres voies..... | 15 |
| IV-Effets indésirables..... | 15 |
| 1-Erreurs de programme..... | 15 |
| 2-Evènements fortuits..... | 17 |
| 3-Réactions à l'injection..... | 18 |
| 4-Réactions au vaccin..... | 18 |
| 4.1-Réaction bénignes..... | 18 |

| | |
|---|----|
| 4-2-Réactions graves | 19 |
| V-Contres indications..... | 20 |
| CHAPITRE III :Bases immunologiques de la vaccination..... | 21 |
| I-Principe de la vaccination..... | 22 |
| II-Immunité anti-infectieuse vaccinale | 22 |
| 1-Immunité innée | 22 |
| 2-Immunité adaptative | 24 |
| 3-Cellules de la réponse immunitaire vaccinale | 25 |
| 3.1-Cellules présentatrices de l'antigène | 25 |
| 3.1.1.Cellules dendritiques | 25 |
| 3.1.2.Monocytes-macrophage..... | 26 |
| 3.2-Lymphocytes | 26 |
| 3.2.1.Lymphocytes T | 27 |
| 3.2.2.Lymphocytes B..... | 28 |
| 4.Mécanisme de protection induit par la vaccination | 29 |
| 4.1.Réponse cellulaire | 29 |
| 4.2.Réponse humorale..... | 31 |
| 5.Dynamique de la formation des anticorps..... | 32 |
| 5.1.Réponse primaire | 32 |

| | |
|---|----|
| 5.2-Réponse secondaire..... | 33 |
| 5.3-Mémoire immunologique | 34 |
| CHAPITRE IV :Classification des vaccins..... | 35 |
| I-Vaccins vivants atténués..... | 36 |
| II-Vaccins inertes | 37 |
| 1-Vaccins à germes entiers | 37 |
| 2-Vaccins sous unitaires..... | 39 |
| 2.1-Vaccins inactivés protéiques | 39 |
| 2.2-Vaccins polyosidiques | 39 |
| 2.3-Vaccins conjugués | 40 |
| III-Nouveaux vaccins | 40 |
| 1.Vaccins à ADN | 40 |
| 2-Vaccins utilisant des vecteurs vivants recombinants..... | 41 |
| 2.1-Pseudo-particules-virales(VLP)..... | 42 |
| 2.2-Plasmo-VLP..... | 42 |
| 2.3-Vecteurs moléculaires de ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques | 43 |
| 3-Vaccins cellulaires | 43 |
| IV-Associations vaccinales | 44 |
| 1-Vaccins combinés | 44 |
| 2-Vaccins simultanés | 44 |
| CHAPITRE V :Développement des vaccins et obtention d'AMM | 45 |
| I-Phase préclinique..... | 46 |
| II-Phase clinique | 46 |
| 1-Phase 1 | 46 |
| 2-Phase 2 | 46 |
| 3-Phase 3 | 47 |

| | |
|---|----|
| 4-Surveillance post AMM..... | 48 |
| CHAPITRE VI :Fabrication des vaccins | 49 |
| I-Industrie du vaccin | 50 |
| II-Etapes de fabrication des vaccins..... | 50 |
| 1-Fabrication biologique | 51 |
| 1.1-Système de lot de semence | 52 |
| 1.2-Production des antigènes bactériens | 53 |
| 1.3-Production des antigènes viraux | 54 |
| 1.4-Obtention de l'antigène par génie génétique | 55 |
| 1.5-Récolte de l'antigène | 56 |
| 1.6-Concentration de l'antigène..... | 56 |
| 1.7-Purification de l'antigène..... | 56 |
| 1.8-Inactivation de l'antigène | 58 |
| 2-Fabrication pharmaceutique..... | 58 |
| 2.1-Formulation | 58 |
| 2.2-Répartition | 60 |
| 2.3-Lyophilisation..... | 60 |
| 2.4-Sertissage | 61 |
| 2.5-Mirage..... | 61 |
| 2.6-Conditionnement | 61 |
| 2.7-Contrôle et libération des lots..... | 61 |
| 3.Contrôle des vaccins | 61 |
| 3.1-Contrôle de la matière première | 62 |
| 3.2-Contrôle en cours de fabrication..... | 63 |
| 3.3-Contrôles du produit fini..... | 63 |
| 4-Libération des lots..... | 64 |
| CHAPITRE VII :Conservation des vaccins | 65 |

| | |
|---|----|
| I-Sensibilité des vaccins | 66 |
| 1-Sensibilité à la chaleur | 66 |
| 2-Sensibilité à la congélation | 67 |
| 3-Sensibilité à la lumière..... | 68 |
| II-Maillons de la chaîne du froid..... | 69 |
| 1-Définition..... | 69 |
| 2-Transport des vaccins | 69 |
| 2.1-Recommandations générales | 69 |
| 2.2-Matériels | 71 |
| 2.2.1-Contenants isolants..... | 71 |
| 2.2.2.Accumulateurs de froid..... | 71 |
| 2.2.3.Sacs de plastique (facultatif)..... | 72 |
| 2.2.4.Papier bulle | 72 |
| 2.2.5.Sacs réfrigérants..... | 72 |
| 2.2.6.Sacs opaques (Facultatif)..... | 72 |
| 2.2.7-Indicateurs de chaleur ou de gel..... | 72 |
| 2.2.8-Enregistreur de données numériques ou thermomètre numérique minima- maxima | 73 |
| 2.2.9-Papier chiffonné | 73 |
| 2.2.10.Boîte de carton (Facultatif)..... | 73 |
| 2.2.11.Étiquettes d'identification..... | 73 |
| 3-Entreposage des vaccins | 74 |
| 3.1-Réfrigérateurs | 75 |
| 3.1.1-Réfrigérateurs spécialisés | 76 |
| 3.1.2.Réfrigérateurs domestiques | 78 |
| 3.1.3-Réfrigérateurs de bar | 80 |
| 3.2-Emplacement du réfrigérateur | 81 |

| | |
|--|-----|
| 3-3-Entretien et surveillance du réfrigérateur | 82 |
| 3.4-Disposition des vaccins dans le réfrigérateur | 83 |
| 3.5-Surveillance de la température | 84 |
| 3.5.1-Recommandations générales | 84 |
| 3.5.2-Choix du dispositif de surveillance de la température | 85 |
| 3.5.3.Indicateurs thermosensibles de chaleur ou de gel..... | 89 |
| CHAPITRE VIII :Circuit des vaccins à l’officine, de la réception à la dispensation..... | 92 |
| I-Réception..... | 93 |
| II-Stockage | 94 |
| 1-Enceintes thermostatiques | 95 |
| 2-Dispositifs de mesure et de contrôle de la température | 98 |
| 2.1-Thermomètres..... | 98 |
| 2.1.1.-Thermomètre à alcool..... | 98 |
| 2.1.1.-Thermomètre à alcool | 98 |
| 2.1.2-Thermomètre à indicateur | 99 |
| 2.1.3-Pistolet à infra-rouge | 100 |
| 2.2-Enregistreurs de température | 101 |
| 2.3-Indicateurs | 102 |
| 3.-Importance de la précision de la mesure de la température..... | 104 |
| III-Dispensation..... | 104 |
| IV-Conduite à tenir en cas d’excursion de température..... | 108 |
| Conclusion..... | 110 |
| Résumé | 113 |
| Bibliographie | 117 |

INTRODUCTION

La vaccination représente dans l'histoire de la recherche scientifique une avancée considérable pour la santé humaine. D'après l'organisation mondiale de la santé, 2 à 3 millions de décès sont évités chaque année dans le monde grâce à la vaccination. Certaines maladies contagieuses et mortelles ont ainsi pu être éradiquées, et d'autres pathologies encore diagnostiquées à l'heure actuelle sont en bonne voie d'éradication grâce à la vaccination.

La vaccination consiste à injecter dans le corps un agent infectieux (virus ou bactérie), sous une forme inoffensive mais stimulant la réponse immunitaire de l'organisme.

Les vaccins vivants atténués et les vaccins inertes sont les premiers types de vaccins élaborés. Ils ont fait leur preuve d'efficacité. Cependant ils présentent certaines limites justifiant le fait de nouveaux vaccins plus simples d'utilisation et plus efficaces ont été mis en place. Cela est rendu possible grâce aux progrès récents de la biologie moléculaire et à l'utilisation des techniques du génie génétique.

Étant donné que les vaccins sont des produits biologiques destinés à un grand nombre de sujets sains, en l'occurrence les enfants, leur fabrication fait appel à des procédés complexes déployant des technologies de pointe et également à des contrôles de qualité rigoureux se reposant sur des outils technologiques avancés. Seuls 5 laboratoires pharmaceutiques se partagent 80 % du marché mondial des vaccins. Le lancement d'un nouveau vaccin demande plus de 20 ans de recherche et de développement, presque deux fois celle des autres médicaments classiques.

Les vaccins sont des produits sensibles nécessitant une bonne conservation. Le respect de la chaîne du froid vaccinale est un élément crucial pour conserver l'intégrité, la qualité et l'efficacité du vaccin.

A travers ce modeste travail, nous allons tout d'abord rappeler l'historique des vaccins, des généralités et des bases immunologiques de la vaccination, ensuite nous allons citer les types des vaccins, leurs phases de développement et mise sur le marché ainsi que les étapes de leur fabrication. Enfin, nous allons évoquer les méthodes de leur conservation.

CHAPITRE I : VACCINATION À TRAVERS LES SIÈCLES

Tomber malade une fois pour se prémunir de la maladie une deuxième fois était un constat réalisé par nos ancêtres, un constat sur lequel repose aujourd'hui le principe fondamental de la vaccination. En revanche cette constatation primitive est largement restée non prouvée, c'est uniquement au XI^{ème} siècle, que l'on retrouve, en Chine, des traces claires de la pratique de la variolisation, les chinois alors prenaient le pus et les squames broyées d'un malade et les mettaient dans les narines d'un sujet sain. Et c'est à Bartholin que l'on doit en 1673 l'introduction de la variolisation en France.

Malgré que la variolisation soit généralement performante pour prévenir la variole, les résultats étaient irréguliers par ce que 2 à 3% des sujets décédaient d'une variole ainsi contractée.

En 1760, Daniel Bernoulli prouva que, l'extension de la variolisation aurait servis à augmenter l'espérance de vie de trois ans au minimum.

En 1796, Edward Jenner a réalisé un travail considéré comme étant la première approche scientifique de contrôle d'une maladie infectieuse, il a introduit dans la peau d'un enfant du pus de vache atteinte de variole bovine, aussi nommée vaccine. Le mois suivant il lui a introduit du pus humain, et il s'est avéré que l'enfant est immunisé. En poursuivant ses recherches, Jenner a constaté que l'immunité acquise ne tenait pas longtemps mais sans donner la raison précise.(1,2)

Un siècle plus tard, et c'est grâce à Louis Pasteur qu'on a pu comprendre de manière plus claire les problématiques de la vaccination, et l'origine des maladies infectieuses, et encore plus, comment peut-on s'en protéger en inoculant des germes atténués, capable de provoquer une maladie d'expression bénigne et susceptible de développer une immunité durable.

L'expérience la plus signifiante de la vaccination humaine a vu le jour en 1885 lorsque Louis Pasteur appliqua au petit Joseph Meister sévèrement mordu par un chien, un vaccin anti rabique qui a porté ses fruits.(3)

Et c'est depuis le début du XX-ème siècle, les vaccins n'ont cessé d'évoluer (Figure 1) avec :

- l'utilisation de toxines inactivées (anatoxines) ;
- le recours à des adjuvants augmentant l'efficacité vaccinale ;
- l'apparition de vaccins combinés ;
- l'introduction du génie génétique dans la fabrication du vaccin contre l'hépatite B.(4)

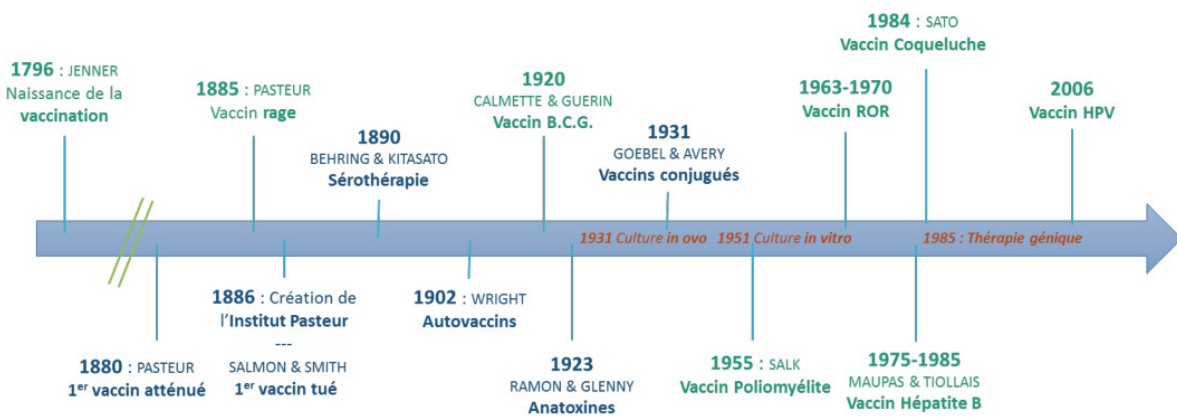


Figure 1: Frise chronologique de l'histoire de la vaccination (5)

CHAPITRE II : GÉNÉRALITÉS SUR LES VACCINS

I-DEFINITION DES VACCINS

La pharmacopée européenne définit les vaccins comme des préparations contenant des antigènes ayant la propriété de créer chez l'homme une immunité active et spécifique contre l'agent infectant ou la toxine ou l'antigène. Les réponses immunitaires comprennent l'induction des mécanismes innés et adaptatifs (cellulaires, humoraux) du système immunitaire.(6)

II-COMPOSITION DES VACCINS

Le vaccin est un milieu complexe qui renferme un ou plusieurs antigènes, parfois un adjuvant, des excipients et des résidus, dont la présence dépend du mode de fabrication.

1.Antigène

L'antigène c'est le composant principal et le principe actif du vaccin. C'est lui qui va stimuler la réponse immunitaire de l'organisme après sa reconnaissance par les cellules présentatrices de l'antigène comme faisant partie du non-soi. Il dérive de l'agent infectieux (bactérie ou virus) contre lequel le vaccin confère une immunisation et par conséquent une protection. En fonction de sa nature, on définit les différents types de vaccins :

- Vaccin vivant atténué : agent pathogène vivant dont la virulence a été diminuée
- Vaccin inactivé : agent pathogène tué
- Vaccin sous-unitaire : fragments de l'agent pathogène(5,7)

2-Excipients

Les excipients sont des substances qui ne jouent aucun rôle dans la stimulation de la réponse immunitaire, en revanche ils permettent de faciliter la préparation

et l'administration des vaccins. Ils participent de plus à la conservation et la stabilité du vaccin.

Différentes catégories d'excipients sont distinguées :

- Liquide de suspension / solvant :
 - o Eau pour préparations injectables le plus souvent,
 - o Une solution saline stérile (chlorure de sodium, de potassium, de magnésium),
 - o Ou un liquide plus complexe.

Ils permettent de diluer le vaccin et le mettre en solution avant son administration.

- Stabilisateurs :
 - o Protéines (albumine bovine ou sérum bovin, albumine humaine, gélatine hydrolysée),
 - o Acides aminés (glycine, histidine, glutamate),
 - o Sucres simples ou complexes (lactose, sorbitol, saccharose, mannitol),
 - o Surfactants (polysorbate 80, polysorbate 20) assurant l'homogénéité du produit,
 - o Substances tampons (acide acétique, hydroxyde de sodium, phosphate disodique ou monosodique déshydraté, phosphate dipotassique d'hydraté, phosphate monosodique, phosphate disodique dodécahydraté, trométamol, bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique, chlorure de magnésium hexahydraté, hydrogénosuccinate d'alpha-tocophérol) : elles stabilisent le pH.

Ces produits permettent de maintenir la stabilité des antigènes tout au long de la fabrication, de conserver l'efficacité du vaccin au cours du temps et d'empêcher l'adhérence des composants du vaccin aux parois du flacon ou de l'aiguille.

- Conservateurs :

Les conservateurs comme le phénol, le 2-phénoxyéthanol, le formaldéhyde et le thiomersal sont utilisés pour éviter toute contamination du vaccin par une prolifération bactérienne ou fongiques.(7)

- Adjuvants

Les adjuvants sont des substances inertes, non immunogènes mais immunostimulantes, utilisés pour les vaccins inactivés qui ne contiennent pas d'agent infectieux vivant afin d'amplifier leur pouvoir immunogène et par conséquent améliorer la réponse immunitaire protectrice. Ils permettent également de réduire la quantité d'antigène par dose vaccinale et de limiter le nombre d'injection.

Il existe différents types d'adjuvants :

Les minéraux (phosphate ou hydroxyde d'aluminium, sulfate d'aluminium et de potassium, phosphate de calcium)

- Les liposomes et virosomes (AS01). Un virosome joue le rôle d'adjuvant et de système de transport de l'antigène vaccinal. Il est produit à partir d'un liposome (vésicule formée par une bicouche lipidique).
- Les émulsions huile-dans-l'eau (MF59 et AS03) : le MF59 est composé de squalène ; l'AS03 est une association de squalène et de vitamine E.

- Les molécules immunostimulantes (le groupe monophosphoryl lipide (MPL)). Elles sont combinées afin de créer des associations immunostimulantes qui utilisent la capacité du système immunitaire à reconnaître des " patrons moléculaires associés aux pathogènes" (les PAMPs). Parmi ces nombreuses molécules :
 - Le Monophosphoryl lipide A (MPL) est un dérivé du lipopolysaccharide d'une bactérie. Il est combiné avec l'aluminium afin de créer l'adjuvant AS04 (qu'on retrouve dans certains vaccins contre l'hépatite B et le virus du papillome humain(HPV). Il peut également être combiné avec un liposome et le QS21 (dérivé de la saponine) afin de créer l'adjuvant AS01 (qui est utilisé dans le vaccin contre le paludisme en cours de développement).(8,9)

3-Résidus de fabrication

Les résidus de fabrication sont des substances utilisées durant le processus de fabrication du vaccin, que l'on n'a pas pu éliminer et ils se sont retrouvés à la fin sous forme de traces. Il s'agit :

- Des agents d'inactivation : utilisés pour éliminer le pouvoir pathogène de l'antigène : formaldéhyde, glutaraldéhyde...
- Des antibiotiques : utilisés pour éviter toute contamination du milieu de culture : néomycine, gentamycine, streptomycine, kanamycine...
- Des milieux de culture : cellules d'embryon de poulet, œufs embryonnés, cellules diploïdes humaines (MR-5), cellules en lignée continue (cellules vero, CHO), levures (*Saccharomyces cerevisiae*), albumine recombinante humaine à l'état de traces, etc. Il existe des milieux de culture standardisés

comme par exemple le milieu 199 Hanks (qui contient des acides aminés, des sels minéraux, des vitamines, et de l'eau pour préparation injectable), ou le milieu minimum essentiel Eagle.

Le produit final purifié peut contenir certaines protéines de ces milieux de culture à l'état de traces. Il convient d'être vigilant en cas d'allergie aux protéines de l'œuf.

- Des indicateurs colorés de pH : utilisé pour vérifier le pH du milieu de culture : rouge de phénol.(5,7,10,11)

III-VOIES D'ADMINISTRATIONS

La voie d'administration est la voie par laquelle un vaccin est introduit au sein de l'organisme pour effectuer son action souhaitée. C'est un facteur important pour le succès de la vaccination du fait qu'elle a un impact d'une part sur la qualité de la réponse vaccinale et la protection induite et d'autre part sur la fréquence et l'intensité des effets secondaires locaux éventuels. Ces effets dépendent majoritairement de la nature des vaccins. Pour les vaccins inactivés adsorbés contenant un adjuvant, il est recommandé de les injecter par voie intramusculaire car d'une part les effets secondaires locaux sont moins intenses que par voie sous-cutanée et d'autre part leur immunogénicité est excellente par voie intramusculaire. Les vaccins inactivés non adsorbés (exemple : les vaccins polysaccharidiques capsulaires) et les vaccins à virus vivants atténués la voie d'administration ne semble jouer aucun rôle. Cependant, l'acte vaccinal est un geste douloureux et traumatisant pour les enfants et ça devient de moins en moins toléré par les populations. C'est la raison pour laquelle il faut penser à

améliorer l'acceptabilité et la tolérance et par conséquent la couverture vaccinale en développant de méthodes alternatives d'administration des vaccins comme par exemple la voie transdermique sans aiguille ou muqueuse. La voie orale est utilisée depuis longtemps et la voie nasale a montré une bonne efficacité avec un vaccin antigrippal à virus vivant atténué aux Etats-Unis. D'autres voies muqueuses peuvent être envisagées : voie génitale, voie rectale, sublinguale ou conjonctivale. (10,12)

1-Voie intra-musculaire (IM)

Le choix du site d'injection pour la voie intramusculaire repose sur l'importance de la masse musculaire et la quantité du vaccin à injecter. Les instances internationales de l'organisation mondiale de la santé (OMS) recommandent deux principaux sites d'injection : le muscle deltoïde et le muscle quadriceps. Pour réussir une injection intramusculaire, les sites recommandés sont la cuisse pour le nourrisson et le jeune enfant, et le deltoïde chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

L'injection au niveau de la fesse n'est pas recommandée car il y a un risque sérieux d'entraîner des lésions du nerf sciatique, chez le nourrisson, pouvant engendrer des paralysies sciatiques du fait de la faible masse musculaire à cet endroit. En revanche chez l'adulte, la masse graisseuse au niveau de la fesse est très importante ce qui pourra induire une diminution de l'efficacité du vaccin.

La voie IM est recommandée pour certains vaccins tel que les vaccins contre l'hépatite B, Haemophilus, la grippe et la rage. Car elle entraîne une excellente réponse en anticorps et elle permet également d'atténuer les réactions locales (œdème, rougeur, douleur) des vaccins adsorbés. Cependant il faut accorder une attention particulière aux patients thrombocytopéniques, hémophiles ou sous

anticoagulants car l'injection IM peut entraîner des saignements. Donc c'est la voie sous cutanée qui est recommandée pour ces sujets.

Il est strictement contre indiquer de faire une injection intramusculaire pour les sujets atteints de maladie neuromusculaire.

S'il est obligatoire de pratiquer plusieurs injections durant le même jour, il est préconisé de l'effectuer dans un membre différent. Sinon il faut laisser une distance entre les deux sites d'injection d'au moins trois centimètre afin d'éviter l'addition et l'accumulation des réactions locales.(6,10,13)

2-Voie sous-cutanée

La voie sous-cutanée est recommandée pour les vaccins viraux (rougeole, rubéole, oreillons) et optionnelle pour quelques vaccins polysidiques non conjugués, méningococcique et pneumococciques. Elle s'effectue dans la région deltoïdienne, la fosse sous-épineuse et la cuisse. En formant un pli avec le pouce et l'index ou on va injecter et en piquant avec l'aiguille inclinée à 45° de la base du pli ainsi formé.(6,10,13)

3-Voie intra-dermique

L'administration du vaccin se fait au niveau de la couche supérieure de la peau. Elle s'effectue en enfonçant l'aiguille dans le derme, tangentiellement à la peau. Le site recommandé est la face externe du bras. Cette voie est réservée au vaccin bivalent de Calmette et Guérin(BCG) (vaccin contre la tuberculose) par ce qu'elle réduit le risque de lésion neurovasculaire. La vaccination par le BCG est à effectuer si possible dans les premiers jours de la vie ce qui rend ce geste vaccinal délicat et difficile à réaliser, en raison de la finesse et la fragilité de la peau des nouveaux nés.(6,10,12-14)

4-Voie orale

La voie orale rend l'acte vaccinal plus simple et mieux toléré en éliminant le geste invasif. En revanche cette voie d'administration ne permet de conférer qu'une protection locale en ne créant qu'une immunité locale contre les agents pathogènes qui engendrent une infection par cette porte d'entrée. Deux principaux vaccins sont utilisés dans ce cadre : le vaccin contre le rotavirus et le vaccin contre la poliomyélite.(6)

5-Autres voies

La recherche dans le domaine du vaccin est orientée vers le développement des voies d'administrations non invasives notamment la voie nasale (pour les vaccins antigrippaux), la voie épidermique ou transdermique, et la voie muqueuse (pour les infections respiratoires et maladies diarrhéiques) pour rendre l'acte vaccinal plus simple, plus accessible et mieux toléré et par conséquent améliorer la couverture vaccinale. (6,15)

IV-EFFETS INDESIRABLES

L'administration d'un vaccin peut entraîner des manifestations post-vaccinales indésirables. Ces manifestations alarmantes sont classées (selon leur origine) en quatre types : une erreur de programme, un événement fortuit, une réaction à l'injection ou une réaction au vaccin.(16)

1-Erreurs de programme

Les erreurs de programme sont des erreurs dans la préparation, la conservation la manipulation et l'administration des vaccins (Tableau 1), c'est des erreurs qu'on peut éviter.(16,17)

Tableau I: Les réactions associées aux erreurs de vaccination(17)

| Erreur de vaccination | | Réaction associée |
|---|---|--|
| Erreur de manipulation du vaccin | Exposition à un excès de chaleur ou de froid résultant d'un transport | Réactions systémiques ou locales dues à des changements de la nature physiques du vaccin (notamment l'agglutination d'excipients à base d'aluminium dans les vaccins sensibles à la congélation) |
| | Utilisation d'un produit après la date de péremption | Absence de protection suite à la perte d'activité ou la non viabilité d'un produit atténué |
| Erreur de prescription du vaccin ou non-observance des recommandations pour son utilisation | Non observance d'une contre-indication | Réaction anaphylactique, infection disséminée avec un vaccin vivant atténué |
| | Non observance des indications ou de la prescription du vaccin | Réactions systémiques et/ou locale, lésions neurologiques, |

| | | |
|-------------------------|--|--|
| | (dose ou calendrier) | musculaire vasculaires ou osseuses dues à un site, un matériel ou une technique d'injection inapproprié |
| Erreur d'administration | Utilisation d'un diluant inapproprié ou injection d'un produit autre que le vaccin prévu | Echec de la vaccination suite à l'utilisation d'un diluant incorrect, réaction due à des propriétés inhérentes à toute substance administrée autre que le vaccin ou le diluant prévu |
| | Technique stérile incorrecte ou procédure inapproprié avec un flacon multidose | Injection au niveau ou au-delà du site d'injection |

2-Evènements fortuits

Un évènement fortuit c'est un évènement qui survient en même temps que la vaccination (qui n'est pas dû à la vaccination) et, quelquefois, être attribué à tort au vaccin. En d'autres termes, c'est une coïncidence entre l'apparition de l'évènement et la vaccination. Ces évènements peuvent être des pathologies congénitales ou neurologiques sous-jacentes. Or la majorité des vaccins sont

administrés à un âge précoce où apparaissent ce genre de pathologies. Ces évènements sont inévitables pour cette tranche d'âge.

3-Réactions à l'injection

Suite à une injection, certaines personnes peuvent être stressées et avoir des réactions d'anxiété qui n'ont aucune relation avec le contenu du vaccin. Les réactions peuvent être des évanouissements qui sont fréquents chez les enfants de plus de cinq ans et les adolescents, une hyperventilation caractérisée par des symptômes spécifiques tels que de légers maux de tête, des vertiges, des picotements autour de la bouche et sur les mains. Ces réactions sont surtout observées lors de campagnes de vaccination de masse.(16,17)

4-Réactions au vaccin

Divers effets indésirables peuvent être causés par les vaccins. Selon l'OMS un effet indésirable est « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ». Ces effets indésirables dépendent de plusieurs facteurs : le type de vaccin, le mode d'administration, la nature des solvants, conservateurs et adjuvants. Donc ils ne sont pas communs à tous les vaccins. Selon leur gravité on observe des réactions mineures (bégnines et courantes) et des réactions sévères (graves et rares).(16)

4.1-Réaction bégnines

Le rôle d'un vaccin c'est d'entraîner une immunité en stimulant la réaction du système immunitaire du receveur contre l'antigène du vaccin. Des manifestations de type : réactions locales au point de l'injection (douleur, sensation de brûlure, d'érythème, rougeur, gonflement, œdème...) et des

symptômes systémiques (fièvre, maux de tête, diarrhées, douleurs musculaires, malaise, éruptions) peuvent apparaître et font partie de la réponse immunitaire. De plus, d'autres composants du vaccin tels que les adjuvants, les stabilisants et les conservateurs sont susceptibles de provoquer des réactions indésirables.

Les réactions bénignes sont les manifestations les plus courantes. Elles sont évaluées comme tolérables par rapport au bénéfice qu'apportent les vaccins qui est la protection contre les maladies infectieuses. Elles sont remarquées chez tous les types de vaccins.

Concernant les vaccins vivants atténués, les réactions sont en général retardées, du fait qu'ils sont constitués d'agent infectieux atténué ils induisent « une infection à minima » c'est-à-dire qu'ils produisent les mêmes symptômes que la maladie mais à petite échelle. Les réactions observées chez les vaccins inertes ou aux adjuvants sont précoces ou immédiates et sont fréquemment des réactions d'hypersensibilité voire des effets toxiques.(16,17)

4-2-Réactions graves

Les réactions dites « graves » ou « sévères », sont des réactions potentiellement mortelles, provoquant des séquelles (incapacité, handicap...) significatives ou durables, exigeant une hospitalisation ou prolongement de l'hospitalisation du patient.

La réaction anaphylactique est classée parmi les réactions les plus graves. C'est une réaction précoce imprévisible d'une fréquence exceptionnelle mais elle est sévère, alarmante et mortelle. Elle fait partie des risques majeurs remarqués avec les vaccins inertes. En ce qui concerne les vaccins vivants atténués, sur des terrains particuliers notamment les déficits immunitaires, leur administration est

potentiellement dangereuse elle engendre des maladies infectieuses vaccinales graves voir mortelles.(16–18)

V-CONTRES INDICATIONS

Tous les vaccins ont une contre-indication en commun qui est l'hypersensibilité. C'est-à-dire une allergie au vaccin en question, à l'un de ses composants (adjuvants, stabilisants, conservateurs...) ou à l'un des résidus de sa fabrication (formaldéhyde, antibiotique...). Donc tout vaccin est contre indiqué s'il y a eu une réaction allergique grave suite à une vaccination précédente avec le même type de vaccin. Les infections aiguës graves sont une contre-indication aux vaccins.

Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués en cas de grossesse et en cas de l'immunodéficience congénitale, du au syndrome d'immunodéficience acquise(SIDA), à certains néoplasies ou aux traitements immunosuppresseurs.

Il existe un certain nombre de cas où le vaccin est contre-indiqué :

- Les troubles neurologiques non contrôlé, l'encéphalopathie dont l'origine est méconnue dans les sept jours avant l'injection ou l'épilepsie non contrôlée sont des contre-indications aux vaccins contre la coqueluche.
- La fièvre, le traitement aux corticoïdes par voie générale, les immunodéficiences, nourrisson né de mère atteinte de SIDA sont des contre-indications aux vaccins contre la tuberculose (BCG).
- L'allergie à l'œuf : il y a des vaccins qui sont fabriqués sur œufs de poules embryonnés tel que le vaccin contre la fièvre jaune et les vaccins contre la grippe et ils sont donc contre indiqués chez les sujets ayant une allergie à l'œuf.(16,19)

**CHAPITRE III : BASES
IMMUNOLOGIQUES DE LA
VACCINATION**

I-PRINCIPE DE LA VACCINATION

La vaccination consiste à mettre en contact un sujet sain avec un produit biologique obtenu à partir de virus ou de bactérie, permettant d'acquérir une immunité durable contre des agents pathogènes particuliers. Sans qu'il soit nocif pour l'organisme.(4)

II-IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE VACCINALE

Le rôle du système immunitaire est de protéger l'organisme contre tout élément étranger qu'on appelle le « non-soi » à savoir les matériaux inertes (objets plastique, métallique, etc.) et les agents infectieux (bactéries, virus ou parasites). Le système immunitaire reconnaît plus spécialement les antigènes. On appelle un antigène toute substance étrangère à l'organisme capable de stimuler une réponse immunitaire visant à l'éliminer. L'introduction d'un antigène dans l'organisme provoque une réponse immunitaire immédiate et non spécifique appelée immunité innée. Et une réponse immunitaire spécifique retardée de trois à cinq jours appelée immunité adaptative, qui peut être humorale, cellulaire ou les deux à la fois. Cette réponse immunitaire spécifique caractérise la réponse de l'organisme face au geste vaccinal.

1-Immunité innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense face à une infection. Elle met en jeu différents mécanismes de défenses :

- Les barrières physiques : la peau intacte, les muqueuses, le péristaltisme intestinal, les larmes, les cils nasaux, le microbiote, les cils vibratoires.
- Les barrières chimiques : acidité gastrique, enzyme des larmes de la salive, mucus épithélial, surfactant pulmonaire, enzymes digestives, acide gras bactériostatiques de la peau.

Des cellules myéloïdes : macrophage, cellules dendritiques et monocytes. Assurent le rôle de phagocytose, qui est un mécanisme permettant à ces cellules d'internaliser et de digérer les particules étrangères.

- Des cellules lymphoïdes : les cellules natural killer (Elles font parties des lymphocytes car elles viennent du progéniteur lymphoïde) interviennent pour détruire les cellules infectées par des agents pathogènes et activent le recrutement des cellules phagocytaires par la sécrétion d'interferon gamma($IFN\gamma$).
- Le système du complément : Les cellules de l'immunité innée ont la capacité de détecter l'intrusion de microbes pathogènes à la fois dans les tissus et dans le sang. En effet, chaque cellule de l'immunité innée peut reconnaître des motifs moléculaires spécifiques du pathogène (Microbe Associated Molecular Patterns ou (MAMPS), Danger Associated Molecular Patterns ou (DAMPS)) grâce à leurs récepteurs Pattern Recognition Receptors/Toll Like Receptor(PRR/TLR) situés sur leurs membranes plasmiques. Cette reconnaissance de la présence d'un agent pathogène déclenche, de la part des cellules de l'immunité, la libération de médiateurs chimiques (cytokines, chimiokines) qui attirent et activent d'autres cellules de l'immunité (réaction inflammatoire), notamment les cellules dendritiques. Afin de s'opposer à la multiplication des agents infectieux, les macrophages, les cellules dendritiques et les granulocytes, après reconnaissance (adhésion) du pathogène grâce à leurs récepteurs PRR, peuvent ingérer et digérer l'agent pathogène. Après digestion de l'élément étranger, les déchets sont rejetés à l'extérieur du phagocyte. C'est le processus de la phagocytose.(20)

2-Immunité adaptative

L'immunité adaptative constitue la deuxième ligne de défense contre les agents pathogènes. C'est une réaction retardée mais plus spécifique et dotée de mémoire (lorsqu'un antigène se présente à nouveau, il sera rapidement identifié). L'immunité adaptative peut être active ou passive :

- L'immunité adaptative active : il s'agit de stimuler le système immunitaire, soit d'une manière naturelle c'est-à-dire par une infection ou d'une manière artificielle par la vaccination.
- L'immunité adaptative passive : il s'agit d'un transfert d'immunoglobulines (anticorps) d'un sujet immunisé à un autre qui ne l'est pas, soit d'une manière naturelle : c'est le cas du transfert des anticorps maternels au bébé via le placenta ou le lait maternel (cette immunité disparaît durant la 1^{ère} année de la vie. Soit d'une manière artificielle : c'est le cas de l'administration des anticorps à une personne pour l'immuniser contre un agent pathogène mais qui sont produits par un autre organisme (sérum). Cette immunité passive permet d'avoir une protection immédiate mais non durable.

L'immunité adaptative est constituée de deux types de réactions, une de nature humorale (mettant en jeu des anticorps circulants sériques) et une de nature cellulaire (mettant en jeu les lymphocytes T cytotoxiques). L'immunité adaptative entre en action dans les tissus lymphoïdes, en particulier dans la rate et les ganglions. Deux situations peuvent se présenter :

- L'antigène peut activer directement les lymphocytes B qui possèdent des récepteurs spécifiques.
- L'antigène peut aussi être présenté à des lymphocytes T par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) ce qui activera les lymphocytes effecteurs.

3-Cellules de la réponse immunitaire vaccinale

La vaccination provoque une stimulation du système immunitaire, où plusieurs types de cellules sont mises en jeu et elles sont classées en deux catégories principales :

- Les cellules présentatrices de l'antigène (cellules dendritiques et les macrophages),
- Les lymphocytes (B et T).

3.1-Cellules présentatrices de l'antigène

3.1.1. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules d'origine hématopoïétique qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle des réponses immunitaires. Leur fonction principale consiste à présenter l'antigène aux lymphocytes T, ce qui leur vaut le nom de « cellules présentatrices de l'antigène professionnelles ».

- Les cellules dendritiques immatures sont spécialisées dans la capture de l'antigène et sa dégradation en peptides antigéniques. Ces derniers sont ensuite chargés sur les molécules du complexe d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou de classe II. Ces cellules dendritiques immatures n'ont cependant pas la capacité de stimuler les cellules T de façon efficace.
- Les cellules dendritiques matures, c'est à dire présentant à leur surface les molécules du CMH II associés aux peptides antigéniques, stimulent les lymphocytes T naïfs qui circulent au niveau des zones T des organes lymphoïdes, et initient la réponse immunitaire spécifique en leur présentant le complexe CMH-peptide. Ces cellules sont également

capables d'activer les cellules " Natural killer " en produisant de l'interleukine de type 2 (IL-2).

3.1.2. Monocytes-macrophage

Les monocytes sont également des cellules hématopoïétiques et assurent une fonction importante dans le déclenchement ainsi que dans l'expression des réponses immunitaires innées et spécifiques. Ils interviennent pratiquement à tous les niveaux de la réponse immunologique spécifique :

- Leur rôle est majeur dans la dégradation de l'antigène en peptides et sa présentation aux lymphocytes T ;
- Ils participent à la réponse immunitaire grâce à la synthèse de nombreux produits de sécrétion qui sont des médiateurs biologiquement actifs sur les lymphocytes T : les IL-1 nécessaires à l'initiation de la réponse immune, l'IL-10, l'IL-12 ou les transforming growth factors β (TGF- β) qui modulent la polarisation de la réponse immunitaire. Les macrophages reçoivent également des informations des lymphocytes T par l'intermédiaire de cytokines qui confèrent aux macrophages une activité cytolytique ou suppressive.
- Les macrophages peuvent être cytotoxiques

3.2-Lymphocytes

Les lymphocytes peuvent être classés en deux catégories :

- Les lymphocytes issus de cellules souches originaires de la moelle osseuse, mais dont la maturation dépend du thymus. Ce sont les lymphocytes T (LT).
- Les lymphocytes qui se différencient, dans la moelle osseuse chez l'homme. Ce sont les lymphocytes B (LB).

En fonction de leur durée de vie, deux sous-types de lymphocytes peuvent être individualisés : ceux ayant une vie courte, en moyenne quatre à cinq jours, et ceux à durée de vie longue, dits " lymphocytes mémoires " jouant un rôle important dans les réponses secondaires, lors des rappels vaccinaux

3.2.1.Lymphocytes T

Les LT sont classiquement responsables de l'immunité à médiation cellulaire, qui est à l'origine des processus d'hypersensibilité retardée et de cytotoxicité. Ils jouent également un rôle essentiel dans la régulation des réponses immunitaires, en coopération étroite avec les autres acteurs cellulaires et interviennent de façon capitale au cours des réponses humorales, lors desquelles interviennent les LB.

Les LT ne reconnaissent que les antigènes préalablement modifiés et présentés associés à des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) par les cellules présentatrices de l'antigène.

Les Lymphocytes T helper (LTh) reconnaissent les structures antigéniques présentées à la surface de ces L B et produisent des cytokines permettant leur transformation en plasmocytes sécrétant des anticorps.

Une maturation d'affinité aboutit à la production d'immunoglobuline (Ig) G ou A ainsi que de cellules L B mémoire : celles-ci permettront, à l'occasion d'un nouveau contact, une réponse secondaire plus rapide et plus adaptée, sous forme d'IgG ou d'IgA

Lors d'un contact avec cet antigène, il se produit une activation des L T qui, grâce à l'action de l'IL-2 qu'ils produisent alors, subissent une réaction blastique lors de laquelle ils se divisent pour donner naissance à des cellules filles matures, responsables des réactions immunologiques dites cellulaires.

Au sein des LT matures, on distingue deux sous-populations essentielles, par l'expression de deux marqueurs : les LTCD4 + ou LTh, encore appelés auxiliaires, ou les LTCD8 +, encore appelés Lymphocyte T cytotoxiques (LTc). Schématiquement, les LTh ont une fonction régulatrice d'amplification des réponses immunitaires, par leur capacité à produire de grandes quantités de diverses cytokines. En fonction du profil de cytokines produit, on les subdivise en LTh1 (impliquées dans l'immunité cellulaire) ou LTh2 (impliquées dans les réactions humorales) au stade ultime de leur différenciation.

Les L Tc produisent également des cytokines, mais en quantité moindre. En fonction du profil de cytokine produit, on les distingue de la même façon que les L Th en cellules L Tc1 et L Tc2.

Les L Tc reconnaissent les peptides présentés par les molécules de classe I du CMH, c'est-à-dire présentes sur toutes les cellules de l'organisme, contrairement aux LTh qui ne reconnaissent que les molécules de classe II, présentent uniquement sur les CPA.(21)

3.2.2.Lymphocytes B

Les LB sont spécialisés dans la production d'anticorps spécifiques et assurent l'immunité humorale qui est à la base des réactions d'hypersensibilité immédiate, de phagocytose et cytolysse de certains micro-organismes en présence de complément.

Au contact de l'antigène, les cellules B quiescentes se différencient en plasmocytes hautement spécialisés dans la synthèse et l'excrétion des immunoglobulines ou anticorps, et ce, après une succession de réactions cellulaires.

Certains antigènes, le plus souvent des antigènes polyosidiques, ont la capacité d'activer directement les LB. Cette activation est appelée réaction thymo-indépendante, par opposition à la réaction thymo-dépendante qui caractérise la plupart des antigènes (en particulier protéiques) et requièrent la présence de LT auxiliaires pour amplifier leur croissance et se différencier.

Après internalisation de ces antigènes, les LB vont exprimer à leur surface un peptide antigénique associé au CMH II.

4.Mécanisme de protection induit par la vaccination

La protection vaccinale découle de l'induction de réponses lymphocytaires spécifiques, humorale et/ou cellulaire, par les antigènes vaccinaux, qui :

- Induisent la fabrication d'anticorps capables de neutraliser les toxines, virus ou bactéries et/ou de recouvrir les micro-organismes pour faciliter leur phagocytose et leur élimination ;
- Induisent des L Th soutenant la production d'anticorps ;
- Et/ou induisent des L Th et des L Tc producteurs de cytokines et d'activités cytotoxiques.

Le rôle des anticorps est ainsi de réduire rapidement la charge microbienne et d'éliminer les pathogènes extracellulaires, les L T se chargeant de l'élimination des pathogènes intracellulaires.

4.1.Réponse cellulaire

La réponse immunitaire à médiation cellulaire est essentiellement dirigée vers les antigènes de surface reconnus comme étrangers.

Les réponses lymphocytaires T se développent en parallèle dans les ganglions lymphatiques, où sont induites les réponses anticorps.

Pendant la migration des cellules dendritiques, leur activation permet d'augmenter à leur surface l'expression de molécules capables de fournir aux lymphocytes des signaux de costimulation.

Cette nécessité d'un double signal (antigène + costimulation) constitue un mécanisme important de spécificité limitant l'essentiel de l'activation immunitaire aux cellules directement concernées.

L'activation initiée par les cellules dendritiques déclenche la différenciation des L Th vers deux Voies distinctes :

- La voie Th1, caractérisée par la production d'interféron gamma et de Tumor Necrosis Factor alpha, joue un rôle essentiel dans l'élimination des pathogènes intracellulaires, soit directement (cytokines), soit par l'activation des macrophages et le soutien à la différenciation des L T CD8 + cytotoxiques.
- La voie Th2, qui aboutit à la production d'IL-4, IL-5 et IL-13 qui soutiennent la différenciation des lymphocytes B et jouent ainsi un rôle essentiel dans l'élimination des pathogènes extracellulaires.

Le devenir des L Th ou L Tc , destinés essentiellement à l'élimination des pathogènes intracellulaires par leurs activités cytotoxiques, est caractérisé par une phase d'expansion suivie de la mort par apoptose des cellules effectrices.

D'autres cellules deviennent des cellules mémoires, survivant par homéostasie et restant capables de se différencier quelques heures après exposition antigénique en des cellules effectrices extrêmement compétentes.

Les L T induits par une vaccination jouent un rôle parfois essentiel pour éliminer les pathogènes avant qu'ils n'induisent des complications.(22,23)

4.2.Réponse humorale

Les réponses vaccinales spécifiques sont induites dans la rate et dans les ganglions lymphatiques vers lesquels parviennent les antigènes sous forme soluble et/ou transportés par les cellules dendritiques.

La réponse humorale se traduit par la synthèse et la sécrétion par les L B (ou les plasmocytes issus de leur prolifération) d'immunoglobulines (Ig) spécifiques des antigènes qui ont déclenché la réaction immunitaire.

Les L B présents dans la zone marginale de la rate et des ganglions sont exposés les premiers aux antigènes. Ceux dont les récepteurs de surface leur permettent de se fixer à un antigène sont rapidement activés, se divisent et se différencient en plasmocytes. Cette réaction est très rapide et permet à des anticorps, essentiellement des IgM, d'apparaître dans le sang quelques jours après la vaccination.

Cette réaction des L B présents dans la zone marginale de la rate est caractéristique des réponses induites par les vaccins polysaccharidiques, donc thymo-indépendante. Mais ces réponses anticorps ne sont ni très efficaces, ni très importantes et la durée de vie des anticorps générés est courte.

D'autres L B, situés dans les régions extrafolliculaires de la rate et des ganglions, reçoivent, en plus du signal délivré par l'antigène à travers leurs Ig de surface, des signaux de costimulation délivrés par les L Th. Certains de ces L B suivent alors une voie de différenciation différente passant par la formation de centres germinatifs.

Ces centres germinatifs sont nucléés par des cellules folliculaires dendritiques, qui retiennent les fragments d'antigène à leur surface, produisent des chimiokines attirant des L B activés et leur délivrent des signaux de différenciation les protégeant de l'apoptose. Au sein de ces centres germinatifs,

les L B se multiplient activement, et pendant ces divisions cellulaires, les gènes codant les immunoglobulines subissent de nombreuses mutations. Certaines de ces mutations permettent le changement de classe des Ig et d'autres mutations, plus nombreuses, touchent le site de fixation à l'antigène et soit, diminuent la capacité des Ig à fixer l'antigène (ces plasmocytes mourront par apoptose), ou au contraire, leurs confèrent une affinité plus grande pour celui-ci.

Ils sont alors sélectionnés et poursuivent leur différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps, et ceci, deux à trois semaines après l'injection vaccinale. L'objectif de la vaccination est de permettre au sujet vacciné de développer une protection active, spécifique de l'agent pathogène visé, en utilisant les processus de l'immunité naturelle, induisant une mémoire spécifique du système immunitaire qui sera activée lors d'un contact avec l'agent pathogène virulent « sauvage ».(24)

5. Dynamique de la formation des anticorps

La première injection d'un vaccin entraîne, après une période de latence plus ou moins longue, la production d'anticorps à un taux faible. Lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la réponse est particulièrement rapide et intense : il s'agit alors d'une réaction secondaire due à la présence de cellules sensibilisées ayant gardé la mémoire antigénique. La formation des anticorps est donc caractérisée par deux phases distinctes, primaire et secondaire.(25)

5.1. Réponse primaire

Correspond à la primo-vaccination, au cours de laquelle tous les acteurs de l'immunité innée et adaptative sont impliqués.

La présentation de la préparation antigénique aux LTCD4+ par les CPA induit la sécrétion des cytokines, la prolifération des lymphocytes T effectrices et la

différenciation des lymphocytes B en plasmocytes qui sécréteront des anticorps spécifiques de l'antigène. Ce processus laisse place à des cellules T mémoires.

La cinétique des anticorps inclut les phases suivantes (Figure 2):

Une période de latence qui dure de 24-48 heures à deux semaines, sans anticorps détectables

Une évolution accentuée de la synthèse des anticorps (IgM, puis IgG et IgA), qui atteint son maximum après un mois.

Une baisse du niveau d'anticorps.(13,26)

5.2-Réponse secondaire

Est consécutif d'une deuxième injection, qui est un rappel effectué un mois plus tard.

Les cellules B mémoire se réactivent et déclenchent la réponse immunitaire acquise. La réponse secondaire est caractérisée par une augmentation rapide (temps de latence plus court), et une concentration élevée voire durable des anticorps protecteurs (IgG ou IgA) dotés d'une grande affinité (Figure 2).

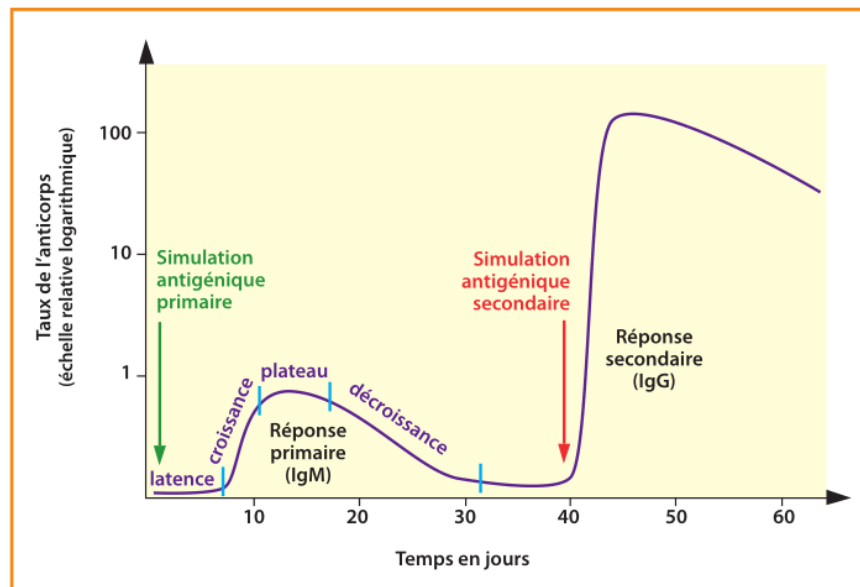


Figure 2 : L'aspect quantitatif des réponses primaires et secondaires (4)

L'importance de la réponse secondaire est due à la présence d'une population de lymphocytes mémoire, qui sont stimulés par la molécule immunogène et se différencient en cellules sécrétrices d'anticorps. Les phénomènes de mémoire immunologique existent pour les deux types de Lymphocytes B et T.(4,27)

5.3-Mémoire immunologique

Est la capacité de mémorisation que les lymphocytes B et les lymphocytes T acquièrent après un premier contact avec l'antigène. Cette mémoire a le rôle d'accélérer la production d'anticorps par les lymphocytes lors d'un contact renouvelé avec l'antigène. Par conséquent, les anticorps se retrouvent en quantité suffisamment élevés. La mesure du titre d'anticorps demeure un moyen déterminant dans l'évaluation du degré d'immunisation d'un sujet.

La réponse immunitaire est influencée par plusieurs éléments, à savoir : l'âge, l'immunodéficiência, la nutrition et certains facteurs génétiques.(28)

CHAPITRE IV : CLASSIFICATION DES VACCINS

On distingue deux grands types de vaccins, les vaccins vivants atténués et les vaccins inertes.

I-VACCINS VIVANTS ATTENUES

Ce sont les premiers vaccins élaborés, ils contiennent l'agent infectieux vivant (virus ou bactéries) dont le pouvoir pathogène est atténué par plusieurs procédés, capable de se multiplier et de stimuler tout le registre de la réponse immunitaire spécifique, et induisant une forme bénigne voire asymptomatique de la maladie. Ainsi leur administration garantit une excellente immunisation contre la souche virale ou bactérienne pathogène.(29–31)

La virulence de l'agent infectieux est atténuée par son passage sur des cultures cellulaires dans des conditions défavorables (de température, d'espèce cellulaire) ou par voie chimique.

En général ces vaccins sont principalement dirigés contre les vaccins viraux car l'élaboration des vaccins antibactériens s'est avéré difficile.(32) le seul vaccin vivant atténué antibactérien c'est le BCG (contre la tuberculose). (33)

Le principal avantage de ce type de vaccin, est de conférer une immunogénicité importante, rapide et maintenue longtemps après une seule administration, en revanche ces vaccins manquent d'innocuité, et présentent un risque pathogène chez les immunodéprimés (risque réel) et chez la femme enceinte (risque théorique). Par conséquent, ces vaccins sont contre-indiqués chez ces sujets. De plus l'emploi de cette approche vaccinale atténuée est interdit contre des agents infectieux qui ont un fort pouvoir de mutation (virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite C...), et cela à cause de la possibilité de réversion vers des formes virulentes. En outre ces vaccins exigent des conditions

de distribution et de stockage rigoureuses(chaine de froid à respecter)ce qui rend difficile leur distribution dans les pays en voie de développement.(31,32,34)

En guise d'exemple, les vaccins contre la tuberculose (BCG), la rougeole, les oreillons et la rubéole, la varicelle et le zona, la fièvre jaune, le rotavirus et un nouveau vaccin grippal pour les enfants font partie de ces vaccins (Tableau II).(35)

Tableau II : La classification des vaccins vivants (36)

| Vaccin vivants atténués | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| Vaccins à cible virale | Vaccins à cible bactérienne |
| Dengue | BCG |
| Fièvre jaune | |
| Rougeole, Oreillon, Rubéole | |
| Rotavirus | |
| Vaccin oral contre la poliomyélite | |
| Varicelle | |
| Zona | |

II-VACCINS INERTES

Ces vaccins, exempts de tout pouvoir pathogène regroupent les vaccins inactivés à germes entiers et les vaccins sous-unitaires.

1-Vaccins à germes entiers

Ils renferment l'agent infectieux en entier (corps bactérien ou des particules virales) qui a été tué par des procédés chimiques ou thermiques (formol, chaleur...). En raison de l'absence de tout pouvoir répliatif, ces vaccins sont exempts de tout problème d'innocuité, ne présentent aucun risque de maladie

vaccinale, et peuvent être administrer chez les personnes immunodéprimées sans risque de complication infectieuse. En revanche, cette approche vaccinale confère une immunogénicité moins importante que les vaccins vivants atténués. Elle induit une faible activation des lymphocytes T CD8+ lors de la réponse humorale et n'assure pas une mémoire immunologique prolongée ce qui nécessite des injections de rappel tout au long de la vie pour induire une immunité à long terme. De plus on assiste à des réactions inflammatoires avec ce type de vaccin (ce qui n'est pas le cas pour les vaccins sous-unitaires), on cite par exemple le vaccin coquelucheux entier (Tableau III).(29,31)

Tableau III : La classifications des vaccins inactivés (36)

| Vaccins inactivés ou inertes | | | |
|---|-----------------------|------------------------------------|---|
| Vaccins à cible virale | | Vaccins à cible bactérienne | |
| Entiers | Sous-unitaires | Entiers | Sou-unitaires |
| Encéphalite japonaise Encéphalite à tiques Grippe Poliomyélite Hépatite A Rage | Hépatite HPV | Choléra Leptospirose | Anatoxine : Diphtérie Tétanos Polysaccharides capsulaires non conjugués : Méningocoques A+C Pneumocoques 23-valent Typhoïde Polysaccharides capsulaires conjugués : Haemophilus influenza B Méningocoque C et ACWY Pneumocoque- 13 valent Protéine : Coqueluche acellulaire Méningocoque B |

2-Vaccins sous unitaires

La sécurité vaccinale reste le premier soucis des chercheurs, c'est la raison pour laquelle des vaccins appelés sous unitaire, ont été élaborés dans les années soixante-dix(32). Ces vaccins acellulaires comportent des fractions antigéniques présentant la fraction dominante active du pathogène et la cible des anticorps. Ils sont capable de stimuler la réponse immunitaire en revanche leur immunogénicité est faible ce qui exige de multiples administrations en primo-vaccination, des rappels à vie et l'addition d'un adjuvant.(31)

Les vaccins sous unitaires se décomposent en :

2.1-Vaccins inactivés protéiques

Ce sont des toxines détoxifiées par un traitement chimique (formaldéhyde), se transformant ainsi en anatoxines immunogènes et non pathogènes. Ils stimulent l'activation des lymphocytes T auxiliaires et les cellules T et B mémoires. Un rappel déclenche une augmentation rapide, massive et durable des IgG protectrices. Les anatoxines tétaniques et diphtériques sont à titre d'exemple.(28,35)

2.2-Vaccins polysidiques

Ils sont constitués du polysaccharides (sucres constituant la paroi des bactéries). Ils entraînent la stimulation d'une réponse thymo-dépendante à cellules B productrices d'anticorps IgM et IgG spécifiques mais pas de production des cellules B et T mémoires. Par conséquent la réponse immune sera de courte durée et l'efficacité de ce vaccin sera faible chez les enfants de moins de 2 ans ayant un système immunitaire immature inapte de produire de type de réponse immunitaire. (35),(29).

2.3-Vaccins conjugués

Ces vaccins sont révélateurs de l'amélioration de la vaccinologie, ils ont été élaborés afin d'augmenter d'avantage l'immunogénicité des antigènes. Ils sont produits par couplage des polysaccharides antigéniques très spécifiques à une protéine porteuse permettant ainsi d'induire une réponse thymodépendante plus élevée et plus prolongée. Par conséquent l'efficacité de ces vaccins sera bonne dès l'âge de 2 mois. Les vaccins contre le pneumocoque, Haemophilus influenzae b et le méningocoque sont parmi les vaccins conjugués.(28,30,35)

III-NOUVEAUX VACCINS

Durant le XX ème siècle la science de la vaccinologie a connu une évolution énorme, cependant les maladies infectieuses constituent toujours un problème sérieux de la santé publique dans le monde entier, de plus on aperçoit surgir des maladies supposées être contournées et on note une apparition périodique de nouveaux germes pathogènes. C'est la raison pour laquelle de nouveaux vaccins ont été mises en place.

1.Vaccins à ADN

Ils sont apparus à l'arrivée des années 90, représentant ainsi une approche révélatrice dans le domaine de vaccinologie. Contrairement aux vaccins classiques où on introduit des antigènes seuls ou portés sur une bactérie, un virus ou une protéine. Ceux-ci consistent à introduire un gène codant pour l'antigène vaccinal cloné dans un plasmide bactérien. L'administration se fait par injection intradermique ou intramusculaire.

Cette approche vaccinale présente d'importants avantages tels que la simplicité de production, la stabilité même à température ambiante (ce qui facilite le

stockage, le transport et la distribution des vaccins) et la possibilité d'étendre la valence vaccinale en produisant des vecteurs comprenant différents gènes codant pour plusieurs antigènes. De plus la réponse immunitaire induite par les vaccins à acide désoxyribonucléique(ADN) est complète (humorale et lymphocytes T cytotoxiques), ce qui a fait de cette approche une alternative de choix à l'emploi des vaccins vivants atténués et les vaccins protéiques recombinants corrigeant ainsi les problèmes de réversion aux souches virulentes pathogènes pour les premiers et la faible production des lymphocytes T cytotoxiques pour les deuxièmes. En revanche l'inconvénient principal de ces vaccins réside dans la faible immunogénicité qu'ils possèdent ce qui exige leur utilisation dans des stratégies vaccinale appelées prime-boost, permettant de les associer à d'autres vaccins codant pour le même antigène. Un autre problème peut être posé avec ce genre de vaccin c'est d'avoir une faible quantité de cellules transfectées et ceci peut être contrarié par l'emploi d'un système de délivrance du vaccin tel que l'électroporation.(37)

2-Vaccins utilisant des vecteurs vivants recombinants

C'est une approche vaccinale susceptible de faciliter les pratiques de vaccination, c'est une amélioration du concept de vaccination à ADN en ayant la particularité d'introduire le matériel génétique dans les cellules d'une manière puissante et sans limite. Les gènes codant pour l'antigène vaccinal cette fois ci sont insérés dans des vecteurs viraux ou bactériens dépourvus de pouvoir réplicatifs. Ces vecteurs ont la particularité de mimer l'infection naturelle en induisant une réponse cellulaire (lymphocytes T cytotoxiques) et humorale. Ils confèrent ainsi une immunité forte et durable après une seule injection. Les vaccins vivant recombinants sont des vaccins mixtes ils induisent une réponse

immunitaire à la fois contre l'antigène et le vecteur, on peut profiter de cette particularité pour produire des vaccins multivalents.(38)

2.1-Pseudo-particules-virales(VLP)

Le recours à l'emploi des particules pseudo-virales (VLP) pour la prévention des maladies infectieuses virales est de plus en plus courant. A partir de 2003 une trentaine de vaccins contenant de VLP employés contre différents virus ont été mis en place. Les VLP englobent plusieurs types de virus et ils sont produits par génie génétique. Les VLP issues des virus non enveloppés sont obtenus par l'assemblage spontané des protéines de la capsidie par contre les VLP issues des virus enveloppés sont obtenus par l'assemblage des protéines de la capsidie et des glycoprotéines de l'enveloppe. Les VLP sont dépourvus de tout matériel génétique elles sont donc inoffensives et incapables de se multiplier mais tout en conservant leur pouvoir immunogène. Les VLP ont la capacité d'induire une réponse immunitaire forte et complète. La production à grande échelle reste le seul obstacle devant l'utilisation des VLP enveloppés en vaccination humaine.(39,40)

2.2-Plasmo-VLP

Les plasmo-VLP sont des vaccins à ADN produits in vivo, les antigènes vaccinaux sont véhiculés à travers un vecteur plasmidique incluant les séquences nécessaires et suffisantes à l'expression des protéines constitutives des VLPs qui seront par la suite externaliser dans le milieu extracellulaire conférant ainsi une excellente immunogénicité et induisant une réponse immunitaire forte et efficace. Cette approche vaccinale rassemble à la fois les avantages des vaccins VLP et ceux des vaccins à ADN.(38,41)

2.3-Vecteurs moléculaires de ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques jouent un rôle très important dans la réponse immunitaire c'est la raison pour laquelle le ciblage des antigènes à ces cellules est un objectif dans le développement des vaccins. La capture de l'antigène par les cellules dendritiques et sa présentation à la surface des cellules sont des étapes déterminantes pour l'immunogénicité des vaccins. Plusieurs stratégies ont été mises en place pour amener particulièrement les antigènes vers les cellules dendritiques tels que :

- La stratégie de ciblage par utilisation d'anticorps spécifiques des cellules dendritiques.
- La stratégie de ciblage par utilisation des toxines bactériennes se fixant sur les cellules dendritiques.
- La stratégie de ciblage par utilisation des vecteurs viraux recombinants spécifiques des cellules dendritiques.

Ces stratégies sont particulièrement employées dans la vaccination anti-infectieuse (VIH, malaria) ou antitumorale.(42,43)

3-Vaccins cellulaires

Les vaccins cellulaires sont une nouvelle approche vaccinale capable d'induire une réponse cellulaire cytotoxique qui est cruciale pour l'immunisation contre les agents pathogènes. Ils sont formés à base de cellules dendritiques ou de cellules tumorales et ils sont principalement employés en immunothérapie antitumorale.(44,45)

IV-ASSOCIATIONS VACCINALES

Le rôle des associations vaccinales est de simplifier les programmes de vaccination en permettant de vacciner en une seule fois contre plusieurs maladies possibles. Deux types d'associations vaccinales sont distingués

1-Vaccins combinés

La vaccinologie a progressé de manière considérable. Le grand mérite revient à la possibilité d'administrer en une seule injection et au niveau d'un seul point de l'organisme plusieurs valences vaccinales mélangés au moment de l'emploi (exemple : combinaison des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les infections à Haemophilus).

2-Vaccins simultanés

Ils sont administrés au même moment mais dans des sites différents ou par des voies différentes : intradermique, intramusculaire, sous cutanés ou par scarification. Pour qu'une association vaccinale soit valable il doit être à la fois efficace et inoffensive.(46,47)

**CHAPITRE V : DÉVELOPPEMENT
DES VACCINS ET OBTENTION
D'AMM**

Le vaccin est un médicament immunologique, avant qu'il soit autorisé à être commercialisé il doit suivre la même procédure d'évaluation qu'un médicament conventionnel.

Le développement d'un vaccin est une approche étape par étape qui a pour but de transformer le « candidat vaccin » en « vaccin final »

Phases de développement des vaccins

I-PHASE PRECLINIQUE

Une étape qui comporte des études pharmacologiques et toxicologiques réalisés chez une ou plusieurs espèces animales afin de vérifier la tolérance, l'innocuité et l'immunogénicité du candidat vaccin en utilisant la même voie d'administration que celle recommandée chez l'homme.

II-Phase clinique

Elle comporte elle-même trois phases (Tableau IV)

1-Phase 1

Le protocole est effectué chez un petit nombre (< 100) d'adultes sains. Il comporte une augmentation progressive de la dose d'antigène (escalades de doses) pour s'assurer de la tolérance et l'innocuité du vaccin (absence d'effet secondaire) et pour évaluer sa capacité d'induire une réponse immunitaire (l'immunogénicité du vaccin). (48,49)

2-Phase 2

Les études sont effectuées sur une centaine de sujets selon la population à laquelle ce vaccin sera recommandé (nourrissons / jeunes enfants / adolescents / personnes âgées. Les objectifs requis pour cette phase sont :

Déterminer la dose et la formulation optimale qui confèrent la meilleure immunogénicité.

Etablir le schéma de vaccination le plus efficace (nombre de doses / avec ou sans rappel...).

Identifier la voie d'administration la plus adéquate.

Garantir l'innocuité du vaccin dans la population cible.(48)

3-Phase 3

Les essais cliniques de la phase 3 servent principalement à étudier l'efficacité du vaccin dans la prévention de la maladie et à confirmer le profil de tolérance et de sécurité à large échelle (chez plusieurs milliers de personnes)(48)

Tableau IV : Les phases de développement d'un nouveau vaccin (34)

| Développement préclinique | Développement clinique | | | Suivi post-AMM |
|----------------------------------|---|--|--|---|
| | Phase I | Phase II | Phase III | Phase IV |
| Mise au point du candidat vaccin | Tolérance 1 ^{ère} administration chez l'homme | Immunogénicité Choix de la dose et du schéma vaccinal | Efficacité vaccinale Etude « pivots » pour le dossier d'enregistrement | Pharmaco-épidémiologie Etudes post-AMM |
| | Nombre restreint d'individus (généralement entre 10 et 100) | Nombre plus important d'individus (habituellement entre 50 et 500) | Nombre important d'individus (plusieurs milliers) faisant partie de la population ciblée | Larges cohortes, population générale |

A la fin des essais cliniques, le fabricant dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités compétentes pour évaluer la balance bénéfice risque (Figure 3) et vérifier de la qualité, la sécurité et l'efficacité du vaccin.

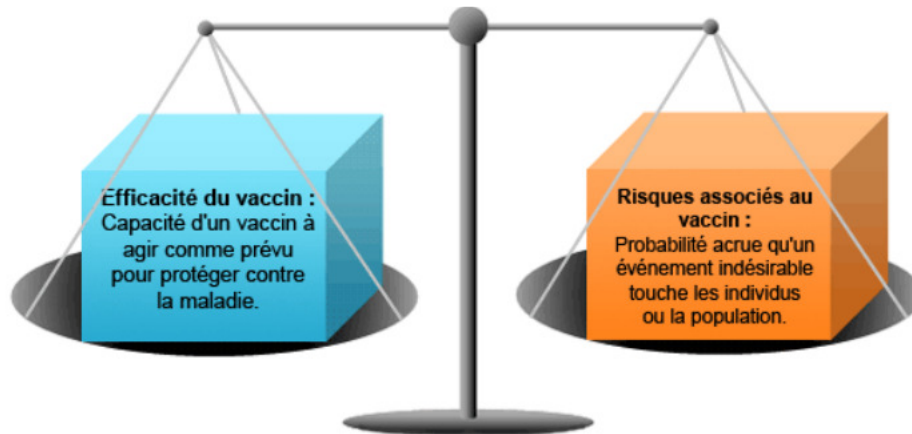


Figure 3 : L'évaluation de la balance bénéfices risques (50)

4-Surveillance post AMM

Quel que soit le nombre de sujets inclus dans les essais cliniques, il est impossible de garantir l'innocuité absolue d'un vaccin(48), c'est la raison pour laquelle les vaccins sont toujours sous surveillance même après commercialisation. Cette phase post AMM permet de recueillir en situation réelle des informations sur d'éventuelles évènements indésirables grave et effets secondaires non détectés au cours des essais cliniques (pharmacovigilance). Elle permet aussi de vérifier l'efficacité du vaccin en évaluant la protection conférée aux personnes vaccinées

En cas de risque pour la santé, il peut y avoir soit une restriction ou une modification des indications du vaccin soit carrément un retrait du marché.(51)

CHAPITRE VI : FABRICATION DES VACCINS

I-INDUSTRIE DU VACCIN

L'industrie moderne du vaccin est relativement jeune et petite par rapport à l'industrie pharmaceutique, de l'ordre de 2 % à 3 % du chiffre d'affaires mondial réalisé par l'ensemble de l'industrie pharmaceutique. Seuls 5 laboratoires pharmaceutiques se partagent 80 % du marché mondial des vaccins, à savoir : Sanofi-Pasteur, Glaxo-Smith-Kline, Merck, Pfizer et Novartis. Ceci est lié à la spécificité de production des vaccins : il s'agit d'une activité de très haute technologie, nécessitant un savoir-faire pointu, des équipements sophistiqués et des investissements considérables par rapport à ceux des médicaments classiques. Le temps de mise sur le marché des vaccins est aussi plus long que celui des médicaments classiques (multiplicité des contrôles d'efficacité et de sécurité). Tout ceci fait que seuls quelques « gros » laboratoires pharmaceutiques ont les moyens techniques et financiers pour pouvoir produire des vaccins.(52,53)

II-ETAPES DE FABRICATION DES VACCINS

Le processus de fabrication des vaccins est plus long et complexe que celui des autres médicaments. Cela est spécialement dû aux caractéristiques particulières des matières premières. Etant donné qu'ils s'agissent de substances biologiques et de microorganismes vivants obligeant bien évidemment plusieurs contrôle pour préserver l'innocuité et assurer la qualité du produit final. Le temps moyen requis pour développer un vaccin est évalué à 12ans par contre la production d'un lot ça peut durer entre 6 à 22mois.(50)

On distingue deux étapes principales dans la fabrication d'un vaccin : la fabrication biologique et la fabrication pharmaceutique (Figure 4).

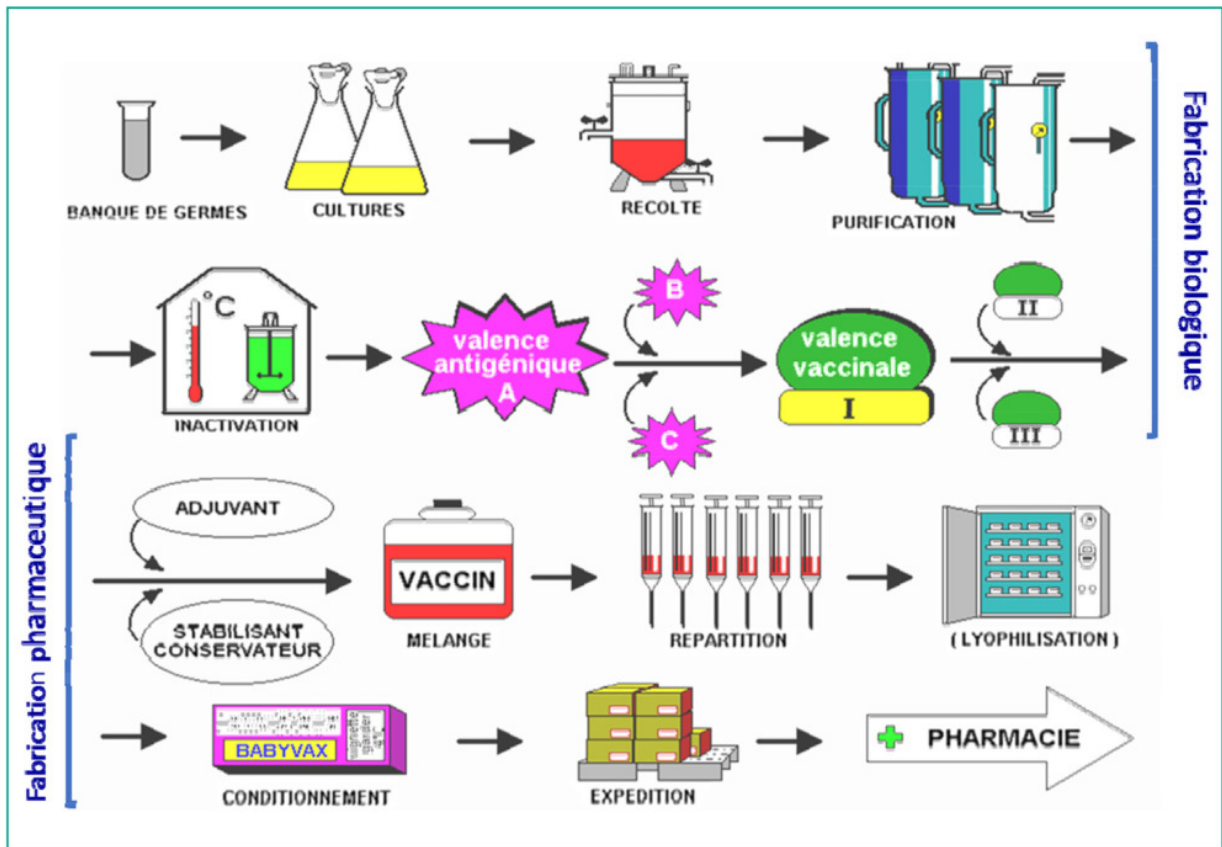


Figure 4 : Les principales étapes de la production d'un vaccin (52)

1-Fabrication biologique

La fabrication biologique se fait à partir d'une banque de germes et elle comporte elle-même plusieurs étapes qui vont mener à la production d'une unité, « un lot » d'antigène vaccinal mélangé parfois avec un adjuvant afin de former, « un vrac » de principe actif. Celui-ci sera par la suite formulé et réparti lors des étapes de fabrication pharmaceutique pour donner en fin le produit fini, « le vaccin ».(54)

1.1-Système de lot de semence

La première étape du processus c'est la préparation d'un lot de semence viral ou bactérien et/ou une banque cellulaire primaire (« master » ou « semence mère ») depuis une souche initiale de microorganisme ou de cellules caractérisée (Figure 5). Cette étape a pour but de se procurer d'une source génétiquement stable pour une longue durée est dépourvue de tout risque de contamination par la suite. Le lot de semence ainsi obtenu (que ça soit virale bactérienne ou cellulaire) est une série de récipients étanches incluant tous le même matériel. Pour assurer une production de vaccin pendant plusieurs dizaines d'années la quantité initialement mise en place d'une semence mère doit être convenablement intéressante.

La deuxième étape consiste à établir un lot de semence secondaire ou de travail (viral bactérien et/ou une banque cellulaire) depuis un des récipients de la semence mère. Les lots de semence secondaire sont repartis en récipients de la même manière que les lots de semence primaire et ils serviront par la suite à la production des lots d'inoculum destinés à la culture microbienne finale.(52)

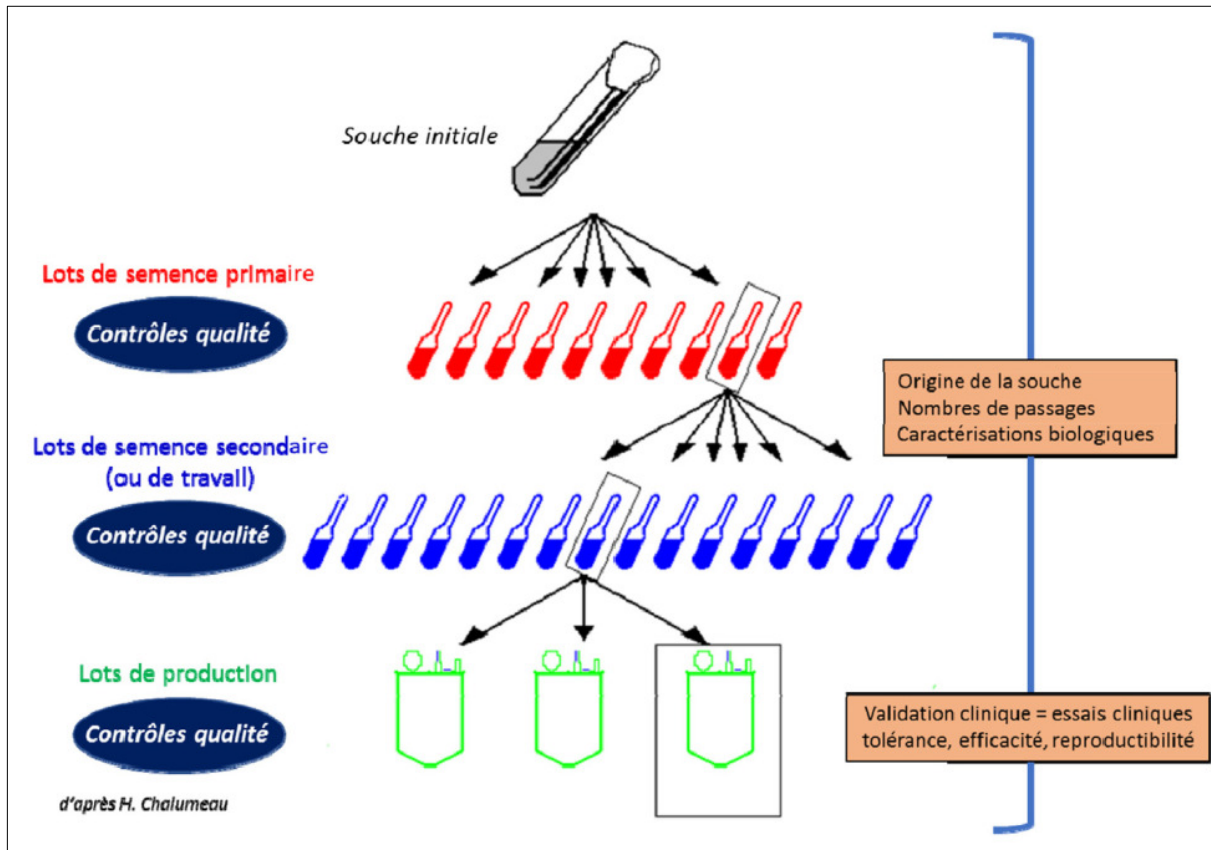


Figure 5 : Le système de lot de semence (52)

1.2-Production des antigènes bactériens

La culture des agents infectieux se fait par l'inoculation d'un milieu de culture semi-synthétique liquide ou solide adéquat pour le matériel congelé ou lyophilisé du lot de semence. Les cultures bactériennes ou quelques cultures cellulaires sont inoculées en premier temps dans des récipients de petit volume (une dizaine de litres) par la suite des grandes cuves et à la fin des fermenteurs, d'un volume allant de centaines à des milliers de litres. Le contrôle de tous les paramètres de culture à savoir le temps, la température, le pH, l'agitation, l'aération la pression en oxygène etc. est effectué tout au long du cycle de production par des automates. L'étape de la production d'antigène s'effectue

généralement après l'étape de croissance des bactéries. La fraction antigénique est par la suite récoltée par centrifugation ou filtration.(55,56)

1.3-Production des antigènes viraux

L'évolution de l'élaboration des vaccins viraux est fortement liée à celle de la culture des cellules du fait de l'incapacité des virus à se multiplier en dehors des cellules vivantes.

La multiplication des virus se produit par trois techniques :

- Culture sur animaux :

Dans les années 1930, la moelle épinière de mouton ou de lapin à habituellement servi de produire le vaccin de la rage.

- Culture sur œuf embryonné :

C'est ce que on appelle l'ovoculture. Le virus se multipliera dans la cavité allantoïdienne de l'œuf ou il était injecté. Cette technique a été premièrement développée dans les années 1930 avec le virus de la fièvre jaune cultivé sur embryons de poulet, ensuite avec le virus grippal cultivé sur membrane chorio-allantoïde et elle est continuellement très utilisé notamment pour la production de ces deux vaccins. Elle a été une étape déterminante dans la transition de la culture virale in vivo et in vitro.

- Les cultures cellulaires :

Dans les années quarante la culture de cellules in vitro a été maîtrisée. En revanche la production de virus à cette époque demeurait restreinte. De nombreuses améliorations entre les années 1940 et 1960. Ces améliorations concernaient les milieux de cultures et les lignées cellulaires, rendant ainsi possible la production à grande échelle actuelle.

L'emploi des antibiotiques et des milieux de cultures adaptés comme le milieu 199 de Hanks ou le milieu minimum essentiel de Eagle ont favorisé une production de bonne qualité et ont permis de s'affranchir des contaminations microbiennes.

Différents types de cultures cellulaires sont employés pour la production de virus :

Les cultures primaires, sont des cultures de cellules issues directement des tissus de l'animal après broyage et traitement par la trypsine. En se divisant ces cellules vieillissent et perdent leurs diploïdies qui est un des caractères de stabilité. Pour remédier à cet inconvénient la culture de cellules diploïdes a vu le jour dans les années 1950 à partir des tissus de fœtus humains avortés. La culture de cellules secondaires prolonge la durée de vie des cellules et amplifie le matériel cellulaire disponible par repiquages et cultures successifs en revanche les repiquages successifs sont susceptibles d'entraîner des altérations génétiques rendant ainsi la durée de vie des cellules de culture secondaire finie. Par contre les lignées cellulaires continues sont capable de se multiplier indéfiniment sans devenir sénescence. Les cellules Chinese Hamster Ovary(CHO) et Les lignées Vero sont à titre d'exemple.(57,58)

1.4-Obtention de l'antigène par génie génétique

Pour remédier aux soucis concernant d'une part l'infaisabilité de cultiver le virus in vitro et d'autre part l'éventuelle possibilité de transmettre le pathogène par voie sanguine par le vaccin hépatite B (antigène HBs). Les vaccins recombinants ont été misent en place. Ces vaccins sont préparés à l'aide de cultures de cellules génétiquement modifié. Les vaccins anti hépatite B sont à titre d'exemple. Après avoir identifié et isoler le gène codant pour l'antigène

HBs, il a été cloné pour la première fois dans un système d'expression, des cellules CHO, par Pierre Tiollais et Marie Louise Michel en 1984 à l'institut Pasteur. Cette approche a été par la suite employée pour produire d'autres vaccins, tel que le vaccin contre le papillomavirus humain et d'autres antigènes de certains vaccins bactériens ont été produits par des techniques de génie génétique comme certaines anatoxines coquelucheuses ou les antigènes du vaccin méningocoque B. nombreux sont les avantages de cette technique, elle nous a permis de remédier à l'infaisabilité de cultiver certains virus in vitro, de produire les antigènes de manière illimitée et à faible coût et d'assurer une totale innocuité.(59)

1.5-Récolte de l'antigène

C'est une étape pendant laquelle on extrait l'antigène du milieu de culture. Il se fait par deux techniques. Pour les antigènes contenus dans des corps microbiens, les cellules sont recueillies et le milieu rejeté par centrifugation aseptique. Et pour les antigènes solubles, c'est le milieu de culture qui est recueilli et les cellules qui sont rejetées par centrifugation ou filtration aseptique.(52,60)

1.6-Concentration de l'antigène

Cette opération consiste à concentrer l'antigène par fractionnement avec des sels (sels de calcium) ou des solvants (éthanol) et/ou par ultrafiltration au moyen de membranes filtrantes de porosité moléculaire bien déterminées. Elle permet de réduire les volumes à traiter durant toutes les étapes de purification et de pouvoir purifier la fraction antigénique.

1.7-Purification de l'antigène

Cette opération consiste à éliminer toutes les impuretés provenant (générées lors des étapes précédentes) du processus de fabrication. Elle permet d'isoler l'antigène et de le séparer des autres composants inclus dans l'extrait brut

(protéines, ADN des cellules de culture, etc.) (Tableau V). la purification est effectuée par des étapes successives (Figure 6) en se basant sur des caractères physico-chimiques distincts des antigènes telles que la taille (chromatographie, ultracentrifugation, ultrafiltration), la densité (ultracentrifugation isopycnique), la solubilité (fractionnement par précipitation), la charge électrique (chromatographie, électrofiltrations), l'hydrophilie (extraction par des solvants, par chromatographie), le produit obtenu après toutes les étapes de purification n'est jamais garanti pur à 100%. Le degré de purification des antigènes influence directement l'efficacité du produit fini, le rendement et par conséquent le coût de production.(52),

Tableau V : Les principaux impuretés et contaminants des vaccins (50)

| Contaminants et impuretés | Origines | Effets potentiels |
|--|--|--|
| ADN et ARN | Cellules eucaryotes, virus, bactérie | Intégration à l'ADN du patient, effets oncogène et immunogènes |
| Endotoxines | Membranes des bactéries Gram- | Toxiques pour le sang, pyrogènes |
| Protéines et acides aminés | Cellules eucaryotes, virus, bactéries, milieu de culture | Réactions allergiques |
| Virus | Cellules eucaryotes | Infection, cancer |
| Bactéries | Milieu de culture | Infection, cancer |
| Eléments nutritifs (minéraux, vitamines) | Milieu de culture | Réactions allergiques |
| Antibiotiques | Milieu de culture | Réactions allergique, résistances à l'antibiotique |

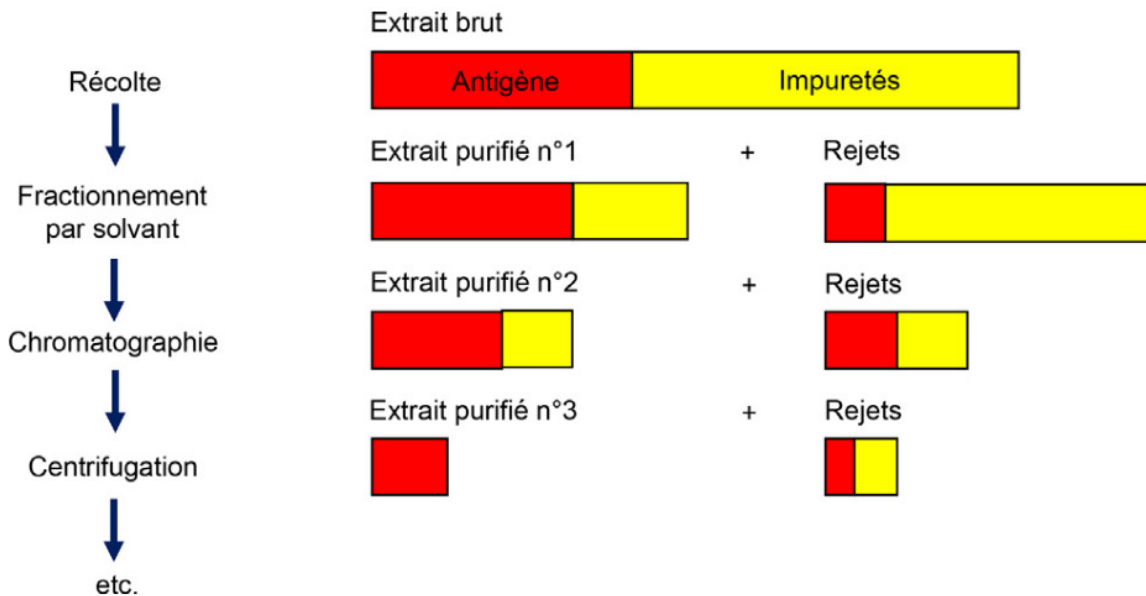


Figure 6 : Obtention de l'antigène par purification successives (52)

1.8-Inactivation de l'antigène

Cette opération consiste à supprimer le pouvoir pathogène des microorganismes par des procédés physiques (chaleur) et chimiques (formol) tout en conservant leurs pouvoir immunogène, pour obtenir ainsi le principe actif (valence antigénique).

2-Fabrication pharmaceutique

L'antigène ainsi obtenu sous forme de vrac va passer par des étapes successives dans la fabrication pharmaceutique pour donner à la fin le produit fini

2.1-Formulation

Cette opération consiste à rajouter des excipients ayant le rôle d'améliorer les propriétés intrinsèques du vaccin tels que :(61)

Les adjuvants : sont des substances non immunogènes mais immunostimulantes ayant la particularité d'augmenter l'immunogénicité des antigènes, en favorisant la phagocytose des antigènes vaccinaux par les cellules présentatrices d'antigène et en stimulant la sécrétion des cytokines renforçant ainsi la stimulation des lymphocytes T CD4 et la génération des cellules mémoires B et T (figure 7). Cet effet immunostimulant confère aux personnes dont le système immunitaire est moins performant (personnes âgées, immunodéprimés, nouveaux nés) une vaccination efficace. De plus ils ont un rôle économique important car ils permettent d'avoir une réponse immunitaire suffisante en injectant une faible quantité d'antigènes vaccinaux. (29)

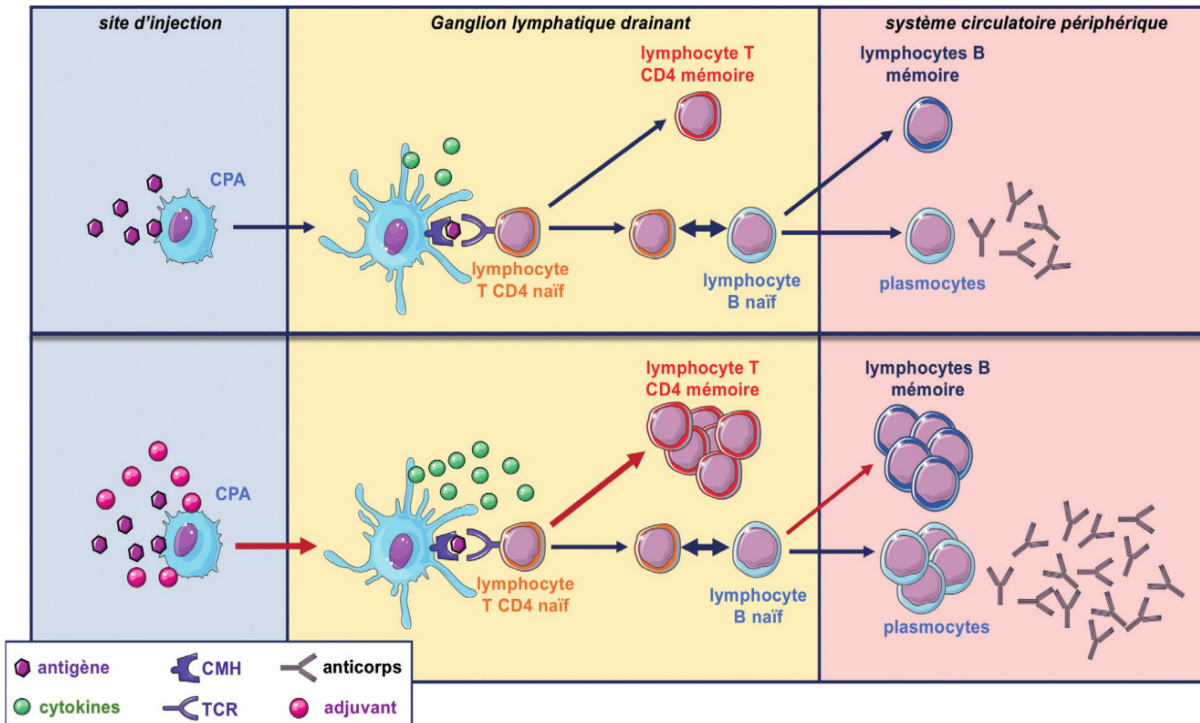


Figure 7 : L'action des adjuvants (62)

Les stabilisants :

Les stabilisants tels que le lactose, la glycine et la gélatine sont utilisés pour préserver l'intégrité et l'efficacité du vaccins pendant toute sa durée de conservation. (61)

Les conservateurs :

Des conservateurs tels que le thiomersal et le formaldéhyde sont utilisés pour les présentations multidoses afin de de prévenir toute contamination et assurer ainsi l'asepsie des vaccins.(36,61)

2.2-Répartition

La répartition aseptique du vaccin se fait dans des récipients pré-stérilisés : flacons, ampoules ou des seringues en verres. C'est une étape critique, elle nécessite un strict respect de procédés validés, un personnel hautement qualifié et un contrôle rigoureux de l'atmosphère et de l'environnement.(61,63)

2.3-Lyophilisation

Certains vaccins sont instables, tels que les vaccins vivants atténués qui sont trop fragiles pour être stockés sous forme liquide, et doivent être lyophilisés. La lyophilisation consiste à éliminer l'eau, sous vide, d'une solution gelée par évaporation directe de la glace. Au cours de la lyophilisation Le contenant des vaccins n'est pas complètement fermé pour assurer l'élimination de l'eau et de l'air, les bouchons utilisé sont adaptés pour permettre l'évacuation de l'eau que dans un seul sens, de l'intérieur vers l'extérieur. Cette opération permet de garantir une meilleure stabilité donc une meilleure conservation tout en préservant la structure moléculaire des antigènes. (61,63,64)

2.4-Sertissage

Une capsule est sertie sur le bouchon pour assurer une clôture hermétique des flacons.

2.5-Mirage

C'est une inspection visuelle humaine (mirage manuel) et/ou automatisé (à l'aide des caméras et lasers) des flacons et des seringues afin détecter les non conformités (présence de particules, sertissage incomplet, absence de bouchon, défaut de remplissage, absence de capsule, etc.). (61,64,65)

2.6-Conditionnement

Cette étape consiste à étiqueter et conditionner les flacons et les seringues dans des blisters, ensuite les introduire dans des étuis en carton sous forme de lots.(36,61)

2.7-Contrôle et libération des lots

Pour qu'un lot soit libéré et commercialisé sur le marché, les résultats de contrôle de ce dernier par l'industriel et par une autorité indépendante doivent être conformes.(27,36)

3.Contrôle des vaccins

Les vaccins sont des produits particuliers dans la mesure où ils sont fabriqués à partir des matières premières d'origine biologique et ils sont administrés chez un grand nombre de sujets sains, les enfants sont les premiers concernés, afin de les prévenir contre des maladies. Ils doivent être fabriqués avec beaucoup de précautions dans des locaux stériles, avec un matériel adéquat et un personnel compétent et bien formé respectant les conditions d'asepsie.(50) De nombreux

3.2-Contrôle en cours de fabrication

De nombreux contrôles intermédiaires sont effectués pour suivre la qualité du produit et pour garantir la conformité et la reproductivité effective du procédé de fabrication.

3.3-Contrôles du produit fini

Il s'agit des contrôles finaux, listés dans le tableau VI, aboutissant à la libération du lot.

Tableau VI : Exemples de contrôles effectués sur le produit fini (52)

| Exemples de contrôles effectués sur le produit fini | |
|--|--|
| Identité | Vérification de la nature de l'antigène |
| Stérilité / pureté | Contrôle de l'efficacité de la purification et de l'absence de contamination microbienne |
| Inactivation Innocuité | Inoculation à l'animal En routine : tous les vaccins (absence de toxicité chez l'animal) Spécifique : neurotoxicité du VPO chez le singe |
| Immunogénicité / activité | VVA : détermination de la DIC50 |
| Détermination de la dose protectrice | Vaccins inactivés : modèle animal Challenge, test anticorps neutralisants Titration de l'antigène |
| Stabilité | Vérification des caractéristiques critiques du vaccin en fonction du temps et de la température |
| VPO : vaccin poliomyélite oral ; VVA : vaccin vivant atténué ; DIC50 : dose infectieuse en culture de cellules sensibles | |

4-Libération des lots

La conformité des résultats de contrôles réalisés par le fabricant ne sont pas suffisants pour qu'un lot soit libéré et commercialisé. Il est indispensable qu'il soit contrôlé par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) ou par une autre autorité nationale. Ce double contrôle est une garantie supplémentaire en terme de qualité et sécurité des vaccins.(36)

CHAPITRE VII : CONSERVATION DES VACCINS

Une bonne conservation des vaccins est un élément primordial pour maintenir leur efficacité depuis leur fabrication jusqu'au moment de leur administration et par conséquent garantir leur protection contre la maladie pour laquelle le sujet est vacciné. Des erreurs de stockage et de manipulation sont une perte financière importante par ce qu'ils peuvent entraîner une perte d'activité du vaccin et par conséquent une revaccination sera nécessaire.(66)

I-SENSIBILITE DES VACCINS

Les vaccins sont des produits biologiques fragiles. Certains sont sensibles à la chaleur, d'autres à la congélation ou encore à la lumière. La connaissance de la sensibilité de chaque vaccin est indispensable pour maintenir leur activité et leur efficacité, elle permet de placer chaque vaccin dans les conditions optimales de leur conservation.(67)

1-Sensibilité à la chaleur

Les vaccins sont tous sensibles à la chaleur mais à des degrés différents, certains le sont plus que d'autres.

Dans la Figure 9 les vaccins sont classés selon leur thermo-sensibilité, ils sont répartis en six catégories ; à l'intérieur de chaque catégorie, ils sont regroupés par ordre alphabétique et pas selon leur thermo-sensibilité. Le groupe A comprend les vaccins les plus sensibles à la chaleur et le groupe F ceux qui sont le moins sensibles à la chaleur.(68,69)

Le plus thermosensible  Le moins thermosensible

| Groupe A | Groupe B | Groupe C | Groupe D | Groupe E | Groupe F |
|-----------------------|----------|--|--|---|---|
| Poliovirus oral (VPO) | Grippe | Poliovirus inactivé (VPI) Encéphalite japonaise (lyophilisé) Rougeole ou rougeole-rubéole ou rougeole-oreillons-rubéole (lyophilisé) | Choléra DTaC+hépatite B+Hib+VPI (hexavalent) DTwC ou DTwC+hépatite B+Hib (pentavalent) Hib (liquide) Rougeole (lyophilisé) Rotavirus (liquide et lyophilisé) Rubéole (lyophilisé) Fièvre jaune (lyophilisé) | Bacille de Calmette-Guérin (BCG) Papillomavirus humain (PVH) Encéphalite japonaise Tétanos, TD, Td | Hépatite Hib (lyophilisé) Antiméningococcique A Antipneumococcique |

Figure 9 : Sensibilité des vaccins à la chaleur (70)

Remarque : tous les vaccins lyophilisés deviennent plus sensibles à la chaleur et perdent rapidement leur efficacité après reconstitution, donc il devient encore plus important de les conserver au frais.

Tous les vaccins sont endommagés par une température dépassant +8°C, et à chaque fois qu'un vaccin est exposé à la chaleur la perte d'activité s'accumule et au final, si le problème de la chaîne du froid n'est pas réglé, le vaccin perd toute son activité d'une manière irréversible et il sera inutilisable.(71).

2-Sensibilité à la congélation

Plusieurs vaccins peuvent supporter le gel, notamment ceux qui sont lyophilisés comme le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO). Cependant, le gel peut détruire de manière irréversible certains vaccins contenant comme adjuvants des sels d'aluminium (phosphate ou hydroxyde d'aluminium). L'exposition de ces vaccins à des températures négatives provoque l'agglomération de ses substances et par conséquent l'immunogénicité du vaccin est affectée. L'injection d'un vaccin qui a été congelé auparavant peut donner une réponse

immunitaire faible ou causer des réactions locales plus fréquentes. La figure 10 répertorie les vaccins sensibles à la congélation(72)

NE PAS CONGELER CES VACCINS !!!

- Choléra
- DTaP+hépatite B+Hib+VPI (hexavalent)
- DTwC ou DTwC+hépatite B+Hib (pentavalent)
- Hépatite B (Hep B)
- Hib (liquide)
- Papillomavirus humain (PVH)
- Poliovirus inactivé (VPI)
- Grippe
- Pneumococcique
- Rotavirus (liquide et lyophilisé)
- Tétanos, DT, dT

Figure 10 : Vaccins sensibles à la congélation (68)

3-Sensibilité à la lumière

Certains vaccins, photosensibles, perdent de leur activité lorsqu'ils sont exposés à la lumière ultraviolette (les rayons de soleils ou autre source de lumière artificielle), tels que les vaccins contre la tuberculose (BCG), contre la rougeole et contre la rubéole. En général le fabricant conditionne ces vaccins dans des flacons en verre foncé pour les protéger contre les dégâts provoqués par la lumière. De plus il est primordial de les garder dans leur suremballages le plus longtemps possible afin de les protéger au cours du stockage et du transport.(68) Les vaccins photosensibles portent sur leur emballage des mentions telles que « à protéger de la lumière » ou « à conserver à l'abri de la lumière » cela indique que l'exposition de ce vaccin à la lumière peut induire une photo dégradation qui se manifeste par une baisse de l'activité et par conséquent une diminution de

l'efficacité thérapeutique voire parfois à la production de substances nocifs à l'origine d'effets indésirables ou toxiques.(73)

II-MAILLONS DE LA CHAINE DU FROID

1-Définition

La chaîne du froid est le système utilisé pour stocker correctement les vaccins. Elle est composée de plusieurs éléments à savoir les équipements (réfrigérateurs, glacières...), Les ressources humaines (logisticiens, responsables des vaccins...), des procédures et des normes qui doivent être respectées tout au long des maillons de la chaîne (Figure 11).Elle a pour but de maintenir les vaccins dans les plages limites de températures recommandées par l'OMS(entre +2°C et +8°C) afin de préserver l'activité des vaccins depuis leur endroit de fabrication jusqu'au lieu où ils sont administrés.(67,74)

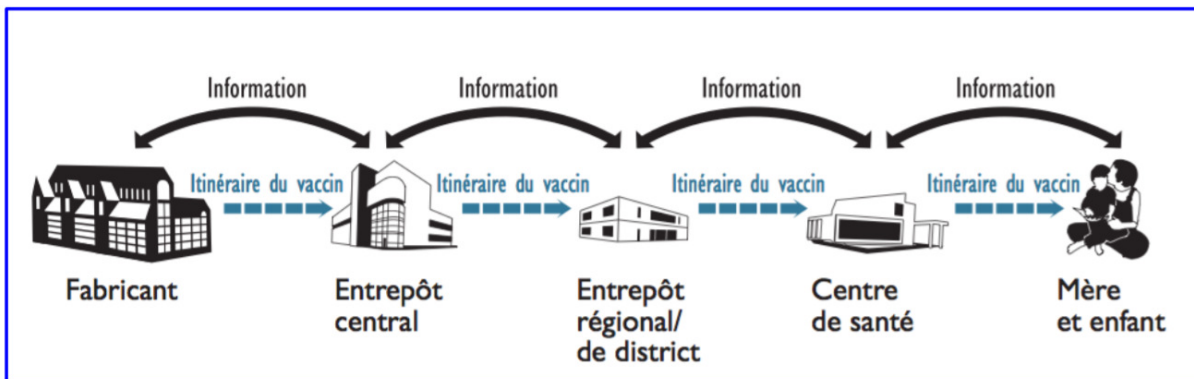


Figure 11 : La chaîne du froid des vaccins (75)

2-Transport des vaccins

2.1-Recommandations générales

-Les vaccins doivent être maintenus entre 2 et 8 °C, quels que soit la saison, la distance et le moyen de transport utilisé.

- Le matériel employé en dehors de l'établissement de l'établissement doit être testé avant le transport des vaccins.
- Porter la même attention à la préparation et à l'emballage des produits, quelle que soit la durée du transport ou la quantité de produits emballés.
- Le choix des contenants isolants repose sur leur pouvoir isolant et la quantité des produits à transporter.
- Conserver les vaccins dans leur emballage d'origine, Dans la mesure du possible. Sinon, les placer dans des sacs opaques refermable par nom de vaccin et par numéro de lot identique.
- Utiliser un dispositif de surveillance de la température recommandé pour le transport.
- Avertir le transporteur de livrer le ou les colis directement à la personne responsable de la réception des produits.
- Il faut se protéger au maximum, durant le transport, contre l'exposition directe aux sources de lumière, de chaleur et de climatisation. Pendant l'été, penser à climatiser l'automobile.
- Éviter de déposer les contenants dans le coffre arrière et près du hayon de l'automobile, car la température n'y est pas contrôlée. Privilégier la banquette arrière.
- Privilégier les transports directs ou dédiés en évitant les arrêts inutiles.
- Éviter de faire des envois non urgents dans des conditions extérieures ou des conditions de transport où les produits risquent d'être exposés au gel ou à une chaleur dépassant les températures recommandées.
- S'assurer qu'une personne est avisée de l'arrivée des colis et respecte la procédure établie par l'établissement.(76,77)

2.2-Matériels

2.2.1-Contenants isolants

2.2.1.2.Glacière

Une glacière est un contenant isotherme avec un couvercle isotherme hermétique. Munie par des accumulateurs de froid servant à maintenir une température stable (située entre 0° C et +8° C) à l'intérieur de la glacière. Les glacières sont utilisées pour :

- La collecte et le transport des vaccins.
- la conservation provisoire des vaccins pendant les périodes d'entretien (exemple : durant le nettoyage du réfrigérateur)
- Le stockage d'urgence de vaccins. Exemple : pendant les pannes de la chaîne de froid, les coupures de courant et d'autres situations similaires(78)

2.2.1.2.Porte vaccins

Comme les glacières, les portes vaccins sont des contenants isolants munies par des accumulateurs de froid pour maintenir les vaccins aux températures appropriées. Elles sont plus petites que les glacières, servant à transporter de petits volumes de vaccins, plus faciles à transporter (bicyclette, à pied) en revanche elles ne maintiennent pas le froid pour une période dépassant les 24 à 72 heures.(74,78)

2.2.2.Accumulateurs de froid

Les accumulateurs de froid, encore appelées briquettes réfrigérantes, sont des récipients rectangulaires en plastique qu'on remplit avec de l'eau et qu'on fait congelées par la suite. Ils existent en deux tailles : 0,4 litres pour les portes-

vaccins et 0,6 litres pour les glacières. Leur fonction est de maintenir la température entre +2 et +8° C dans les glacières et les portes vaccins.(74,78)

2.2.3.Sacs de plastique (facultatif)

Ils doivent être refermables. Ils peuvent être utilisés pour contenir les accumulateurs de froid Pour protéger les boîtes de vaccins et éviter des écoulements d'eau provenant des accumulateurs de froid.

2.2.4.Papier bulle

Peut être de tout type, peu importe la grosseur des bulles. Il permet d'isoler et maintenir la température.

2.2.5.Sacs réfrigérants

Il s'agit de sacs individuels ou sous forme de tapis qui peuvent être réutilisés tant qu'ils ne sont pas endommagés (Figure 12). Ils doivent être conservés en tout temps dans le réfrigérateur, ils sont utilisés pour maintenir la température interne du colis entre 2 et 8 °C et pour empêcher la congélation des vaccins en évitant leur contact direct avec les accumulateurs de froid

2.2.6.Sacs opaques (Facultatif)

Ils doivent être faits de papier ou de plastique opaque et doivent être refermables. Ils sont utilisés pour contenir les vaccins qui ne peuvent exceptionnellement être transportés dans leur boîte d'origine et pour diminuer le déplacement des vaccins dans le colis et les protéger de la lumière.

2.2.7-Indicateurs de chaleur ou de gel

Pour savoir si des écarts de température sont survenus lors du transport.

2.2.8-Enregistreur de données numériques ou thermomètre numérique minima-maxima

Pour surveiller la température lors du transport.

2.2.9-Papier chiffonné

Il Peut être de tout type. Sa fonction est de remplir les espaces vides et empêcher le déplacement des accumulateurs de froid, sacs réfrigérants et vaccins.

2.2.10.Boîte de carton (Facultatif)

Elle doit être du format correspondant à la grandeur du contenant isolant, utilisée Pour y insérer le contenant de styromousse :

- en tout temps lors d'un transport aérien.
- au besoin, pour protéger les contenants de styromousse lors du transport.

2.2.11.Étiquettes d'identification

Pour assurer une bonne gestion des vaccins.(76,79)

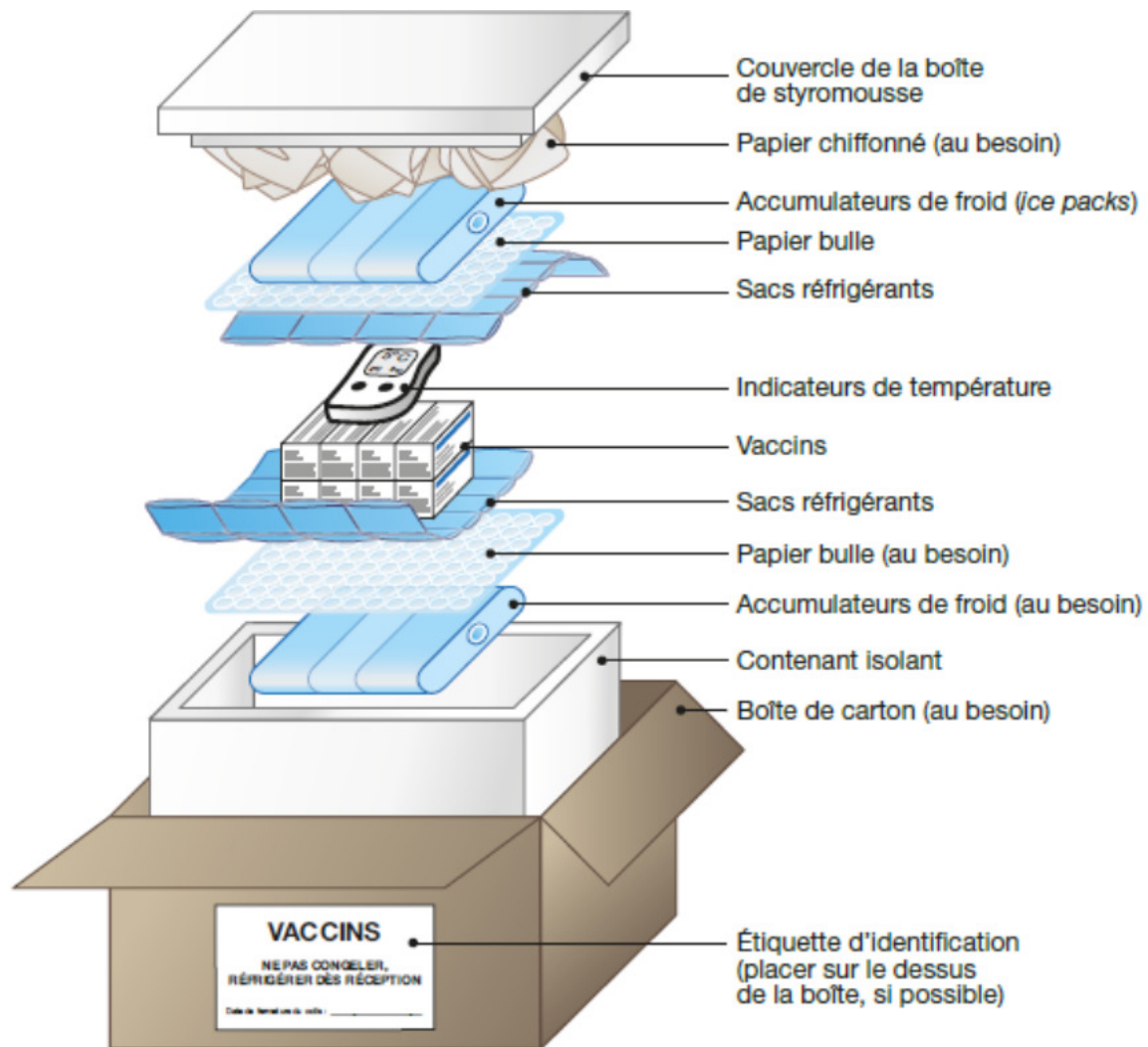


Figure 12 : L'ensemble de matériels nécessaires pour l'emballage des vaccins (76)

3-Entreposage des vaccins

L'entreposage des vaccins doit respecter les normes suivantes :

- Maintenir les vaccins dans les plages limites de températures recommandées par l'OMS (entre 2 et 8 °C sauf exception)
- Envisager un réfrigérateur :
- Réservé exclusivement à l'entreposage des vaccins ou produits pharmacologiques.

- Doté d'une capacité suffisante pour stocker des inventaires de vaccins pendant 4 à 6 semaines d'activité.
- Pouvant maintenir la température entre 2 et 8 °C.
- Possédant un dispositif de surveillance de la température permettant la lecture des températures actuelles.
- Rassembler les vaccins similaires et gérer leur mise à disposition en fonction de la date de péremption.
- Restreindre l'accès aux vaccins au personnel qualifié.
- L'entreposage des vaccins dans un nouveau réfrigérateur ne doit s'effectuer qu'après une stabilisation de la température interne entre 2 et 8 °C pendant 48h au minimum.
- Relier le réfrigérateur à une génératrice d'urgence et à une centrale téléphonique lorsque les inventaires de vaccins le justifient.
- Garder les vaccins dans leur emballage d'origine, afin de les protéger de la lumière.(76)

3.1-Réfrigérateurs

Une réfrigération continue est le point clé d'une conservation fiable et efficace des vaccins, cela exige d'avoir une source fiable d'électricité. Les réfrigérateurs peuvent fonctionner à l'électricité, à l'énergie renouvelable (panneaux solaires) ou au gaz (ou au kérosène). Le choix de réfrigérateur repose sur la source d'alimentation la plus sûre dont disposent les établissements de santé.(71),(67) (La conservation sûre des vaccins dépend d'une réfrigération continue, ce qui nécessite une source fiable d'électricité)

Ils existent plusieurs types de réfrigérateurs disponibles sur le marché, selon leur capacité à maintenir une température stable, certains sont à privilégier d'autres sont à éviter.(76)

3.1.1-Réfrigérateurs spécialisés

Les réfrigérateurs spécialisés (Figure 13) sont conçus et construits spécialement pour stocker et conserver correctement les vaccins. Ils ont la meilleure capacité de maintien de la température et ils possèdent un volume suffisant pour conserver de grandes quantités de vaccins. (71,76). Ils sont à privilégier pour la conservation des vaccins dans les établissements de soins de santé et ils sont obligatoires dans les bureaux de santé publique.(80)

Les principales caractéristiques des réfrigérateurs spécialisés sont les suivantes :(76,80)

- La présence d'un mécanisme de réglage de la température intégré permettant de minimiser au maximum les écarts de la température interne, favorisant ainsi le maintien d'une température stable et constante.
- La circulation d'air forcée aide à garder une température uniforme non affectée par la température ambiante et une récupération rapide de la température à partir d'une température hors plage (bonne récupération de la température après fermeture de la porte).
- La présence d'un enregistreur de données numériques intégré pour la plupart des modèles.
- La présence d'un évaporateur qui fonctionne à 2 °C pour éviter tout risque du gel.
- La présence d'un système d'alarme intégrée utile en cas de panne électrique ou de rupture de la chaîne de froid.

- La capacité d'entreposer les vaccins est supérieure à 50% du volume global du réfrigérateur (pratiquement tout l'espace intérieur peut servir à conserver les vaccins).
- Les réfrigérateurs spécialisés sont plus chers que les autres types (domestique ou de bar), en revanche ils nécessitent pas d'y apporter des modifications pour l'entreposage des vaccins.(80)



Figure 13 : Modèle de réfrigérateur spécialisé (81)

3.1.2. Réfrigérateurs domestiques

Les réfrigérateurs domestiques (Figure 14) sont beaucoup moins chers que les réfrigérateurs spécialisés et ils sont facilement disponibles. En revanche ils sont conçus pour conserver les aliments et les boissons et ne répondent pas aux exigences recommandées pour la conservation des vaccins en matière de température. Le réfrigérateur comprend plusieurs zones, chacune d'une température différente pour répondre aux différents besoins de conservation des aliments. (71,80)

Les réfrigérateurs domestiques sans givre sont les seuls à être employés pour conserver de petites quantités de vaccins, du fait qu'ils offrent des températures uniformes. Par ailleurs ces réfrigérateurs sont tenus à se conformer aux exigences ci-dessous :

- Il doit y avoir une séparation entre la porte de la section congélateur et la porte de la section réfrigérateur, si cela est rendu possible. En effet le congélateur remplit la fonction de la préparation des accumulateurs de froid lorsqu'un transport de vaccins est opéré.
- La mise en place d'une bande velcro est essentielle, si la porte n'est pas dotée d'une serrure, pour éviter qu'elle soit accidentellement laissée entrouverte.
- Les tiroirs et les bacs à légumes doivent être enlevés sauf s'ils sont perforés et aérés.
- Pour augmenter la masse d'inertie du frigo et par conséquent réduire les fluctuations de température. Il faut mettre en place des bouteilles d'eau froide dans les espaces vides (tablettes et porte) du réfrigérateur.

- Le volume du réfrigérateur doit être suffisant pour supporter la quantité de vaccins permettant de couvrir les besoins de votre activité, tout en ayant la capacité de maintenir la température interne entre +2 et +8 °C.
- Il ne faut pas occuper plus de 50% de l'espace disponible pour favoriser une circulation d'air suffisante pour le maintien de la température exigée et d'une manière uniforme.
- Les étagères du réfrigérateur doivent de préférence être grillagées
- Le réfrigérateur doit être posé sur le sol, car les frigos encastrables ont une mauvaise ventilation et régulation de la température.(73,76)



Figure 14 : Modèles de frigos domestiques (81)

3.1.3-Réfrigérateurs de bar

Les réfrigérateurs de bar ne sont pas adaptés à la conservation des vaccins du fait de leur incapacité de maintenir la température entre +2 et +8 °C.

Le tableau VII présente le résumé des recommandations concernant le choix du type du réfrigérateur pour la conservation des vaccins.(76)

Tableau VII : Les recommandations sur lesquelles reposent le choix du type du réfrigérateur pour la conservation des vaccins (76)

| Types de réfrigérateurs | Evaluation |
|--|-----------------|
| Spécialisés | A privilégier |
| Domestiques sans givre | Recommandés |
| Domestiques à dégivrage manuel et cyclique | Non recommandés |
| De bar | Non recommandés |

3.2-Emplacement du réfrigérateur

Pour une bonne conservation des vaccins, l'emplacement du réfrigérateur doit répondre aux normes ci-dessous :

- Installer le réfrigérateur dans un endroit bien ventilée, ni trop humide ni trop chaud, éloigné des sources de lumière et des murs extérieurs plus sensibles aux fluctuations de températures.
- Placer le réfrigérateur dans une surface ferme et égalisée, et l'élevé à une hauteur de 2,5 cm au minimum ou à la hauteur recommandée par le fabricant pour assurer une bonne ventilation.
- Il est recommandé de laisser l'espace indiqué par le fabricant à l'arrière (entre la paroi arrière et le mur) et sur les côtés du réfrigérateur. A défaut de spécifications en la matière, 10 cm de dégagement peuvent convenir à l'arrière.
- L'endroit du réfrigérateur doit être sécurisé afin d'éviter tout accès non autorisé.

Une prudence nécessaire doit être accordée au branchement électrique pour éviter les ruptures de la chaîne du froid causées par les retraits accidentels de la prise. Il est recommandé de brancher le frigo à l'aide d'une rallonge multiprise (pour éviter de débrancher le frigo pour brancher autre machine) sans interrupteur (Figure 16) (pour éviter d'éteindre le frigo par inadvertance) et l'étiquetée avec un autocollant en mentionnant l'interdiction de la débrancher (Figure 15).(73)



Figure 15 : Etiquette « ne pas débrancher »



Figure 16 : Modèle de rallonges multiprises sans interrupteur[53]

3-3-Entretien et surveillance du réfrigérateur

Contrôler journallement le bon fonctionnement du frigo en s'assurant que :

- Le réfrigérateur est correctement branché.
- La porte est tout le temps bien fermé.
- Le réfrigérateur est propre et bien éclairé à l'intérieur.(76)

Il est nécessaire, en matière d'entretien, d'effectuer un nettoyage complet et régulier du réfrigérateur au moins deux fois par an, en utilisant une faible

quantité de détergent de type produit vaisselle additionné à l'eau tiède (ne pas utiliser des produits alcalins ou acides ou encore l'eau de javel) puis le rincé avec de l'eau claire et l'essuyé à l'aide d'un chiffon sec.

Vérifier l'état des joints d'étanchéité de la porte, s'ils sont cassants ou déchirés ils doivent être changés.

Dépoussiérer les grilles arrière du réfrigérateur en passant un coup d'éponge savonneuse sur les parois extérieures afin de favoriser la bonne circulation d'air.

Durant le nettoyage, la chaîne du froid vaccinale doit être préservée en conservant temporairement les vaccins dans un autre réfrigérateur, et celui qui est en cours de nettoyage doit être provisoirement débranché.[30]

Il est recommandé de tenir à jour un registre des travaux de l'entretien du matériel employé pour la conservation et la manutention des vaccins (la date d'installation, les dates d'entretien, de nettoyage et de réparation, le numéro de série des pièces...)(73,76)

3.4-Disposition des vaccins dans le réfrigérateur

La bonne gestion des stocks de vaccins et leur remplissage adéquat au niveau du réfrigérateur permet d'une part de faciliter le déroulement des séances de vaccination et d'autre part de préserver la qualité et l'activité des vaccins.

Quelques conseils sont d'application dans cette perspective :

- Regrouper les produits similaires à l'intérieur du réfrigérateur et les disposer toujours de la même manière pour les repérer facilement
- Disposer les vaccins en fonction de la date de péremption, de manière à ce que ceux dont la date de péremption est la plus rapprochée soient placés à l'avant pour être plus accessibles et donc utilisés en premier et ceux dont la date de péremption est plus lointaine soient placés à l'arrière. Les dates de

péremption des vaccins doivent être vérifiées régulièrement afin d'éliminer ceux dont la date de péremption est dépassée.

- Garder les produits dans leur emballage pour éviter leur exposition à la lumière.
- Garder de l'espace entre les produits pour préserver la circulation continue de l'air
- Disposer les vaccins de manière à ce qu'ils soient loin des conduits d'aération et s'il y a une plaque de refroidissement dans le réfrigérateur, assurez-vous qu'il y a un espace d'au moins 4 cm entre les vaccins et l'arrière du réfrigérateur.
- Ne pas disposer les vaccins dans la porte du réfrigérateur où la température n'est pas stable.
- Lorsque les diluants ne sont pas emballés avec les vaccins, ils peuvent être conservés à la température ambiante.(71,73,76)

3.5-Surveillance de la température

La préservation de la qualité et l'activité des vaccins est étroitement liée au maintien d'une température stable comprise entre +2 et +8 °C à l'intérieur du frigo. Pour cela, il est indispensable de contrôler régulièrement cette température à l'aide d'un dispositif de surveillance de température.

3.5.1-Recommandations générales

- Les réfrigérateurs doivent être équipés d'un dispositif de surveillance offrant un enregistrement en continu des températures actuelle, minimale et maximale pour garantir une meilleure surveillance des vaccins

- Le dispositif utilisé doit être doté d'un degré d'exactitude de plus ou moins 1 °C, et s'assurer qu'il possède un certificat de traçabilité mentionnant son étalonnage.
- Le dispositif doit être étalonné ou remplacé chaque année.
- La pile du dispositif de surveillance de la température doit être changée tous les six mois afin de garantir le bon fonctionnement de l'appareil.
- Noter les températures actuelle, minimale et maximale deux fois par jour, en début et en fin de journée, quelque soit le dispositif employé et même si le réfrigérateur même si le réfrigérateur est relié à une centrale téléphonique ou est doté d'une alarme. Inscrire sur le relevé ces températures ainsi que la date, l'heure de lecture et les initiales de la personne responsable.
- Les relevés de température doivent être gardés pendant 4ans.
- Veiller à ce que le personnel chargé à manipuler les vaccins soit bien formé par rapport au fonctionnement des dispositifs de surveillance de température et soit capable de détecter un bris de la chaîne de froid et suit la procédure établie.(76,80)

3.5.2-Choix du dispositif de surveillance de la température

La surveillance de la température est un élément indispensable dans la gestion des vaccins, c'est la raison pour laquelle que chaque unité de stockage de ces derniers doit se disposer d'un dispositif de surveillance de température.

Différents types de dispositifs de surveillance de la température existent. Mais seuls ceux qui offrent un enregistrement en continu des températures actuelle, minimale et maximale, sont recommandés pour relever la température lors de l'entreposage des vaccins. Par ce qu'ils sont capables de donner une

détermination exacte de l'excursion d'une température lors d'un bris de la chaîne de froid.(66,76)

3.5.2.1-Enregistreur de données numériques

L'enregistreur de données numériques (Figure 17) est un appareil qui permet la surveillance et l'enregistrement de la température d'une manière continue donnant lieu ainsi à un historique de température du réfrigérateur.



Figure 15 : Modèle de thermomètre avec enregistreur de données numériques (81)

Principales caractéristiques :

- En général l'enregistreur de données numérique se trouve intégré dans la plupart des modèles du réfrigérateur spécialisé, contrairement au réfrigérateur domestique ou il est plutôt rajouté.
- Il est muni d'une sonde insérée dans une fiole de glycol (1/2 eau + 1/2 glycérine) ou d'un capteur (sans sonde).

- Il effectue des enregistrements en continu des températures selon les intervalles de lecture que l'utilisateur a programmé.
- Doté d'une précision de la température de $\pm 0,5$ °C et une résolution de 0,1 °C.
- Les températures actuelles, minimale et maximale, sont affichées en continu.
- Doté de voyants lumineux ou d'une alarme sonore permettant de signaler une excursion des températures en dehors des températures de conservation.
- Possibilité d'être placé dans les contenants isolants lors de séances de vaccination à l'extérieur de l'établissement.
- Possibilité d'être employé lors du transport

3.5.2.2. Thermomètre numérique minima-maxima

Principales caractéristiques :

- Le thermomètre numérique minima-maxima (figure 18), affiche en continu trois lectures : la température actuelle, la température la plus élevée et la température la plus basse.
- Effectue l'enregistrement des températures minimale et maximale entre chaque remise à zéro.
- Doté d'une sonde insérée dans une fiole de glycol (1/2 eau + 1/2 glycérine) ou d'un capteur (sans sonde).
- Une remise à zéro après chaque lecture est exigée.
- Possibilité d'être ajouté à tout type de réfrigérateur.

- Possibilité d'être mis dans les contenants isolants au cours de séances de vaccination à l'extérieur de l'établissement.
- Possibilité d'être employé lors du transport.(82)



Figure 16 : modèle de thermomètre numérique minima maxima (76)

6.5.2.3.Enregistreur de données graphique

- Il enregistre la température sur un graphique papier en continu
- Il offre une durée d'enregistrement de 7 jours, et ce, 24 heures sur 24
- Ne permet pas l'affichage numérique de la température (pour la plupart des modèles) (Figure 19).



Figure 17 : Modèle d'enregistreur des données graphiques (76)

3.5.2.4-Positionnement des dispositifs de surveillance dans les réfrigérateurs

Quand on utilise un thermomètre avec sonde et fiole de glycol, ces derniers doivent être mis dans une boîte de vaccin vide au milieu de réfrigérateur. Afin de permettre une lecture exacte de la température à laquelle les vaccins sont exposés et réduire le risque d'enregistrer de brèves fluctuations de la température au moment de l'ouverture de la porte.

3.5.3.Indicateurs thermosensibles de chaleur ou de gel

Les indicateurs de température permettent de savoir si les conditions souhaitées de transport ont été respectées. Leur utilisation est requise lorsque les vaccins risquent d'être exposés au gel ou à une chaleur dépassant les températures recommandées.(83)

3.5.3.1.Pastilles de contrôle des vaccins

Les pastilles de contrôle des vaccins, ou PCV, sont des indicateurs thermosensibles imprimés sur les étiquettes des flacons par le fabricant afin

d'indiquer si le vaccin a été endommagé par une exposition excessive à la chaleur. Elle ressemble à un carré inscrit dans un cercle changeant de couleur pour avertir 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, on peut alors employer le vaccin. Si ce carré est de la même couleur ou plus foncé que l'anneau extérieur, le vaccin ne peut plus être utilisé (Figure 20)(84)

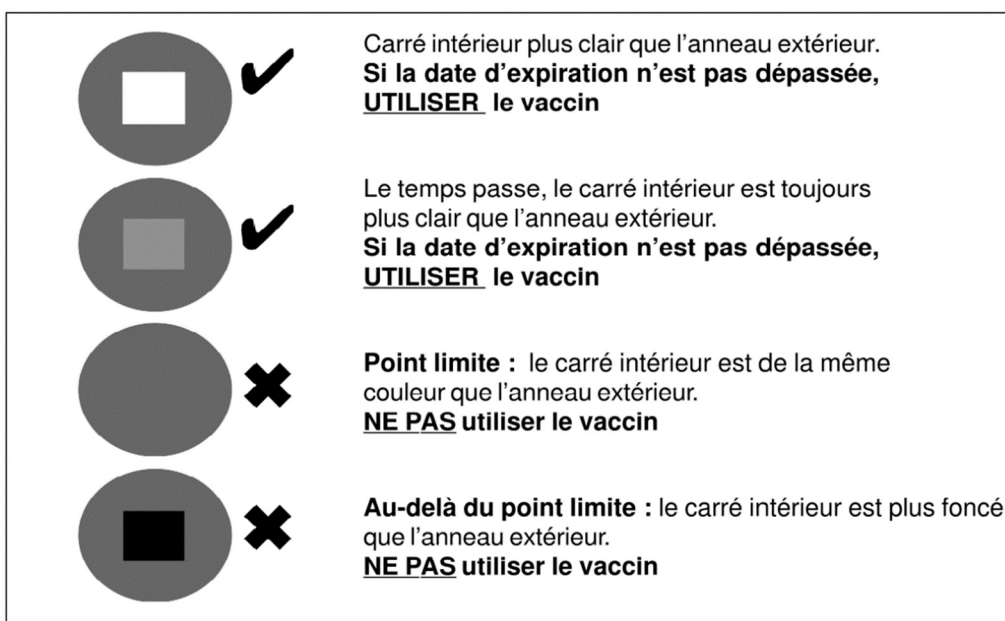


Figure 18 : Pastille de contrôle des vaccins avec les quatre stades de l'exposition (84)

Note importante :

- Les PCV ne mesurent pas l'exposition à des températures de congélation (pour les vaccins sensibles à la congélation).
- Une pastille de contrôle qui n'a pas atteint le point limite n'exclut pas pour autant la possibilité que le vaccin ait été congelé. Avant utilisation,

s'assurer qu'un vaccin sensible à la congélation dont la PCV est intacte n'a pas été congelé.

3.5.3.2.Indicateur de congélation

C'est un outil de surveillance de la chaîne du froid des vaccins, il permet d'indiquer si le produit a été exposé à une température inférieure à 0°C. Il est présenté sous la forme d'un petit flacon rouge fixé sur une carte blanche enrobé de plastique. Le flacon se brise lorsque l'indicateur est exposé au gel pendant plus d'une heure. L'activité des vaccins sensibles au gel doit être contrôlée (test d'agitation). Ces indicateurs existent aussi en version électronique. Un signe indique l'exposition à des températures en dessous de 0 pendant plus que 60 minutes.(74)

**CHAPITRE VIII :CIRCUIT DES
VACCINS À L'OFFICINE, DE LA
RÉCEPTION À LA DISPENSATION**

Les vaccins sont des médicaments particuliers, ce sont des produits thermosensibles, avec des dates de péremption courtes. Le pharmacien doit prévoir, gérer et financer son stock selon l'épidémiologie et la population cible. Le pharmacien est le garant de l'intégrité du produit. Il doit contrôler la bonne conservation du produit de sa réception à sa délivrance. Il doit mettre en place des protocoles afin d'assurer le respect de la chaîne du froid. La qualité des enceintes thermostatiques doit être vérifiée, une traçabilité du relevé des températures doit être réalisée. Des variations de température peuvent être à l'origine de dégâts considérables allant jusqu'à la destruction des produits. Certains vaccins seront neutralisés s'ils sont congelés. Chaque délivrance de vaccin doit s'accompagner de conseils sur le mode de conservation du produit jusqu'à son administration. On voit encore trop souvent des vaccins oubliés pendant de nombreuses heures malgré les conseils prodigués par les pharmaciens.(25,85)

I-RECEPTION

Les vaccins sont livrés dans des boîtes isothermes, parfois réfrigérées. Certains grossistes utilisent un moyen de distinction pour les produits thermosensibles (comme une couleur de caisse différente) afin de faciliter leur reconnaissance et de traiter leur réception en priorité. Dès la réception, il est important de vérifier que le respect de la température de conservation, la validité, le bon état de l'emballage et du ou des conditionnements primaires (ampoules, flacons et/ou seringues préremplies). Et d'autres recommandations doivent être respectées à savoir :

- Afficher une liste des produits thermosensibles dans la zone de stockage pour faciliter le rangement.

- Tout bac contenant des vaccins doit être traité en priorité lors de la réception d'une commande.
- La température des caisses isothermes et des produits doit être contrôlée lors de l'ouverture (s'assurer que les packs de froids sont encore froids).
- Vérifier les dates de péremption et la conformité des produits.
- Stocker les produits le plus rapidement possible dans l'enceinte réfrigérée.
- Réceptionner informatiquement les produits thermosensibles.
- Si certains produits thermosensibles sont dus à une personne, mettre le ticket de dus autour de la ou les boîte(s) concernée(s). Les, flacons et/ou seringues préremplies).

En cas de stock de produits froids conséquent, il peut être judicieux d'investir dans l'achat d'un thermomètre infra-rouge à visée laser instantanée qui permet de mesurer la température à l'intérieur de l'emballage. Tout dysfonctionnement relevé doit être signalé par écrit au fournisseur et faire l'objet d'un retour.(86,87)

II-STOCKAGE

Les vaccins, comme déjà cité, sont des médicaments thermosensibles qui doivent être conservés entre +2°C et +8°C. En effet une température trop élevée ou trop basse peut entraîner des dégradations visibles ou non de ces produits et peut modifier leur efficacité et leur innocuité. La garantie de la qualité et de la sécurité des vaccins dispensés doit donc s'appuyer sur l'application de bonne pratique de manutention et de conservation tout en évitant les risques de rupture de la chaîne du froid.(86)

Pour cela le pharmacien doit être équipé de plusieurs systèmes permettant le respect des normes de conservation.(87)

1-Enceintes thermostatiques

Le pharmacien doit posséder une enceinte thermostatique dédiée à la conservation des produits thermosensible et capable de maintenir une température stable et homogène comprise entre +2°C et +8°C. Plusieurs règles sont à respecter à savoir :

- Les enceintes thermostatiques ne doivent contenir que des produits thermosensibles et en aucun cas des produits alimentaires,
- Elles doivent être propres et nettoyées régulièrement,
- Elles ne doivent pas être placées à proximité d'une source de chaleur comme un radiateur par exemple et ne doivent pas être exposées à une source de lumière.
- Elles doivent comporter des clayettes ajourées afin de permettre une bonne circulation de l'air à l'intérieur de l'enceinte.
- Il est recommandé de laisser un espace à l'arrière et sur les côtés de l'enceinte afin de favoriser la circulation de l'air et éviter tout phénomène de surchauffe.
- Une analyse de la température au sein de l'enceinte doit être effectuée tous les ans,
- Un contrôle quotidien doit être réalisé à l'aide de sondes étalonnées.
- Le remplissage de l'enceinte par les produits ne doit pas dépasser les deux tiers de son volume total.
- Le vaccin doit être placé le plus rapidement possible au réfrigérateur à une température située entre +2°C et +8°C,
- Il doit y être stocké en dehors de la pochette fournie,
- Il doit être conservé dans le milieu du réfrigérateur, pas dans la porte ni dans le bac à légumes,

- Il doit être à 5 centimètres minimum du fond de l'enceinte et de la clayette supérieure et il faut prévoir une butée au fond afin de délimiter l'espace nécessaire avec la paroi,
- Il doit être à 3 centimètres minimum des parois gauche et droite,
- Il ne doit jamais être en contact avec les sondes,
- Il ne doit pas y avoir de cartons empêchant la bonne circulation du froid autour des produits.(87–89)

L'enceinte thermostatique est un outil indispensable dans la gestion des vaccins. Sans enceinte thermostatique, l'officine ne peut avoir de médicaments thermosensibles car aucune garantie ne pourra être donnée en termes de bonne condition de conservation.

Ils existent 3 types de production de froid pour une enceinte thermostatique :

- Le froid statique : l'air se diffuse via un évaporateur et circule librement. L'air chaud plus léger, va monter tandis que l'air froid plus lourd, va descendre et se trouver en bas de l'enceinte. Cette répartition hétérogène de l'air va constituer des zones différentes de température et d'humidité. (Donc le froid statique n'est pas recommandé)
- Le froid brassé (Figure 21) : l'air est brassé en continu via un ventilateur et assure ainsi une répartition homogène de l'air donc de la température et de l'humidité. Cependant, ce type d'enceinte doit être équipée d'un système de dégivrage automatique pour empêcher la formation de givre. Toutefois, le dégivrage automatique entraîne une variation de la température de quelques degrés au sein de l'enceinte donc moins adapté à la conservation des produits thermosensibles.



Figure 19 : Représentation de la circulation de l'air dans une enceinte à froid brassé (90)

- Le froid ventilé (Figure 22) : l'air est ventilé uniformément grâce à une colonne de ventilation située au fond de l'enceinte. Ceci permet une répartition homogène de l'air avec une absence d'humidité grâce à un évaporateur. L'avantage du froid ventilé est que l'air étant sec, il n'y a pas de formation de givre et l'enceinte est moins sensible aux entrées d'air chaud.(90)



Figure 20 : Représentation de la circulation de l'air dans une enceinte à froid ventilé (90)

2-Dispositifs de mesure et de contrôle de la température

Les dispositifs de surveillance de la température sont des équipements indispensables pour le suivi et le contrôle de la température de conservation des vaccins

Un dispositif de mesure de la température se caractérise par tous les éléments qui peuvent le composer. Il en existe trois principaux : le thermomètre, l'enregistreur et, l'indicateur et l'intégrateur.

2.1-Thermomètres

Le thermomètre est un système de mesure de température qui permet de relever la température à un instant t . C'est un moyen de mesure simple, mais qui ne permet pas d'enregistrer la mesure qu'il indique. Il existe différents thermomètres tels que le thermomètre à alcool, le thermomètre à indicateur numérique et le pistolet à infra-rouge. Les thermomètres à alcool et à indicateur numérique fonctionnent différemment, mais dépendent de la matière qui varie avec la température.

2.1.1.-Thermomètre à alcool

Le thermomètre à alcool (Figure 23) permet de mesurer la température grâce à l'alcool coloré qui se trouve au sein de la colonne de verre qui le compose. Son principe de fonctionnement repose sur la thermométrie à dilatation : l'alcool va se dilater ou se rétracter en fonction des variations de température et ceci grâce au tube capillaire qui se trouve à l'intérieur de la colonne. La dilatation étant réversible, cela fournit un mode pratique de mesure des températures. Malgré sa facilité d'utilisation et son faible coût, le thermomètre à alcool n'est pas recommandé pour l'usage officinal car son système de mesure est fragile et doit être maintenu à la verticale. De plus, il est trop difficile à étalonner et la lecture

peut être imprécise. Par ailleurs, des variations de température peuvent survenir lors de la lecture dues à l'ouverture et à la fermeture de la porte de l'enceinte si le thermomètre doit en être sorti et fausser ainsi le relevé de température.(91)



Figure 21 : Exemple d'un thermomètre à alcool (90)

2.1.2-Thermomètre à indicateur

Le thermomètre à indicateur numérique (Figure 24) relève la température et l'indique de manière numérique souvent grâce à une sonde de température placée au sein de l'enceinte thermostatique. Son principe de fonctionnement peut recourir à différentes thermométries : la thermométrie par thermocouple, la thermométrie par sondes à résistances, et la thermométrie par sondes à thermistance à Coefficient de Température Négatif (CTN). En fonction de la thermométrie utilisée, l'exactitude des mesures sera variable allant de plusieurs degrés à quelques millièmes. Dans tous les cas, la précision de l'affichage et la facilité de lecture de la température permettent une meilleure surveillance. De plus, peut s'ajouter à cela une alarme alertant le pharmacien lors d'un dépassement des seuils autorisés de température. C'est le seul type de thermomètre indicateur à être recommandé pour l'utilisation au sein d'une enceinte thermostatique. Actuellement, la précision minimale de la mesure de

température d'un thermomètre doit être de +/- 1°C pour que le niveau de confiance soit acceptable.



Figure 22 : Exemple d'un thermomètre à indicateur numérique (90)

2.1.3-Pistolet à infra-rouge

Le pistolet à infra-rouge (Figure 25) ou « thermomètre laser », est un appareil permettant d'évaluer la température d'un objet, sans contact avec celui-ci, à partir du rayonnement qu'il produit. Malgré des avantages comme la simplicité de mise en œuvre, les valeurs instantanées relevées, l'évaluation sans contact, il est préférable de ne pas l'utiliser à l'officine car les variabilités dues notamment à l'émissivité des matériaux nuisent à l'exactitude de la mesure.



Figure 23 : Exemple d'un thermomètre infrarouge à visée laser (90)

2.2-Enregistreurs de température

Un enregistreur est un système thermométrique d'acquisition et d'enregistrement de la température pendant une période donnée. Il permet de renseigner sur l'évolution de la température à chaque instant. La fréquence d'enregistrement peut être variable mais pour les PST, la fréquence de mesure doit se faire au minimum toutes les deux minutes. Le principe de fonctionnement repose soit sur un principe physique (dilatation d'un fluide (gaz ou liquide)), déformation d'une lame métallique soit sur une mémoire électronique.

Dans le cas de l'officine, les enregistreurs électroniques sont les plus couramment utilisés. Ils se présentent généralement sous forme d'un boîtier de dimension variable avec un ou plusieurs capteurs interne(s) ou externe(s) (Figure 26). Lors de la cartographie de l'enceinte, il est possible de placer deux enregistreurs aux deux points critiques, pour mesurer la température. Les enregistreurs peuvent être soit à usage unique soit réutilisables. Toutefois pour l'usage officinal, seuls les enregistreurs électroniques réutilisables seront mentionnés.

L'enregistrement des données dépend de la capacité de mémoire c'est-à-dire de la quantité de mesure qu'est capable d'enregistrer le système, et du réglage de la fréquence de mesure propre à chaque modèle. Néanmoins, tout enregistreur de température doit être alimenté de façon à être autonome en cas de coupure de courant pour pouvoir continuer à relever les températures de l'enceinte thermostatique.

Il existe deux sortes d'enregistreurs de température électroniques : à capteur interne et à capteur externe. Les plus utilisés sont les capteurs à usage externe car ceux à capteur interne peuvent entraîner des variations de température. Les

enregistreurs à capteur interne fonctionnent grâce à une source d'énergie, et émettent de la chaleur pouvant influencer la température du milieu dans lequel il se trouve. Cependant, les enregistreurs à capteur externe ont aussi un inconvénient : la sonde se trouvant à l'extérieur, elle peut être détériorée plus facilement car elle n'est pas physiquement protégée par l'enregistreur.

En fonction du modèle, les données de mesures des températures seront récupérées soit par visualisation directe sur le boîtier, soit via une interface qui enregistrera directement ces données sur un ordinateur.



Figure 24 : Exemples d'enregistreurs de température électroniques (90)

2.3-Indicateurs

Les indicateurs et les intégrateurs de température (Figure 27) peuvent se présenter sous différentes formes : boîtier, étiquette ou lamelle adhésives, Dans la majorité des cas, la technologie utilisée fait appel à des capteurs chimiques, physico-chimiques ou biochimiques, voire même électroniques. Malgré leur faible coût et leur simplicité d'utilisation, ils ne fournissent qu'une estimation d'un dépassement de température. En effet, leur exactitude est de l'ordre de +/-2 à 3°C, ce qui est imprécis pour des plages de température de l'ordre de +2°C/+8°C. C'est pourquoi, ils ne sont utilisés que lors de transport

des vaccins, et non à l'officine même. En somme, ils ne sont employés qu'à titre indicatif pour la traçabilité des vaccins lors de leur transport.

Un indicateur de température permet de signaler un dépassement de seuil de température prédéterminée. C'est une indication irréversible. Il indique si le seuil de température paramétré a été franchi ou non, lors du transport du ou des vaccins. Cependant, il ne fournit aucune information sur la durée et la température de l'excursion. De plus, il est à usage unique et n'est généralement pas étalonné de par son faible coût.



Figure 25 : Exemples d'indicateurs de température (90)

Un intégrateur de température (Figure 28) informe sur l'effet combiné du temps et de la température. Cette information est due à une réaction chimique, physico-chimique, ou biochimique qui va évoluer en fonction du temps et de la température. Si une excursion de température se produit par rapport à la température paramétrée, l'intégrateur de température va déclencher une réaction qui en informera le pharmacien. Toutefois, comme pour les indicateurs de température, la faible exactitude de cet outil n'en fait pas un matériel de choix pour le stockage des PST, mais plutôt pour leurs transports.



Figure 26 : Exemple d'un intégrateur de température (90)

3.-Importance de la précision de la mesure de la température

Afin de garantir en permanence l'exactitude des mesures de la température, un étalonnage régulier du thermomètre et des sondes présents au sein de l'enceinte est recommandé pour assurer la fiabilité des mesures relevées par les instruments de contrôle. Ainsi que le matériel doit être étalonné à l'achat, et le fournisseur doit procurer au pharmacien le certificat d'étalonnage.

Cet étalonnage correspond à la comparaison de l'écart de mesure de température entre un étalon fixé aux valeurs de références, et le thermomètre ou la sonde à étalonner à un moment donné, dans des conditions données.

Néanmoins, il est important de noter que l'étalonnage s'effectue à un instant donné et que l'exactitude des mesures peut varier dans le temps. C'est pourquoi, le réétalonnage doit être fait une fois par an ou lors de la survenue d'un problème au niveau de l'enceinte ou des appareils de mesure.

III-DISPENSATION

La dispensation au patient d'un vaccin comme tout autre produit de santé thermosensible est un enjeu de santé publique car cette étape constitue le « dernier kilomètre » et le pharmacien et son équipe ont alors un rôle majeur en termes d'éducation thérapeutique envers le patient.

Le terme de « dernier kilomètre », qui est défini par le trajet final sous température dirigée d'un produit de santé thermosensible jusqu'au dernier utilisateur (c'est-à-dire le patient), est le plus problématique à gérer d'un point de vue logistique. C'est pour cela que l'acte de dispensation est très important et doit être fait le mieux possible afin de maintenir au maximum la chaîne du froid. La dispensation est l'acte pharmaceutique essentiel engageant la responsabilité du pharmacien. Il est nécessaire que le patient prenne conscience de l'importance de respecter les recommandations du pharmacien lors du transport et du stockage d'un médicament thermosensible. Le pharmacien peut remettre au patient une fiche explicative, résumant les impératifs liés au respect de la chaîne du froid (Figure 29). Les différentes étapes à suivre lors de cette délivrance sont :

- 1) Expliquer au patient qu'il va lui être remis un médicament sensible aux variations de température et dont le respect des conditions de conservation est primordial.
- 2) Apporter au comptoir le PST au dernier moment, seulement après avoir terminé la facturation.
- 3) Informer le patient qu'il doit rentrer chez lui immédiatement après la délivrance, pour mettre le PST dans son réfrigérateur.
 - a. Si le patient ne peut rentrer chez lui immédiatement, lui proposer de garder le PST dans l'enceinte thermostatique de l'officine et l'avertir qu'il peut passer le chercher quand il souhaite à condition de rentrer chez lui directement.
- 4) Il est important de bien dire au patient qu'on ne peut reprendre le produit une fois qu'il est délivré.

- 5) Informer le patient de mettre son vaccin au milieu du réfrigérateur pas dans la porte ni dans le bac à légume
- 6) Remettre une fiche informative au patient tout en réitérant les informations essentielles de stockage du PST.(92)

Votre pharmacien vient de vous délivrer un médicament à conserver au froid.

Il est indispensable de remettre votre médicament le plus rapidement possible dans un réfrigérateur.

- Stocker-le au milieu du réfrigérateur : jamais dans la porte, ni dans le bac à légumes.
- Ne pas le mettre dans le compartiment à glace, ni au congélateur.
- Évitez qu'il soit en contact avec les parois du réfrigérateur et les aliments présents.
- Assurez-vous que la température de votre réfrigérateur à cet endroit est comprise entre +2°C et +8°C.

Ce médicament thermosensible, comme tout médicament, ne pourra en aucun cas être repris par votre pharmacien.

Figure 27 : Exemple de fiche informative destinée au patient à la délivrance d'un vaccin (90)

Les pochettes de transport peuvent être remises au patient lors de la délivrance des vaccins pour assurer le transport entre l'officine et le domicile du patient. Ces pochettes sont à usage unique et utilisées uniquement pour les produits médicamenteux thermosensibles.



Figure 28 : Exemple d'une pochète isothermique de transport (93)

Cette pochette sert à maintenir le PST dans de bonnes conditions de conservation, soit entre $+2^{\circ}\text{C}$ et $+8^{\circ}\text{C}$, lors du trajet entre l'officine et le domicile du patient, ou entre le domicile et le cabinet du médecin. Ces pochettes permettent d'éviter un choc thermique et une remontée rapide de la température du PST à sa sortie de l'enceinte thermostatique. Il existe différentes pochettes mais en général, elles sont simplement constituées d'une paroi isolante en polyéthylène, et d'un suremballage en polyester métallisé. Et certaines peuvent avoir entre la mousse et la doublure interne, un gel eutectique intégré.

Cependant, ces dernières ne sont efficaces que pendant cinq à quinze minutes maximums pour assurer une température optimale du produit thermosensible. Il faut impérativement avertir le patient que la pochette de transport ne lui permet pas de laisser le produit pendant plusieurs minutes, voire plusieurs heures, le temps qu'il aille faire ses courses par exemple. Il faut également être vigilant quant au positionnement de la pochette : celle-ci ne doit pas être exposée au soleil ou à toute autre source de chaleur sinon son utilité sera réduite à néant.

Face à l'inefficacité durable de la pochette de transport, certains pharmaciens préfèrent ne pas en donner aux patients. L'alternative possible est de demander aux patients s'il rentre directement chez lui : si c'est le cas, on peut lui donner le produit. Dans le cas contraire, nous pouvons lui proposer de repasser plus tard pour reprendre son produit juste avant de rentrer chez lui ou de venir le chercher juste avant le rendez-vous chez le médecin pour les vaccins.

IV-CONDUITE A TENIR EN CAS D'EXCURSION DE TEMPERATURE

L'excursion de température d'un vaccin se définit par l'exposition de ce dernier à des températures non conformes à son AMM c'est-à-dire au-dessus ou en-dessous de l'intervalle de température $+2^{\circ}\text{C}$ $+8^{\circ}\text{C}$. Ce phénomène est un problème majeur concernant les vaccins car il engage la stabilité et l'intégrité du médicament et aucune donnée officielle n'est publiée à ce jour. Une excursion de température peut survenir dans plusieurs situations, comme :

- Lors d'un dysfonctionnement de l'enceinte réfrigérée : la porte de l'enceinte réfrigérée se trouve mal fermée, coupure électrique, panne,
- Lorsque la prise de courant est débranchée lors de l'intervention d'un agent entretien.
- Lors de la livraison en direct d'un laboratoire d'un volume supérieur à la capacité de stockage de l'enceinte réfrigérée, et qu'une deuxième enceinte de stockage n'est pas disponible.
- Lorsqu'un patient oublie de remettre immédiatement le vaccin entre $+2^{\circ}\text{C}$ $+8^{\circ}\text{C}$ après sa délivrance.

Lorsqu'un dysfonctionnement de l'enceinte réfrigérée est constaté, il est important de vérifier le contrat d'assurance car le coût du stock peut être

important. La vérification de l'indemnisation que prend en charge le contrat d'assurance est conseillé avant un incident.

Chaque PST est différent, ainsi que chaque situation d'écart de température.

Néanmoins, il y a différents paramètres à prendre en compte :

- La température à laquelle le PST a été exposée,
- La durée de l'excursion de température,
- La disponibilité des données de stabilité effectuées par le laboratoire titulaire de l'AMM,
- Le rapport bénéfice/risque pour le patient,
- Le coût du médicament et son réapprovisionnement.

Dans tous les cas, c'est le pharmacien qui va déterminer la conduite à tenir, c'est-à-dire le choix entre l'utilisation et la destruction du PST. Cette décision peut être guidée par une procédure écrite. Aucune conduite à tenir n'est précisé par les laboratoires pharmaceutiques qui ont pourtant l'information sur les données de stabilité. Des études sont faites mais les laboratoires ne peuvent communiquer sur ces données car ils redoutent que l'accessibilité à ses informations n'entraînent une moins bonne maîtrise des écarts de température tout au long de la chaîne du froid.(88–90,94–99,99,100)

CONCLUSION

Depuis leur découverte jusqu'à nos jours, les vaccins ont permis d'éradiquer et de contrôler de nombreuses maladies infectieuses. La vaccination constitue une mesure essentielle de prévention à travers le monde. Cependant les maladies infectieuses représentent encore actuellement un problème aigu de santé publique à l'échelle mondiale. Elles sont la cause de 30 % des décès dans le monde, soit la mort de 17 millions d'individus par an.

Les efforts récemment déployés pour le développement de nouveaux vaccins ont conduit à s'interroger sur le vaccin idéal, c'est-à-dire celui qui permettrait la réalisation à l'échelle mondiale de la couverture vaccinale la plus large et la plus efficace. Cette réalisation implique la satisfaction d'exigences de plusieurs ordres : scientifique (efficacité sans effet secondaire), technologiques (stabilité), sociologiques (facilité d'administration) et économiques (faible coût du vaccin et de la vaccination). L'idéal serait une préparation vaccinale stable conférant, à vie, une immunité protectrice universelle (totivalente) après une seule administration par voie non invasive. Il est hautement vraisemblable que la satisfaction de cet idéal se heurtera à des obstacles théoriques et pratiques, dont certains seront insurmontables. Néanmoins, cette définition a le mérite de donner aux chercheurs l'impulsion nécessaire pour aborder ce défi, dont l'accomplissement requiert la mise en jeu des technologies les plus innovantes.

Le monde scientifique est aujourd'hui dans l'attente de vaccins contre le sida, le paludisme et certains cancers. Les plus grands laboratoires mondiaux procèdent à des recherches et à des essais cliniques sur toutes les pistes qui peuvent être prometteuses. Plusieurs échecs ont été essuyés car de nombreuses zones d'ombres existent encore dans la compréhension de certains germes ou souvent c'est la complexité de ces germes que les chercheurs n'arrivent pas à cerner. Il faudrait sans doute une meilleure connaissance des germes pour une bonne

sélection des antigènes candidats qui seront capables de donner des résultats plus intéressants.

La chaîne du froid est la base fondamentale pour conserver la qualité et l'activité du vaccin depuis sa fabrication jusqu'au moment de son administration. Et c'est au pharmacien, garant de la conformité du circuit des vaccins, de se munir des dispositifs nécessaires et de veiller à ce que les vaccins soient stockés et transportés dans les limites des plages de température recommandées par l'OMS.

RÉSUMÉ

RESUME

Titre : De la fabrication d'un vaccin à mise à disposition en pharmacie

Auteur : Sara ESSAFI

Mot clés : vaccins-vaccination-développement-fabrication-conservation

La vaccination a vu le jour avec Jenner, puis Pasteur, et s'est développée au cours des XIXe et XXe siècles. Elle représente dans l'histoire de la recherche scientifique une avancée considérable pour la santé humaine.

Les vaccins sont des préparations contenant des antigènes ayant la propriété de créer chez l'homme une immunité active et spécifique contre un agent infectant.

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, en passant par des essais préclinique et cliniques de grande échelle. A la fin, le fabricant dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités compétentes pour évaluer la balance bénéfice risque et vérifier de la qualité, la sécurité et l'efficacité du vaccin.

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 bonne conservation des vaccins est un élément primordial pour maintenir leur efficacité depuis leur fabrication jusqu'au moment de leur administration et par conséquent garantir leur protection contre la maladie pour laquelle le sujet est vacciné. Des erreurs de stockage et de manipulation sont une perte financière importante par ce qu'ils peuvent entraîner une perte d'activité du vaccin et par conséquent une revaccination sera nécessaire.

SUMMARY

Title: From the manufacture of a vaccine to be made available in pharmacies

Author: Sara Essafi

Keywords: vaccines-vaccination-development-production-conservation

Keywords:vaccines-development-production-vaccination-development-manufacturing-conservation

Vaccination began with Jenner, then Pasteur, and developed during the 19th and 20th centuries. In the history of scientific research, it represents a considerable advance for human health.

Vaccines are preparations containing antigens with the property of creating in humans an active and specific immunity against an infecting agent.

The research and development of a new vaccine, like the development of a drug, goes through a series of increasingly costly phases, from preclinical and large-scale clinical trials. At the end, the manufacturer files a marketing authorization application (MAA) with the relevant authorities to assess the risk-benefit balance and verify the quality, safety, and efficacy of the vaccine.

The actual manufacture of the vaccine is done in two stages: biological and pharmaceutical manufacturing. At the end of these two stages, stabilized, sterile, and packaged vaccines are obtained. Controls are developed from the raw material to the finished product to ensure both safety and efficacy of the vaccines.

Proper storage of vaccines is a critical element in maintaining their efficacy from manufacture to the time of administration and thus ensuring their protection against the disease for which the individual is vaccinated. Errors in storage and handling are a significant financial loss because they can lead to loss of vaccine potency and therefore revaccination will be necessary.

ملخص

العنوان : ابتداء من تصنيع اللقاح الى حين توفره في الصيدليات

المؤلفة : الصافي سارة

الكلمات المفتاحية : لقاحات ، تطعيم ، تطوير ، تصنيع ، حفظ

ثم اكتشاف التطعيم مع جينر ، ثم باستور، وتطور خلال القرنين التاسع عشر والعشرين .و أصبح يمثل في تاريخ البحث العلمي تقدماً كبيراً لصحة الإنسان

اللقاحات هي مستحضرات تحتوي على مولدات مضادة لها خاصية اكتساب مناعة فعالة تجاه مرض معين

يمر البحث عن لقاح جديد وتطويره ، كباقي الأدوية ، بسلسلة من المراحل المتزايدة التكلفة ، من البحث الاستكشافي في المختبر إلى تطوير عمليات التصنيع ، بما في ذلك التجارب قبل السريرية والسريرية التي تتم على نطاق واسع .في النهاية ، تقدم الشركة المصنعة طلب ترخيص تسويق إلى السلطات المختصة للتحقق من جودة اللقاح وسلامته.

يتم التصنيع الفعلي للقاح على مرحلتين :التصنيع البيولوجي والتصنيع الدوائي .في نهاية هاتين الخطوتين ، يتم الحصول على لقاحات ثابتة ومعقمة ومعبأة .تتم عمليات المراقبة ابتداءً من المواد الخام إلى المنتج النهائي لضمان سلامة وفعالية اللقاحات.

يعد التخزين الجيد للقاحات أمراً ضرورياً للحفاظ على فعاليتها منذ تصنيعها حتى وقت استعمالها وبالتالي ضمان حمايتها من المرض الذي سيتم التطعيم ضده .تعتبر أخطاء التخزين والمعالجة خسارة مالية كبيرة لأنها يمكن أن تؤدي إلى فقدان فعالية اللقاح وبالتالي ستكون إعادة التطعيم ضرورية.

BIBLIOGRAPHIE

1. Guérin N. Histoire de la vaccination: de l'empirisme aux vaccins recombinants. *La Revue de Médecine Interne*. janv 2007;28(1):3-8.
2. Bazin M. L'histoire des vaccinations. 2012;18.
3. Ajjan N. La vaccination [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294706929X50004>
4. Blin A. Principe de la vaccination. *Actualités Pharmaceutiques*. nov 2018;57(580):47-9.
5. Caudal H. Scepticisme vaccinal : enquête sur le ressenti et les croyances des parents autour de la vaccination de leurs enfants et élaboration d'un outil destiné à aider les professionnels de santé. université de nantes UFR sciences pharmaceutiques et biologique; 2017.
6. Anselme P. Vaccination et l'officine, répondre aux craintes pour une meilleure couverture vaccinale. :227.
7. Gallino N, Pennec LL. Les vaccins: pourquoi font-ils peur? :192.
8. Vaccin Clic - Adjuvants des vaccins en détail [Internet]. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.vaccin clic.com/index.php/110-effets-secondaires-mediatises/plus-d-informations-mediatises/27-adjuvants-des-vaccins-en-detail>
9. Didier laurent AM, Laupèze B, Pasquale AD, Hergli N, Collignon C, Garçon N. Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2 janv 2017;16(1):55-63.
10. Leclerc J. La vaccination : histoire et conséquences épidémiologiques. *LA VACCINATION*. 2011;146.
11. Chillon PJ-M. DOIT-ON DOUTER DE LA SECURITE DES VACCINS ? JURY : EXEMPLE DE L'ALUMINIUM. :99.
12. Développement et Santé | Les sites d'injection des vaccins : avantages et inconvénients [Internet]. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/les-sites-d-injection-des-vaccins-avantages-et-inconvenients>

13. Roncier M. Situation de la vaccination en France et rôle du pharmacien d'officine dans l'amélioration de la couverture vaccinale. :155.
14. MODULE 2 – Voie d'administration - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://fr.vaccine-safety-training.org/voie-dadministration.html>
15. Denis F, Alain S, Ploy M-C. Nouvelles voies d'administration : vaccinations par voie épidermique, intradermique, muqueuse. Med Sci (Paris). 1 avr 2007;23(4):379-85.
16. Mazet F. La vaccination, un enjeu collectif et individuel. :114.
17. aefi_global_manual_Nov2015_FR.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_global_manual_Nov2015_FR.pdf?ua=1
18. de Verdière NC. Vaccination et immunodépression. La vaccination. 2015;4.
19. Galazka AM, Lauer BA, Henderson RH, Keja J. Indications et contre-indications des vaccins utilisés dans le Programme élargi de vaccination. Bull World Health Organ. 1984;62(4):517-26.
20. luong thanh. Guide des vaccination [Internet]. 2012^e éd. 2012 [cité 5 sept 2020]. 488 p. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
21. Valitutti PS, Boucraut PJ, Nataf PS, Vermersch PP, Liblau PR. Titre : ROLE DES LT-CD8+ DANS L'AUTO-IMMUNITE DU SNC : INFLUENCE DES AUTRES EFFECTEURS DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE. :246.
22. Moukhtar E. ALIOUAT AZAROUAL BAILLEUL BERTHELOT BROUSSEAU CAPRON CAZIN CHAVATTE COURTECUISSÉ CUNY DELBAERE DEPREZ DEPREZ DUPONT DURIEZ. :101.
23. Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur:

<https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>

24. SIMON M. Les réponses immunitaires [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-reponses-immunitaires.html>
25. David M. Etude de la vaccination par des pharmaciens du Nord-Pas-Calais : Rôle du pharmacien dans l'amélioration de la couverture vaccinale. université de Lille 2; 2016.
26. Sofiane T. Vaccins et controverses. université angers; 2017.
27. Schwartz K. Séminaire Ketty Schwartz 2014 : Vaccinations. 2014;108.
28. Cook-Moreau J, Mehring M, Buxeraud J, Juvin S. L'essentiel sur les vaccins. Actualités Pharmaceutiques. oct 2016;55(559):16-22.
29. Miot C, Poli C, Vinatier E, Jeannin P, Beauvillain C. Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. Revue Francophone des Laboratoires. mai 2019;2019(512):42-51.
30. Degris É, Lapeyrade A, Juillard-Condat B, Durand M-C. Un point sur les vaccins. Actualités pharmaceutiques hospitalières. 2007;11.
31. Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. Revue des Maladies Respiratoires. janv 2019;36(1):74-81.
32. Bellier B. Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies. Revue Francophone des Laboratoires. déc 2009;2009(417):69-77.
33. Duigou A. Maîtrise des procédés de culture cellulaire pour la production de vaccins. université Henri Poincaré - Nancy; 2020.
34. Guérin N. Guide des vaccination édition 2012. 2012;490.
35. Freney J. La vaccination par le pharmacien d'officine : aspects pratiques. Annales Pharmaceutiques Françaises. nov 2012;70(6):315-22.
36. Anselme P. Vaccination et l'officine, répondre aux craintes pour une meilleure couverture vaccinale. 2020.

37. Chrun T. Développement d'un vaccin à ADN optimisé contre le virus de la fièvre de la vallée du Rift chez le mouton. :198.
38. Leclerc C. L'apport des nouvelles technologies en vaccinologie. *Med Sci (Paris)*. avr 2007;23(4):386-90.
39. Carpentier G. Vectorisation de gene à l'aide de pseudo-particules virales de papillomavirus humain de type 16 : application au ciblage du transfert de gene vers les cellules pulmonaires et au développement de vecteurs moins immunogènes [Internet] [These de doctorat]. Tours; 2005 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2005TOUR3801>
40. Noad R, Roy P. Virus-like particles as immunogens. *Trends Microbiol*. sept 2003;11(9):438-44.
41. Kostrzak A. Les pseudo-particules virales du VHB, produites chez les plantes, comme vecteur d'un polyépitope du VIH-1 pour un vaccin oral bivalent contre le sida et l'hépatite B [Internet] [These de doctorat]. Versailles-St Quentin en Yvelines; 2009 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2009VERS0042>
42. Bonifaz LC, Bonnyay DP, Charalambous A, Darguste DI, Fujii S-I, Soares H, et al. In vivo targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination. *J Exp Med*. 15 mars 2004;199(6):815-24.
43. Angel J. STRATEGIES INNOVANTES DE VECTORISATION D'ANTIGENES DANS LES CELLULES DENDRITIQUES [Internet] [phdthesis]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I; 2007 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00424611>
44. Xiang J, Chen Y, Moyana T. Combinational immunotherapy for established tumors with engineered tumor vaccines and adenovirus-mediated gene transfer. *Cancer Gene Ther*. juill 2000;7(7):1023-33.
45. MORGEAUX S. Controle des vaccins rabiques : utilisation des techniques de biologie moleculaire et d'immunologie cellulaire [Internet] [These de doctorat]. Paris 7; 1992 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/1992PA077134>

46. Reinert P. Associations vaccinales : une nécessité. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 3 août 2001;4(3):4-6.
47. Ajjan N. Etat actuel des associations vaccinales. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 nov 1989;19(11, Supplement 1):596-602.
48. Denis F. LA SÉCURITÉ DES VACCINS ... DES ÉTUDES CLINIQUES AU SUIVI POST COMMERCIALISATION. :30.
49. Launay PO. Recherche clinique (vaccinologie). :26.
50. LES NOUVEAUX OUTILS DE PRODUCTION ET DE CONTROLE DE LA QUALITE. :109.
51. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/2](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/2)
52. Soubeyrand B. De la fabrication d'un vaccin à sa mise à disposition en pharmacie. *Revue des Maladies Respiratoires*. déc 2018;35(10):1005-19.
53. Balinska M-A, Léon C. Opinions et réticences face à la vaccination. *La Revue de Médecine Interne*. 1 janv 2007;28(1):28-32.
54. Speck D. Aspects spécifiques de la production dans le domaine des vaccins. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mai 2009;67(3):213-8.
55. Vaccines based on the cell surface carbohydrates of pathogenic bacteria [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652005000200009
56. Van Wezel AL. Growth of Cell-strains and Primary Cells on Micro-carriers in Homogeneous Culture. *Nature*. oct 1967;216(5110):64-5.
57. Rotz L. Smallpox — the death of a disease. *J Clin Invest*. 1 oct 2009;119(10):2866.
58. Bazin M. L'histoire des vaccinations. 2012;18.

59. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*. 1 mai 2003;21(16):1776-9.
60. Plotkin SA, éditeur. *History of Vaccine Development* [Internet]. New York: Springer-Verlag; 2011 [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9781441913388>
61. Abdoulaye S. Les Vaccins Utilisation des Excipients dans leur procede de fabrication. :86.
62. Miot C, Poli C, Vinatier E, Jeannin P, Beauvillain C. Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale: bases immunologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. mai 2019;2019(512):42-51.
63. Soubeyrand B. De la fabrication d'un vaccin à sa mise à disposition en pharmacie. *Revue des Maladies Respiratoires*. déc 2018;35(10):1005-19.
64. Cailleaud C. *Industrialisation d'un nouveau vaccin au sein d'un service formulation de la Mise sous Forme Pharmaceutique Sanofi Pasteur*. Université de Nantes; 2012.
65. Thiery C. *Mise en place d'un mode campagne pour la répartition aseptique de vaccins*. Université de Lille 2; 2016.
66. *Le guide ultime du stockage des vaccins et de la surveillance de la température* | Helmer Scientific [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.helmerinc.com/fr/articles/le-guide-ultime-du-stockage-des-vaccins-et-de-la-surveillance-de-la-temperature>
67. *IIP-Module2_fr.pdf* [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/documents/IIP_Module2_fr.pdf?ua=1
68. la chaine du froid vaccinale. In.
69. *Développement et Santé | Conservation des vaccins, chaîne du froid* [Internet]. [cité 12 juin 2020]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/conservation-des-vaccins-chaîne-du-froid>
70. *Immunization Vaccines and Biologicals* [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/team-preview/immunization-vaccines-and-biologicals>

71. Young M. Manuel de la Chaîne du Froid Vétérinaire: Assurer des vaccins efficaces. :91.
72. manuel de l'OMS pour la gestion des vaccins. 2015;44.
73. brochure_chaine_du_froid.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: https://www.e-vax.be/VaccHelp/help/pdf/brochure_chaine_du_froid.pdf
74. Vaccination pratique: Modules 1 à 11: Module 3: La chaîne du froid: 1. Qu'est-ce que la chaîne du froid? [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <http://helid.digicollection.org/en/d/Js2673f/4.2.html>
75. Gestion_de_la_chaine_de_froid.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: https://www.infovac-maroc.com/FAQ_vaccins/Gestion_de_la_chaine_de_froid.pdf
76. GUIDE des normes et pratiques de gestion des vaccins. 2016;69.
77. Helmer. The ultimate guide to vaccine storage and temperature monitoring. 2019;9.
78. Waigalo MN. ETUDE SUR LA QUALITE DE GESTION DE LA CHAINE DE FROID DANS LES SIX CENTRES DE SANTE DE REFERENCE DU DISTRICT DE BAMAKO D'OCTOBRE 2004 A MARS 2005. :112.
79. Couacy-Hymann E, Kodjo A, Ouattara M, Kanga K, Diawara S, Domenech J. Le contrôle de qualité des vaccins et de la chaîne du froid lors des campagnes nationales de vaccination. Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux [Internet]. 1992 [cité 6 sept 2020]; Disponible sur: <https://agritrop.cirad.fr/394136/>
80. Benzine M. La chaîne du froid à l'officine: une démarche qualité indispensable. :24.
81. Guide de gestion des vaccins et de préservation de la chaîne du froid. 2019;48.
82. manuel de l'OMS : vaccination pratique: module 3 la chaîne du froid. 1999;30.

83. Annexe 41. Outils de surveillance de la chaîne de froid - Management of a measles epidemic [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/mme/latest/annexe-41-outils-de-surveillance-de-la-chaine-de-froid-32409473.html>
84. Galazka A, Milstien J, Zaffran M. Thermostabilité des vaccins. :66.
85. Danovaro PC. Ce que j'ai appris du Bulletin d'immunisation : la chaîne du froid. 2019;8.
86. Roncier M. Situation de la vaccination en France et rôle du pharmacien d'officine dans l'amélioration de la couverture vaccinale. Université de Bordeaux; 2014.
87. Beauduffe E. Politique vaccinale en pédiatrie : rôle du pharmacien et vaccination à l'officine. Université de rouen; 2017.
88. Maud B-R. la chaîne du froid à l'officine et les moyens de conservation des médicaments thermosensibles mis à disposition des patients par le pharmacien. Université de Poitiers; 2016.
89. Duhaut M. Analyse de la perception de la vaccination par une patientèle du Nord-Pas-de-Calais : une redéfinition de la place du pharmacien dans la politique vaccinale. Université de lile 2; 2015.
90. Charbel A. La chaîne du froid à l'officine : Etat des lieux et déficits à relever dans les officines en Picardie. Université de Picardie Jules Verne; 2017.
91. Thomas M. L'inspection de la chaîne du froid à l'officine. 2011;74.
92. Thomas M, Maincent MP. L'inspection de la chaîne du froid à l'officine. 2011;73.
93. Benzine M. La chaîne du froid à l'officine : Une démarche qualité indispensable. 2017.
94. Guide pratique : chaîne du froid pour les médicaments. [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://iifir.org/en/fridoc/3798>
95. Recommandations de gestion des produits de sante soumis a la chaîne du froid entre 2C et 8C a l officine-2009.pdf.

96. Tarrade C. Comment l'industrie pharmaceutique peut-elle mettre en place une stratégie de qualification du transport pour maîtriser la chaîne du froid et garantir la qualité des médicaments ? : exemple des vaccins. :122.
97. Thomas M, Maincent MP. L'inspection de la chaîne du froid à l'officine. 2011;73.
98. Moreau R, Lepage H, Blanchet F, Megerlin F. Le pharmacien d'officine et la vaccination : actualité et opportunité. Annales Pharmaceutiques Françaises. nov 2012;70(6):309-14.
99. Roncier M. Situation de la vaccination en France et rôle du pharmacien d'officine dans l'amélioration de la couverture vaccinale. :155.
100. Boval S. Thématiques autour de la vaccination: des outils de pratique professionnelle destinés à la pharmacie d'officine. :225.

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 humain.*
- 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.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- 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 وبأدب 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 بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 60

سنة: 2020

ابتداء من تصنيع اللقاح الى حين توفره في الصيدليات أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيدة: سارة الصافي

المزادة في 08 أكتوبر 1994

لنيل شهادة دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: لقاحات ، تطعيم ، تطوير ، تصنيع ، حفظ

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال