

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

ANNEE : 2017

THESE N° : 46

VACCINS :
ACTUALITÉS ET EXIGENCES
EN CONTROLE QUALITE

THÈSE

Présentée et Soutenue Publiquement le :.....

PAR :

Mlle Houari Mouna

Née 23 Septembre 1989 à Rabat

Pharmacienne Interne du CHU Ibn Sina- Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLÉS : Vaccins humains –Programme national d’Immunisation –
Innocuité - Qualité – Contrôle.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. B. MEDDAH

Professeur de Pharmacologie

Mr. Y. BOUSLIMAN

Professeur en Toxicologie

Mme. S. BENKIRANE

Professeur en Hématologie

Mr. M. MEIOUET

Professeur en Droits Pharmaceutiques

PRESIDENT

RAPPORTEUR

} **JUGES**

﴿سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿البقرة: من الآية 32﴾

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَيَقِينًا صَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAARFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha

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

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



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

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique

Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

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

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie



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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

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

Réanimation Médicale

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



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

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam

Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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



Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. 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. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

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



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (*mise en disponibilité*)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*

Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGDR 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*

Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Mai 2012

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAÏCHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim

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

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique.
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie



Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI 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. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



***Enseignants Militaires**

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique



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.

AOUT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOU Laila

Pr. HMAMOUCI Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootecnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*

Dédicaces



Je dédie ce travail

*A MA MAMAN CHERIE
EL AISSADUI FAQEH FATIMA*

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.



A MON TRÈS CHER PÈRE

EL Houari Lakhbib

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne
sauraient*

exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la
confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi
le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai
toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude
de l'esprit et te protège de tout mal.*



A MA PRECIEUSE SŒUR

EL Houari Kaoutar

*Je ne peux exprimer à travers ces quelques lignes tous
mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Merci pour la joie
que tu me procures et merci infiniment pour ta simple présence.*

*Qu'il me soit permis, à travers cet humble travail,
de t'assurer ma très grande reconnaissance.*

*J'implore Dieu le tout puissant, de t'accorder le bonheur
et l'aide pour réaliser tous tes vœux. Et Puisse l'amour
et la fraternité nous unir à jamais.*



A MES CHERES TANTES ET MES CHERS ONCLES

*Fatima, Ilham, Khadija, Abdelrahim, Azzedine, Hamid
Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression
de ma profonde reconnaissance pour toute l'attention
dont vous faites preuve à mon égard.*

Du soutien moral et financier

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise
de ma reconnaissance éternelle pour toute l'affection
que vous n'avez jamais cessé de me prodiguer.*

*Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite santé,
bonheur et longue vie.*

A MES COUSINS ET COUSINE

*Hatim, Marouan, Wiam, Achraf, Amine, Lina, Adam, Rayan et Rim
Merci pour les bons et inoubliables moments qu'on a vécu ensemble.*

A vos côtés, j'ai connu la joie et l'amusement.

A tous, je dédie ce travail avec tout mon amour et mon estime.



A MA CHERE GRANDE-MERE MATERNELLE

*Dans tes prières j'ai toujours trouvé une source
de force et de réconfort.*

*Je tiens par ce travail à t'exprimer toute
mon affection ainsi que mon profond respect.*

*Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé et bonheur
pour que tu demeure le flambeau illuminant le chemin de ma vie*

A MON CHER GRAND-PERE MATERNEL

*je suis très honorée d'avoir un grand père comme toi, tu m'as épaulé
aux moments les plus durs, je te dédie ce travail avec l'expression
de mon amour et ma gratitude.*

Que dieu te bénisse et t'offre un avenir prospère.

A LA MEMOIRE DE MES DEFUNTS

GRANDS-PARENTS PATERNEL

*Que Dieu tout puissant, vous accorder sa clémence, sa miséricorde,
et assurer le repos de vos âmes au sein de son paradis.*

A Ma 2eme GRANDS-MERE PATERNEL

*Merci pour tes prières, et tes vœux, je te souhaite une vie
longue et prospère.*



*A MA CHERE AMIE AMRA JABIRI
ET A TOUTE LA FAMILLE JABIRI*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes
pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail
et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

A

tous mes camarades de promotion

A

*tous ceux qui ont participé de loin ou
De près à la réalisation de ce travail.*

A

*tous ceux ou celles qui me sont chers
Et que j'ai omis involontairement de citer.*

A

Mon étoile et soleil brillant



Remerciements



J'adresse mes sincères remerciements :

A Notre Maître et Président du jury

Monsieur le Pr. ZOUHDI MIMOUN

Professeur De Microbiologie

Grande a été notre joie et profonde notre gratitude lorsque vous avez accepté de présider le jury de notre thèse en mettant votre confiance en notre travail.

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité.

Veuillez agréer, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance, notre profond respect et notre respectueuse considération.



A Notre Maitre et Rapporteur de Thèse

Madame le Pr. Bouchra MEDDAH

Professeur de pharmacologie

*Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre investissement
dans ce travail.*

*Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez témoignée en
m'attribuant ce sujet de thèse, pour votre disponibilité, votre
patience*

*et vos conseils qui m'ont été extrêmement précieux tout au long
de ce travail.*

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos
obligations professionnelles.*

*Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde gratitude
pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail
puisse aboutir.*

Merci !



A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le Pr. YASSIR BOUSLIMAN
PROFESSEUR EN TOXICOLOGIE

*C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi ce jury
de thèse.*

*Nous tenons à vous témoigner notre profonde reconnaissance
pour avoir aimablement accepté de juger ce travail.*

*Nous nous inclinons avec un grand respect devant vos qualités
humaines, votre
disponibilité et surtout devant vos compétences professionnelles.
Veuillez accepter ici, cher maître, l'assurance de notre estime et
l'expression de notre profonde reconnaissance.*



A Notre Maitre et Juge de Thèse

Monsieur le Pr. Mohamed MEIOUET

PROFESSEUR EN DROITS PHARMACEUTIQUES

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les
membres de notre jury.*

*Pour avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse et pour
avoir voulu examiner notre travail.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la
manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les
plus respectueux.*



A Notre Maître et Juge de Thèse

MADAME le Pr. Souad BENKIRAN

PROFESSEUR EN HÉMATOLOGIE

*Vous m'avez honoré d'accepter avec grande sympathie
de siéger à la présidence de mon jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon estime et ma
considération.*

*Que dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
bonheur et prospérité.*



LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	: <i>Acide désoxyribonucléique</i>
AgHBS	: <i>Antigène de surface de l'hépatite B</i>
AMM	: <i>Autorisation de Mise sur le Marché</i>
ANSM	: <i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits</i>
BCG	: <i>Bacille de Calmette et Guérin vaccin contre la tuberculose</i>
CDC	: <i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CPA	: <i>Cellule présentatrice d'antigène</i>
CTC	: <i>Chaîne à température contrôlée</i>
DTCP	: <i>DIPHTERIE, TETANOS, COQUELUCHE ET POLIOMYELITE</i>
DTP	: <i>DIPHTERIE, TETANOS ET POLIOMYELITE</i>
DTC	: <i>DIPHTERIE, TETANOS ET COQUELUCHE</i>
E. Coli	: <i>Escherichia coli</i>
EMA	: <i>Agence Européenne du Médicament</i>
EMRO	: <i>Région de la Méditerranée Orientale</i>
ECTC	: <i>Température étendue contrôlée</i>
EDA	: <i>L'épreuve de dégradation accélérée</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
HIB	: <i>Haemophilus Influenzae TYPE B</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
HB	: <i>HEPATITE B</i>
IPM	: <i>Institut Pasteur du Maroc</i>
ISO	: <i>International organisation for standardisation</i>
I/M	: <i>intramusculaire</i>
MABP	: <i>les échantillons monovalents de lots de produits</i>
OMS	: <i>Organisation mondiale de la santé</i>
Phar.Eur	: <i>pharmacopée Européenne</i>
PCV	: <i>Pastille de Contrôle du Vaccin</i>

Pentavalent : Vaccin combiné contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche, l'Haemophilus Influenza b, l'hépatite B.

PEV : *Programme élargie de vaccination*

PNI : *Programme national d'immunisation*

PPAV : *Poliomyélite paralytique associée à la vaccination*

RR : *Vaccin anti-Rougeole-Rubéole*

ROR : *anti-Rougeoleux - anti-Oreillons - anti-Rubéoleux*

rVSV-Zebov : *virus de la stomatite vésiculaire recombiné-Ebola virus*

SRAS : *syndrome respiratoire aigu sévère*

S/C : *Sous cutanée*

IM : *Intra musculaire*

UI : *unité internationale*

UNICEF : *Le Fonds des Nations unies pour l'enfance*

VPI : *vaccin antipoliomyélitique injectable*

VPO : *vaccin antipoliomyélitique orale*

VIH : *virus d'immunodéficience humaine*

VAR : *Vaccins anti-Rougeoleux*

VAT : *Vaccin Antitétanique*

VLP : *virus-like particle*

INDEX DES FIGURES

Figure n° 1: *Portrait d'Edward Jenner.*

Figure n° 2 : *Louis Pasteur à 62 ans, en 1884 à l'époque de ces travaux sur les vaccins ;*

Figure 3 : *les étapes de différenciation des lymphocytes B*

Figure 4 : *Réponse humorale à un vaccin inactivé (antigène protéique)*

Figure 5 : *l'effet des rappels sur le taux des anticorps.*

Figure n° 6 : *Vaccin vivant atténué génétiquement.*

Figure n ° 7 : *Programme National d'Immunisation Mission, Vision, Objectifs*

Figure n°8 a: *résumé des étapes de fabrications d'un vaccin.*

Figure n°8 b: *Répartition et mise sous forme pharmaceutique du vaccin contre la grippe*

Figure n°9: *schéma comparatif entre les étapes de fabrications des vaccins vivants atténués, inactivées et recombinants*

Figure n°10 : *Maillons de la chaîne du froid concernant le secteur public*

Figure n°11: *Maillons de la chaîne du froid concernant le secteur privé.*

Figure n °12: *Carte de contrôle de température*

Figure n° 13 : *Indicateurs électronique de transport*

Figure n °14 : *Changements successifs subis par une pastille de contrôle du vaccin et leur interprétation*

Figure n °15 : *la différence entre ECTC et CTC.*

Figure n° 15 : *Températures et durées de stockage des vaccins et des diluants recommandées par l'OMS.*

INDEX DES TABLEAUX

Tableau n° 1 : <i>Classification des principaux vaccins à usage humain</i>
TABLEAU N°2 : LES AVANTAGES ET LES INCONVENIENTS DES VACCINS VIVANTS ATTENUÉS
Tableau n°3 : les avantages et les inconvénients des vaccins inactivés.
Tableau n°4 : <i>Principales associations (ou combinaisons) vaccinales disponibles</i>
Tableau n° 5: <i>Calendrier Marocain de Vaccination.</i>
Tableau n°6: <i>Calendrier marocain de rattrapage 2012</i>
Tableau n°7 : <i>Vaccinations recommandées de base et vaccinations complémentaires en médecine libérale Maroc 2012</i>
Tableau 8: Spécialités, dosages et mode d'administration des vaccins commercialisés pour les voyageurs
Tableau 9: chimio prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistances, 2007
Tableau n°10 : <i>Classification des micro-organismes infectieux par groupe de risque</i>
Tableau n°11 : <i>Rapport entre groupe de risque et niveau de sécurité biologique, pratiques et appareillage</i>
Tableau n°12: Les différents types de pastille de contrôle du vaccin et leur vitesse de réaction
Tableau n°13 : <i>Sensibilité des vaccins à la chaleur</i>
Tableau n°14 : <i>Sensibilité des vaccins à la congélation</i>
Tableau n°15. Fonctions nationales essentielles du contrôle, suivant la source de vaccin

<i>INTRODUCTION.....</i>	<i>1</i>
--------------------------	----------

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I: HISTORIQUE

<i>I. Vaccins à travers le temps :</i>	<i>5</i>
<i>1. Histoire des vaccins :.....</i>	<i>5</i>
1.1. L'Antiquité.....	5
1.2. La période pré moderne	5
1.3. La période Jenner : la vaccination par des microbes atténués naturellement :	6
1.4. La période Pasteur : la vaccination par des microbes atténués artificiellement :	6
<i>II. La chronologie des vaccins.....</i>	<i>7</i>
1- Dates de développement des différents vaccins	7
2- Dates d'introduction des différents vaccins au Maroc	9

CHAPITRE II: GENERALITES

<i>I. vaccination, et immunité vaccinale.....</i>	<i>12</i>
<i>1. Définitions :.....</i>	<i>12</i>
<i>1.1. Les médicaments immunologiques :.....</i>	<i>12</i>
1.1.1 Le Vaccin :.....	12
1.1.2. La Vaccination :.....	12
<i>II. les bases immunologiques.....</i>	<i>13</i>
III. Classifications et associations:	19
1. Classification des vaccins :.....	19
1.1. Vaccins vivants atténués :	21
1.2. Les vaccins inactivés :	22
1.3. Les vaccins sous-unités (acellulaires) :	23
1.4. Les vaccins produits du génie génétique :	24
1.5. Vaccins à ADN	25

2. les vaccins en cours d'étude	26
2.1 Les vaccins anti-idiotypes :	26
2.2. Stratégie combinée : les plasmo-VLP	27
2.3. Ciblage des antigènes :	27
2.4. Les vaccins muqueux et les vaccins cellulaires T :	28
2.5. Les vaccins à base de plantes :	28
2.6 Les vaccins en sucre vitreux.	29
2.7. Les vaccins transdermiques :	29
3-Association des vaccins :	29
1. Les différents types d'associations vaccinales :	30
1.1 Principales associations (ou combinaisons) vaccinales disponible :	30
VI. La vaccination au Maroc secteur public et prive :	32
1- Le Programme Elargi de Vaccination (PEV) :	32
2-Programme nationale d'immunisation au Maroc :	32
2.1. Objectifs du PNI :	32
2.1.1 Les stratégies vaccinales :	33
2.1.1.1 La stratégie fixe :	33
2.1.1.2 La stratégie mobile :	33
3-Le calendrier vaccinal au Maroc :	35
4. Schémas des vaccinations	40
4.1 Vaccination des femmes enceintes	40
4.2 Vaccination des personnes allergiques	40
4.3 Vaccination des personnes immunodéprimées :	41
4.4 Les personnes infectées par le VIH :	42
4.5 Vaccination des prématurés	42
5.5.vaccination des professionnels de santé	43
5.6 Vaccination recommandées en milieu militaire :	44

CHAPITRE III: VACCINS FABRICATION, CONSERVATION ET CONTROLE QUALITE

I. -Définitions :	50
1.1. LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATIONS (BPF):	50
1.2 LA QUALITE :	50
1.3 LE CONTROLE :	50
2- La qualité des vaccins :	50
3-Les procède de fabrication des vaccins :	51
3.1 Principe de la production des différents types de vaccin	53
3.1.1 Production de vaccins inactivés ou anatoxines :	53
3.1.2 Production des vaccins viraux vivants :	53
3.1.3. Production des vaccins recombinants :	54
3.2 Adjuvants associés aux vaccins :	56
3.3-la maitrise de la sécurité en production des vaccins	56
3.3.1 Exigence en Niveaux de sécurité dans les laboratoires de contrôle qualité des vaccins :	57
4 .Conservation des vaccins :	59
4.1. La chaîne du froid	59
4.1.1 La structure de la chaîne du froid :	61
4.1.2 Equipements de la chaîne du froid pour différents niveaux :	62
4.1.3 Le contrôle de la chaîne du froid :	62
4.2 Le projet de chaine à température contrôlée :	66
4.2.1 Les vaccins déjà été homologuée pour utilisation de CTC :	67
4.2.2 L'usage hors de la chaine froid :	67
4.2.3 La CTC est-elle encore à un stade expérimental ?	67
4.2.4 Les avantages et les inconvénients de la CTC :	69
4.2.5 Quelle est la différence entre la CCT et ECTC?	70
4.3. Sensibilité des Vaccins à la chaleur	70
4.4 .Sensibilité des diluants à la chaleur :	72
4.5. Sensibilité des vaccins à la congélation :	72
4.6 Sensibilité des diluants à la congélation :	74
4.7 Détermination de la thermostabilité :	75

3.2. La nature des contrôles : identité, activité, sécurité	85
---	----

PARTIE PRATIQUE:

CHAPITRE I RÔLE DE L'AUTORITÉ NATIONALE DE CONTRÔLE DANS LE CONTRÔLE QUALITÉ DES VACCINS

I-INTRODUCTION:

1- Réglementation pharmaceutique au Maroc :	80
1.2. Libération du lot de vaccin :	82

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES :.....86

1. TYPE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE :	86
2. MODALITÉS DE RECUEIL DES INFORMATIONS :	86
3. EXPLOITATION DES DOSSIERS :	86
1. Vaccin contre la grippe [9'] :	87

III-RÉSULTATS:

1. vaccin contre la grippe ;;.....	105
1.1. Nom international :	87
1.2. Composition.....	32
1.3. Les Contrôles :	88
2. Vaccin Diphtérique, Tétanique, Coquelucheux et poliomyélite adsorbé :	42
2.1. Nom international :	97
2.2 . Composition.....	42
2. 3. Contrôle :	98
3.Vaccins contre anti-rougeoleux , anti-rubeole, antiourliens	51
3.1. Nom international :	106
3.2.Composition.....	52
3.3. Contrôles :	107
4. Vaccin papillomavirus humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé)	108
4.1. Nom international :	109
4.2.Composition.....	54
4.3. Contrôles :	110

<i>DISCUSSION</i>	115
<i>CONCLUSION</i>	118
<i>ANNEXES:</i>	124
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	139

INTRODUCTION

Avec l'avènement des biotechnologies modernes durant ces dernières années, l'industrie pharmaceutique est entrée de plain-pied dans la **bioproduction**, à savoir la mise au point de nouvelles générations de médicaments basées sur une véritable ingénierie du vivant. Les **biomédicaments** regroupent diverses classes de médicaments dont le point commun est de faire appel à une **source biologique** comme matière première du principe actif qu'ils renferment.

Les vaccins sont des biomédicaments, qui sont rangés dans la catégorie des médicaments immunologiques ; et qui présentent la particularité d'être unique, puisqu'ils n'ont ni de générique ni de biosimilaire. Ces produits de révolution scientifique reste la meilleur méthode pour éviter chaque année, les millions de décès et réduire les risques d'handicap, tout en s'opposant aux effets pathogènes des agents infectieux et des toxines et en limitant la circulation et la transmission de ces agents, pour assurer un bénéfice collectif de santé publique. Grâce aux progrès récents de la technologie des vaccins, il est désormais possible d'assurer une protection vaccinale contre d'autres maladies que celles habituellement couvertes par le programme de vaccination.

Certains vaccins sont destinés aux nourrissons et aux enfants. D'autres visent une tranche d'âge supérieure parce que non seulement la réponse au vaccin est meilleure chez les sujets plus âgés, mais aussi parce qu'il y a un risque accru à partir de l'adolescence à cause de l'évolution de l'épidémiologie de la maladie par âge ou parce qu'un groupe est particulièrement exposé. [1, 2,3]

Cependant le concept de la vaccination provoque une certaine appréhension chez une partie du public. Certains doutent en effet que les vaccins soient nécessaires, sûrs et efficaces ; ces sentiments de méfiance proviennent d'un manque d'informations ou d'informations erronées, ou des dégâts provoquer par l'infiltration des vaccins de contrefaçons en absence d'autorités de réglementation .

La libération des vaccins ne s'effectue qu'après être contrôlés lot par lot indépendamment des producteurs, ces contrôles sont importants avant la libération de ces types de produits, ils sont destinés à vérifier la conformité des lots avec les référentiels en vigueur (Pharmacopée

Européenne et /ou recommandations de l'OMS) et les spécifications approuvées dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. (4)

Un fabricant doit avoir démontré l'efficacité, la sécurité et la qualité de la substance. Ensuite, il soumet chaque lot produit à l'autorité compétente pour contrôle, (5)

Après une présentation de l'histoire du vaccin au fil des années, nous nous attacherons dans ce travail, dans un premier temps, à appréhender quelques rappels sur les bases de la vaccination, le programme élargi de vaccination en donnant un aperçu sur le programme national de vaccination, puis dans un deuxième temps, à faire le point sur la production vaccinale et les modalités de conservation des vaccins qui permettent de garantir leur efficacité depuis leur production jusqu'à leur administration. Enfin, nous terminons par une étude de la démarche à suivre par les autorités nationales pour la mise en circulation des lot de vaccin, tout en passant en revue le processus de contrôle et les différents contrôles de qualité effectuer sur les vaccins en se basant sur l'exemple de quartes vaccins qui différent dans leurs processus de fabrication, et dans leurs structure.



CHAPITRE 1: HISTOIRIQUE

I. VACCINS À TRAVERS LE TEMPS :

HISTOIRE DES VACCINS :

1.1. L'Antiquité

Déjà les anciens avaient noté que certaines maladies graves, interprétées comme intoxication par des miasmes ambiants, ne pouvaient se contracter à deux reprises. Par exemple, terrible épidémie de « peste » qui a ravagé Athènes en 430 avant Jésus Christ [J.-C.] [probablement une épidémie constaté par Thucydide] : "ceux qui en avaient échappé n'avaient plus de craintes personnelles, car on n'était pas atteint une seconde fois de façon grave ou mortelle. Dans différentes civilisations, le constat empirique de la protection conférée à des individus par des maladies aiguës ainsi que les mithridatisations ont poussé les hommes à vouloir imiter la nature en provoquant de façon artificielle des formes atténuées de certaines maladies. [6]

1.2. La période pré moderne :

Le principe de la vaccination est né de façon empirique, en Chine, il y a plus de 1000 ans. A cette époque, la variole sévissait sous forme d'épidémie grave. Les médecins chinois avaient observés que les patients, ayant réchappé à la maladie, ne récidivaient pas.

La première mention indiscutable de la variolisation apparaît en Chine au XVI^e siècle [7]. Il s'agissait d'inoculer une forme qu'on espérait peu virulente de la variole en mettant en contact la personne à immuniser avec le contenu de la substance qui suppure des vésicules d'un malade, la méthode était la suivante : ils utilisent un procédé d'inhalation, des cotons recouverts de pus frais ou de squames desséchés varioliques sont introduits dans les narines d'un individu sain pour le prémunir contre la maladie.

En Inde aussi, la variolisation était une pratique régulière chez les brahmanes. Il en était de même pour différents groupes ethniques de l'Empire Ottoman.[8]

A partir de la moitié du XVIII^{ème} siècle, cette méthode fut introduite en Europe. Cependant, celle-ci dénommée « variolisation » était dangereuse, la variole inoculée pouvait se révéler et provoquer la maladie dans toute sa sévérité.[9, 10]

1.3. La période Jenner : la vaccination par des microbes atténués naturellement :

Il connaît le principe de la variolisation après l'avoir été soumise en tant qu'enfant et après l'avoir appliquée en tant que médecin. Aussi, il sait depuis longtemps, comme d'autres, que les fermières en contact avec des vaches infectées par la variole de la vache, deviennent résistantes à la variole humaine. Alors, il étudie la variole de la vache - la vaccine- (cowpox en anglais) et conclut qu'elle est constamment bénigne chez l'homme.

Le 14 mai 1796, Edward Jenner inocule dans la peau d'un enfant de paysan de huit ans, James Philips, du pus de vache souffrant de la variole bovine. Un mois plus tard, il inocule au sujet immunisé contre la variole bovine du pus humain. En

1810, Jenner constate que l'immunité conférée ne durait pas toute la vie, il n'en identifie pas la raison.

D'abord pratiquée de bras à bras, avec les dangers de contamination syphilitique que l'on peut imaginer, la vaccination se fait ensuite de l'animal à l'homme et depuis les concepts de virulence, d'atténuation et de revaccination voyaient le jour. Ce n'est qu'en 1902 que fut promulguée en France la loi rendant la vaccination obligatoire. Grâce aux campagnes menées entre 1967 et 1977 sous l'égide de l'OMS, la variole a pu être éliminée du monde en 1977, le dernier cas sauvage étant survenu en août 1977 en Somalie. En dehors d'une contamination au laboratoire survenue l'année suivante en Angleterre, aucun cas de variole ne s'est produit depuis, faisant de cette maladie la première maladie éradiquée par la vaccination. [11]

1.4. La période Pasteur : la vaccination par des microbes atténués artificiellement :

Après Jenner, dont la découverte est basée sur un fait exceptionnel (l'immunisation d'une maladie humaine par une maladie animale), Louis Pasteur (1822-1895) ouvre la véritable ère



Figure 1: portrait D'Edward Jenner

des vaccins modernes. Ses premiers travaux concernent le choléra des poules. Pasteur démontre que l'inoculation d'une culture virulente de choléra des poules n'entraîne pas la mort des animaux ayant reçu préalablement une culture atténuée, alors que les animaux témoins meurent de la maladie (1878). Par la suite, il appliqua cette méthode au charbon du mouton (1881). Par ses travaux, Pasteur a découvert le principe général de l'atténuation des agents infectieux, permettant ainsi le développement de la vaccination. La première vaccination humaine est réalisée par Pasteur en juillet 1885 sur un jeune garçon, Joseph Meister, mordu par un chien enragé. C'est le vaccin rabique, préparé par Pasteur lui-même dans son laboratoire et minutieusement expérimenté sur de nombreux animaux, avant d'être essayé chez un humain. [11]

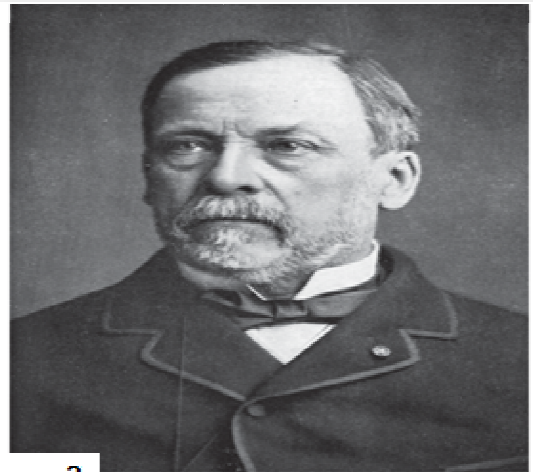


Figure 2: : Louis Pasteur à 62 ans, en 1884, à l'époque de ses travaux sur les vaccins (Cliché Petersen & son, Copenhague – coll. part.).

LA CHRONOLOGIE DES VACCINS.

1- Dates de développement des différents vaccins [12, [1'], [2']].

XVIII^e siècle :

- **1796** : tout premier vaccin, en l'occurrence contre la variole.

XIX^e siècle :

- **1885** : vaccin contre la rage.
- **1896** : vaccin contre la typhoïde, et cholera.

XX^e siècle :

- **1923** Anatoxine diphtérique
- **1926** Anatoxine tétanique
- **1927** BCG
- **1936** Fièvre jaune
- **1945** Grippe
- **1955** Poliomyélite

- **1963** Rougeole
- **1967** Oreillons
- **1969** Rubéole
- **1980** *Hémophiles influenza b* conjugué
- **1981/1986** Hépatite B (Antigène plasmatique, recombinant)
- **1983** Varicelle
- **1990** Méningocoque et pneumocoque (conjugués)
- **1991** Hépatite A
- **1992** Encéphalite japonaise
- **1995** Varicelle, hépatite A
- **1998** : premier vaccin acellulaire contre la coqueluche. USA, contre diarrhées sévères de l'enfant causées par rotavirus ; maladie de Lyme.
- **1999/2000** : pentavalent amélioré (D, T, C acellulaire, P et Hib) ; hexavalent (pentavalent + hépatite B) ; méningites A et C injectable conjugué et pneumo-conjugué ; varicelle + ROR ; virus respiratoire syncytial ; choléra et typhoïde (nouveaux vaccins) ; grippe (vaccin oral)

XXI^e siècle :

- En **2005**, Labo. Merck annonce avoir découvert un vaccin efficace à 100% contre le cancer du col de l'utérus [Gardasil].
- En **2006**, Deux vaccins anti-rotavirus [contre les gastro-entérites] sont mis sur le marché en France. Essai clinique satisfaisant du vaccin Cervarix, développé par GlaxoSmithKline, contre les virus de la famille des papillomavirus [HPV] de type 16 et 18 : responsables du cancer du col de l'utérus.
- En **2007**, l'enregistrement du premier vaccin humain contre le virus de la grippe aviaire [H5N1].
En **2008**, vaccin pré-pandémique contre la grippe aviaire [virus H5N1] : le Prépandrix.
En **2009**, mise sur le marché mondial du vaccin pandémique H1N1.

- En **2013**, l'Union Européen autorise le premier vaccin (Bexsero de Novartis) contre la méningite B.
- **2015** : -6 juin, la Commission européenne autorise la commercialisation du Gardasil 9, nouveau vaccin contre les *papillomavirus humains (VPH)*, efficace à 100% contre le **cancer du col de l'utérus**, de Sanofi Pasteur MSD, -10 juin, le vaccin Zostavax® (Sanofi Pasteur) "pour la prévention du **zona** et de ses complications" [chez les seniors] est autorisé en France. - Le 27 juillet, les premiers résultats des essais cliniques d'un vaccin expérimental contre la **dengue**, le Dengvaxia, élaboré par le laboratoire pharmaceutique français Sanofi Pasteur.
- **2016 :- Le 16 mars**, selon une étude américaine publiée dans le journal *Science Translational Medicine*, le vaccin contre la **dengue**, produit par le laboratoire français Sanofi Pasteur, serait efficace à 100% : il apporterait une protection optimale contre les 4 souches du virus de la dengue transmis par la piqûre du moustique *Aedes aegypti*..
- **-Le 30 novembre 2016**, l'Afrique du Sud lance l'essai clinique d'un vaccin expérimental contre le sida dans une quinzaine de centres dans tout le pays (plus de 5 000 personnes).
- 22 Décembre** rVSV-Zebov « virus de la stomatite vésiculaire recombiné-Ebola virus » l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a présenté, un vaccin efficace contre le virus qui a fait plus de 11 300 morts en Afrique de l'Ouest entre 2013 et 2015

2- Dates d'introduction des différents vaccins au Maroc [13, 14,]

Depuis la première loi insérée dans le Bulletin Officiel du 2 décembre 1918, décrets et circulaires se succèdent pour instituer tour à tour vaccins et campagnes de vaccination.

1929	Introduction du vaccin antivariolique.
1949	Introduction du BCG
1963	Introduction du vaccin anti-diphtérique, anti-tétanique et anti-coquelucheux (DTC).
1964 – 1967	Organisation de campagnes de vaccination contre la poliomyélite
1967	Lancement des premières activités de vaccination de masse et de vaccination au niveau de points fixes.
1980	Evaluation des stratégies vaccinales qui a montré une faible couverture vaccinale
1981	Instauration du Programme Elargi de Vaccination ou PEV qui avait pour objectif de vacciner 80% des enfants.
1986	Evaluation du PEV qui a montré que la couverture vaccinale était inférieure à 50%
1987	Restructuration du PEV en Programme National d'Immunisation (PNI).
1987-1994	Lancement des premières Journées Nationales de Vaccination (JNV) et de la vaccination des femmes en âge de reproduction pour prévenir le tétanos néonatal et maternel. Mise en place des campagnes nationales de vaccination annuelles.
1995-1998	Organisation de mini campagnes de vaccination ciblant les provinces à faible couverture notamment le milieu rural. Mise en place de la stratégie nationale d'éradication de la poliomyélite.
1999	Introduction du vaccin anti-hépatite B.
2003	Introduction du vaccin combiné contre la Rougeole et la Rubéole (RR) et du 1er rappel dTC-VPO à l'âge de 18 mois.
2007	Introduction du vaccin anti-Haemophilus Influenza type b (Hib) sous forme
2008	Organisation de la campagne nationale de vaccination contre la rougeole et la Rubéole. Introduction du deuxième rappel dTC- VPO à l'âge de 5 ans. Le développement des techniques (culture, génie génétique, immunologie...) a très largement contribué à cette extension et a abouti à de nombreux perfectionnements d'une production accrue et diversifiée des vaccins.
2010	Introduction des vaccins contre le Pneumocoque et le Rotavirus.
2012	Introduction du vaccin pentavalent DTC-Hib-HB.
2013	Organisation de la campagne nationale de vaccination contre la rougeole /rubéole.

CHAPITRE 2: GÉNÉRALITÉS

I. VACCINATION, ET IMMUNITÉ VACCINALE

1. DÉFINITIONS :

1.1. LES MÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES :

Il s'agit de médicament consistant en allergène, vaccin, toxine ou sérum. Les vaccins, toxines ou sérums recouvrent les agents utilisés en vue de provoquer une immunité active (BCG, vaccin antipoliomyélitique, vaccin antivariolique), les agents utilisés en vue de diagnostiquer l'état d'immunité (tuberculines, brucelline, toxines utilisées pour les tests de Schick - diphtérie- et de Dick - scarlatine -), les agents utilisés en vue de provoquer une immunité passive (antitoxine diphtérique, antitoxine tétanique, globuline antivariolique). Les produits allergènes sont tout médicament destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant [15].

1.1.1 Le Vaccin :

le Vaccin est une préparation antigénique, fabriquée à partir de bactéries ou de virus complets, de leurs constituants (polysaccharides, protéines) ou de leurs produits (toxines), dont on diminue ou on enlève, par différents procédés, la capacité de produire la maladie tout en conservant celle d'induire une réponse immunitaire protectrice (immunogénicité).[16]

En plus des antigènes, les vaccins contiennent généralement des agents de conservation, de stabilisation ou des antibiotiques afin d'éviter la prolifération bactérienne ou pour stabiliser les antigènes contenus dans le vaccin. Les adjuvants, habituellement un composé d'aluminium, sont utilisés pour renforcer le pouvoir immunisant du vaccin afin d'obtenir une meilleure réponse sérologique et d'assurer une immunité plus durable.[17]

1.1.2. La Vaccination :

La vaccination consiste à introduire, chez un individu, une préparation antigénique dérivée ou proche d'un agent infectieux déterminé, de manière à créer une réponse immunitaire capable de le protéger contre la survenue d'une maladie liée à cet agent infectieux. Cette immunoprophylaxie active spécifique est dans certains cas, très efficace, en procurant un moyen de prévention très utile en santé publique. [13]

II. **LES BASES IMMUNOLOGIQUES :**

L'immunité est la capacité de se protéger contre les agents pathogènes qui causent des infections, cette capacité permet la différenciation entre le «soi» du «non-soi» et assure par la suite l'intégrité de l'organisme. [18]

Le système immunitaire reconnaît **les antigènes** des agents infectieux. Ces molécules antigéniques sont capables de déterminer la réaction immunitaire. Ils sont dits «**immunogènes**» et activent diverses réactions immunitaires dont certaines sont protectrices par leur capacité à neutraliser l'agent infectieux ou son pouvoir pathogène.

Les vaccins miment certaines caractéristiques immunogènes des agents infectieux en induisant les mêmes défenses immunitaires protectrices avant tout contact avec l'agent pathogène. La vaccination exploite la mémoire du système immunitaire et sa réactivité est plus grande lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux d'où la prévention des manifestations pathologiques.

1 .Vaccination et mémoire immunitaire :

Lors d'un premier contact avec un antigène, la réponse primaire immunitaire n'est pas toujours très efficace. Lors d'un second contact avec le même antigène, la réponse devient quasi immédiate ce qui signifie que le premier contact a été mémorisé. Quels sont alors, les supports de cette mémoire immunitaire ?

Tous les lymphocytes B résultant de l'expansion clonale au cours d'une réponse primaire ne se différencient pas en plasmocytes. Un certain nombre d'entre eux devient des cellules à mémoire capables de réagir rapidement lors d'un second contact avec le même antigène. Ces cellules à mémoire sont beaucoup plus nombreuses que les lymphocytes B vierges qui leur ont donné naissance et elles ont une durée de vie très longue. Le même phénomène se produit pour les lymphocytes T4 ayant subi la sélection clonale et probablement aussi pour les lymphocytes T8. [19]

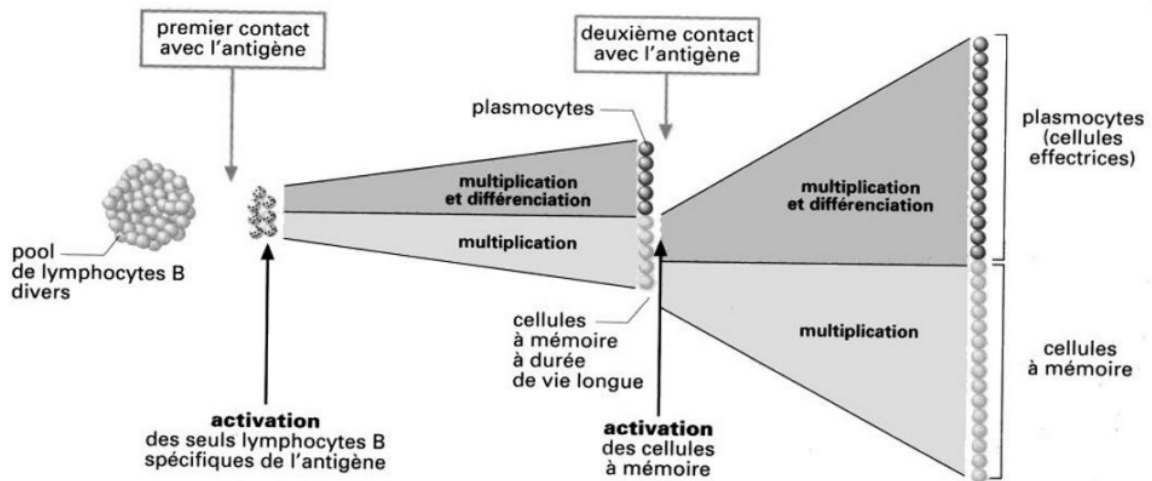


Figure 3 : les étapes de différenciation des lymphocytes B.

2. le mécanisme de la réponse immunitaire :

2.1. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B Comportent des immunoglobulines, ou anticorps, de surface, capables de distinguer les antigènes infectieux. Après internalisation de ces antigènes, les lymphocytes B vont exprimer à leur surface un peptide antigénique associé au CMHII. Les lymphocytes T a CD4+ reconnaissent ces structures antigéniques présentées à la surface des lymphocytes B et favorisent ainsi la sélection clonale et la différenciation de ces lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des anticorps [surtout de type IgM]. Une maturation d'affinité aboutit à la production d'IgG, d'IgA et des cellules B mémoire celles-ci permettront, à l'occasion d'un nouveau contact [vaccinal ou avec l'agent infectieux naturel], une réponse secondaire plus rapide et plus adaptée, sous forme d'IgG ou d'IgA. [20]

La mesure du titre des anticorps est le moyen le plus utilisé en pratique pour évaluer l'immunisation induite par les vaccins.

2.2. Les anticorps

Les anticorps ont la propriété de «reconnaître » les structures antigéniques ou les *épitopes* situés à la surface de l'agent infectieux et de s'y fixer spécifiquement par leur « site anticorps». La neutralisation de l'effet pathogène peut s'effectuer de différentes façons : L'association des anticorps avec les structures de surface de l'agent pathogène ou aux toxines sécrétées par le pathogène, l'inhibition de la fixation et de la pénétration du pathogène dans

les cellules cibles, l'activation du complément pour lyser les bactéries ou la suppliation par les phagocytes ou les lymphocytes afin de les rendre capables de lyser les cellules infectées. [21]

2 .3. La réponse primaire

Il s'agit de la réponse anticorps obtenue lors de la première stimulation par l'antigène. Il s'agit généralement d'une réponse de faible intensité, peu durable [quelques semaines], apparaissant après un délai de 3-7 jours après le contact avec l'antigène, constituée principalement d'IgM. [20]

Cette réponse est caractérisée par trois phases :

a. La phase de latence :

Elle se situe entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps sériques. Cette période varie [entre vingt quatre heures et deux semaines] selon le développement du système immunitaire, la nature et la dose de l'antigène utilisé.

b. La phase de croissance :

Dès la fin de la période de latence le taux des anticorps, s'accroît de façon exponentielle .Il atteint le maximum de façon variable de quatre jours à quatre semaines. En générale, les IgM précèdent les IgG et le taux sériques reste en plateau quelques jours puis décroît rapidement.

c. La phase de décroissance :

Après avoir atteint le maximum, le taux des anticorps décline d'abord rapidement puis lentement. La décroissance dépend de la synthèse, de la dégradation, de la qualité et de la quantité des anticorps produits. Les IgA et les IgM décroissent plus rapidement que les IgG.

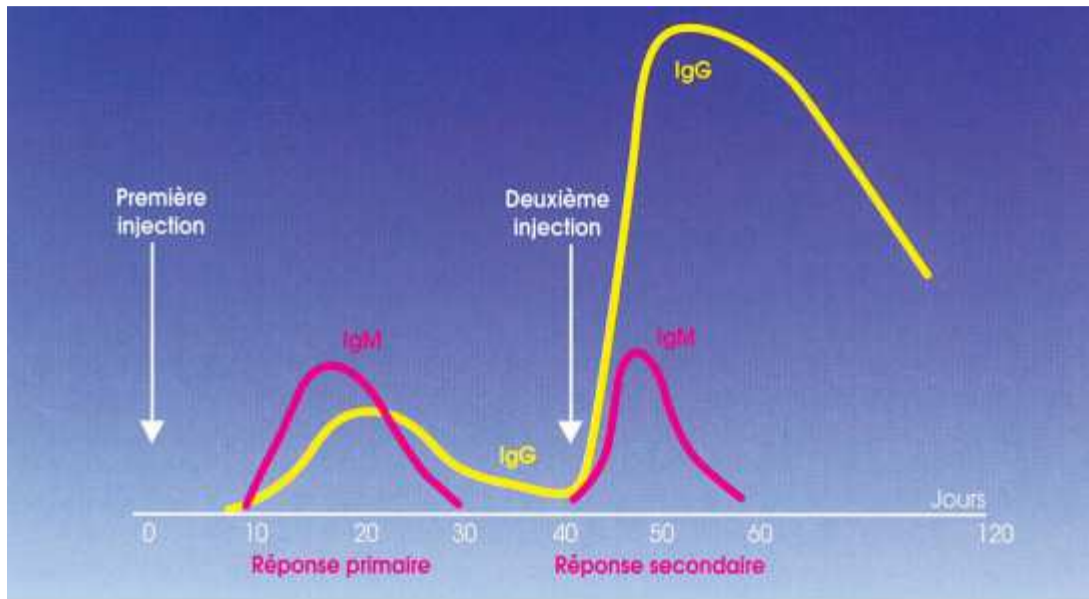


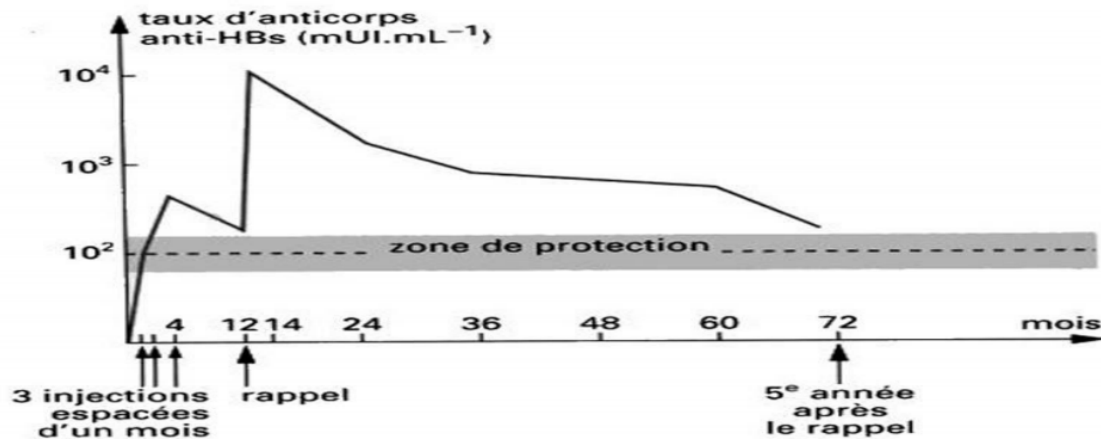
Figure 4 : Réponse humorale à un vaccin inactivé (antigène protéique) [22].

2.4. La réponse anamnétique :

Les cellules B à mémoire sont le support de la réponse anamnétique. Le nombre des cellules B à mémoire est maximal de façon tardive [dix à quinze semaines]. Lors d'un nouveau contact avec l'agent infectieux ou avec ses antigènes, les cellules B et les cellules T à mémoire sont rapidement réactivées.

Ainsi, elles participent à la réactivation de la réponse immunitaire en anticorps d'où un délai de réponse court et un titre sérique atteignant des taux très élevés : ce sont des IgG et des IgA de même spécificité, mais d'affinité d'emblée maximale et à haut pouvoir protecteur.

Figure 5 : l'effet des rappels sur le taux des anticorps.



3. Les réactions cellulaires à la vaccination :

Les cellules présentatrices d'antigènes [CPA appartenant à la lignée des macrophages, cellules dendritiques] s'activent en présence de l'agent pathogène ou du vaccin. Elles captent les bactéries à développement extracellulaire et les dégradent en peptides dans leurs phagolysosomes: certaines vont se lier spécifiquement aux antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité [CMHII]. Les CPA captent également les cellules infectées ou détruites par les virus ou les bactéries à développement intracellulaire dont les peptides constitutifs s'associent aux antigènes de classe I du CMH [CMHI]. [32]

3.1. Les lymphocytes T :

Les lymphocytes T contrôlent les réponses immunitaires. Chaque type de réponse est contrôlé par des lymphocytes différents. Les cellules T assurent trois fonctions principales : une fonction auxiliaire, une fonction suppressive et une fonction cytotoxique.

a. Les lymphocytes T dits auxiliaires :

Stimulent la réponse des autres cellules de l'immunité [ils stimulent la synthèse des anticorps par les cellules B]. Les fonctions auxiliaires sont exercées principalement par une sous-classe de cellules T auxiliaires qui expriment l'antigène de surface CD4.

b. les lymphocytes T cellules suppressives :

Jouent un rôle inhibiteur et contrôlent le niveau et la qualité de la réponse immunitaire.

c. Les lymphocytes T cytotoxiques [23]:

Ont également pour fonction de reconnaître et de détruire les cellules infectées et de stimuler la destruction des pathogènes ingérés par les phagocytes. Les fonctions suppressives et cytotoxiques sont assurées essentiellement par les cellules T exprimant l'antigène de surface CD8

3.2. Les cellules de la mémoire immunitaire T :

Ils interviennent également en favorisant la réaction anticipée et intense [phénomène «allergique » de Koch] observée lors d'une seconde inoculation d'une mycobactérie. Les cellules T CD4 et CD8 à mémoire donnent très rapidement naissance à des taux élevés de nouvelles cellules effectrices auxiliaires ou cytotoxiques. Ainsi, par la vaccination, on cherche à «avertir » l'individu. La protection se fait par une mise en place rapide des moyens spécifiques de défense [anticorps spécifiques, réactions cellulaires adaptées] afin d'anticiper sur le développement de l'infection.

4 .Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale immunitaire

4.1. La présence ou l'absence des anticorps maternels : Les anticorps maternels sont des IgG constitués essentiellement d'anticorps antibactériens, antiviraux qui ont un rôle protecteur majeur au début de la vie. Cette période de la vie où l'enfant est le plus exposé aux stimulations antigéniques. [20] L'âge de la vaccination des nouveau-nés doit tenir compte de la disparition des anticorps maternels induits par les vaccins ROR et le vaccin contre la varicelle. A rapprocher des anticorps maternels, les anticorps du lait et essentiellement du colostrum qui ont été responsables de l'échec de la vaccination poliomyélitique orale. [24].

4 .2. La nature et la dose de l'antigène : La première qualité des vaccins est d'être fortement antigéniques, par ailleurs, la qualité des vaccins varie selon qu'ils soient vivants atténués ou inactivés .Mais elle dépend aussi de la structure antigénique, de la taille, de la configuration ainsi que la composition chimique et l'état physique du vaccin. [24]

4.3. Les adjuvants : Quand l'adjuvant est administré conjointement avec un antigène. Il potentialise et module le système immunitaire, bien que cette substance n'ait pas elle-même et

en soi de vertu antigénique. [20] Les adjuvants agissent au niveau humoral et/ou cellulaire, avec deux modes d'action possibles (selon la molécule utilisée): l'hydroxyde d'aluminium est un des adjuvants les plus utilisés, d'autres ont récemment été introduits ex : MF59, Aso3.

III. CLASSIFICATIONS ET ASSOCIATIONS:

1. Classification des vaccins :

Depuis l'apparition de la vaccination, plusieurs types de vaccins ont vu le jour, il y a des vaccins vivants atténués, vaccins tués, et vaccins sous-unités (ou cellulaires) sont encore les grands types de vaccins qui sont en développement aujourd'hui (cf. tableau). [25, 10]

Tableau n° 1 : Classification des principaux vaccins à usage humain [13]

LES VACCINS			
	Vaccins vivants atténués	Vaccins inactivés	Vaccins sous-unités (acellulaires)
Viraux	<i>Fièvre jaune</i>	<i>Poliomyélite (injectable)</i>	<i>Hépatite B (vaccin recombinant)</i>
	<i>Rougeole</i>	<i>Rage</i>	
	<i>Rubéole</i>	<i>Hépatite A</i>	
	<i>Oreillons</i>	<i>Grippe</i>	
	<i>Poliomyélite (oral)</i>		
	<i>Variole (supprimé)</i>		
	<i>Varicelle</i>		
Bactériens	<i>Tuberculose (BCG)</i>	<i>Choléra</i>	<i>Haemophilus influenzae type b (polysaccharides)</i>
		<i>Coqueluche (« germes entiers »)</i>	
		<i>Typhoïde</i>	<i>Diphtérie (anatoxine)</i>
			<i>Tétanos (anatoxine)</i>
			<i>Pneumocoques (polysaccharides)</i>
			<i>Méningocoques A et C (polysaccharides)</i>
			<i>Typhoïde (antigène Vi)</i>
			<i>Coqueluche (toxine détoxifiée)</i>

1.1. Vaccins vivants atténués :

Ce sont les premiers types de vaccins produits. De nos jours, ils sont utilisés pour prévenir de nombreuses maladies comme la rougeole, les oreillons, la varicelle, la rubéole, la fièvre jaune, la poliomyélite (vaccin oral), la tuberculose ou les gastroentérites à rotavirus. Ils sont constitués de souches de virus ou de bactéries qui ont perdu leur pouvoir pathogène, mais qui restent capables de se développer dans l'organisme. Ils créent une infection inapparente avec apparition d'anticorps neutralisants. [26,27]

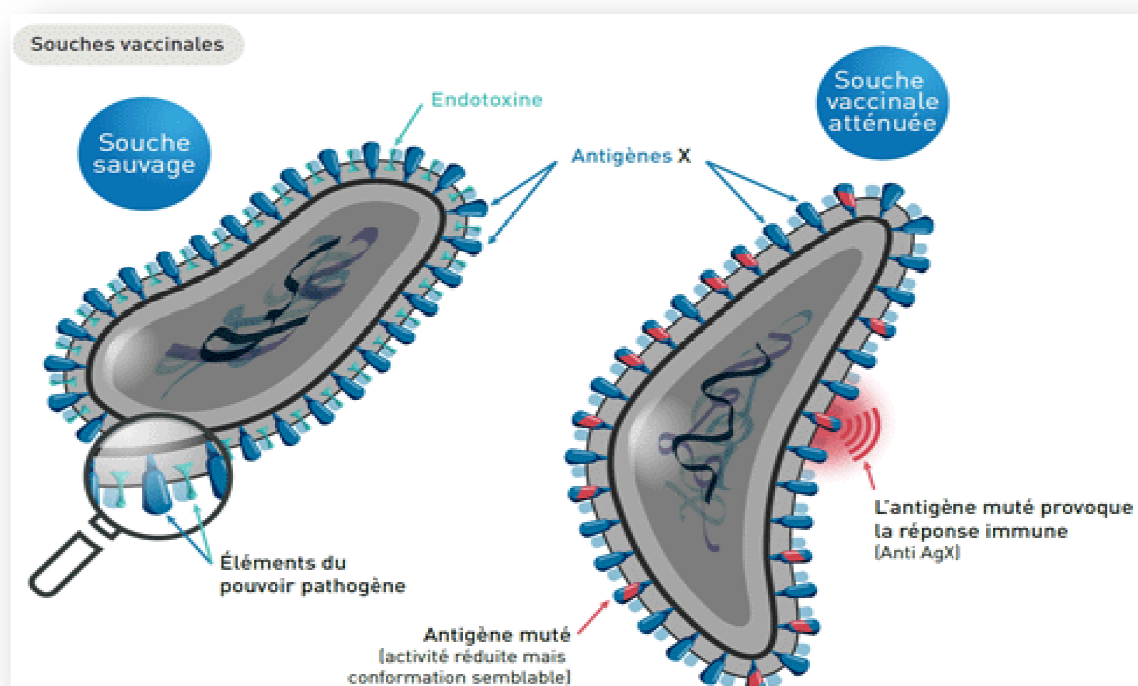


Figure n° 6 : Vaccin vivant atténué génétiquement [4']

L'atténuation du pouvoir pathogène est obtenue par passage du microorganisme sur des cultures cellulaires dans des conditions défavorables [de température, d'espèce cellulaire] ou par voie chimique. Pour la plupart, la mise au point de vaccins antibactériens atténués s'est révélée difficile. [28] Le BCG est le seul vaccin bactérien vivant atténué. Cependant les vaccins atténués ne sont pas dépourvus de risques infectieux (réversion du virus poliomyélitique oral, BCGites), principalement chez les immunodéprimés.

Tableau n°2 : Les avantages et les inconvénients des vaccins vivants atténués [29].

<i>Les avantages des vaccins vivants atténués :</i>	<i>Les inconvénients vaccins vivants atténués :</i>
✓ Protection proche de celle qui succède à une infection naturelle (immunité à la fois humorale, cellulaire et tissulaire). ✓ Rapidement obtenue (moins de 14 jours après vaccination) et prolongée (dose unique souvent suffisante). ✓ Une faible charge en antigène est suffisante par dose. ✓ immunisation sans adjuvants. La voie d'administration suit les mêmes voies que l'infection naturelle. ✓ Les vaccins sont bon marché.	✓ Un vaccin vivant peut muter et retrouve une certaine virulence (mutation réverse). ✓ Ils sont très sensibles à la chaleur. ✓ Les vaccins vivants issus de virus doivent être purs et ne contenir aucun contaminant. [29]

1.2. Les vaccins inactivés : [30, 31, 32]

Bien qu'ils exempts de tout risque infectieux. Plusieurs injections, par voie intramusculaire ou sous-cutanée sont nécessaire pour obtenir une immunisation protectrice et il faut pratiquer des rappels (exemple : vaccin poliomyélitique injectable). Leur pouvoir antigénique est le plus souvent renforcé par des adjuvants. Le principe de préparation des vaccins inactivés est basé sur des procédés d'inactivation chimiques ou physiques (formol, phénol, bêta-propiolactone, chaleur « U.V. ») avec purification, pour éliminer les protéines étrangères contaminants (absorption, chromatographie, ultracentrifugation).

Tableau n°3: les avantages et les inconvénients des vaccins inactivé.

<i>Les avantages des vaccins inactivés :</i>	<i>Les inconvénients des vaccins inactivés sont :</i>
✓ Il n'a pas de possibilité de mutation ou de réversion susceptible d'entraîner une virulence. ✓ L'utilisation possible chez les immunodéprimés. ✓ Les sous-unités immunogènes permettent d'induire une stimulation immunitaire plus ciblée et une meilleure tolérance. ✓ Le choix plus facile des souches vaccinales. ✓ L'association vaccinale théoriquement plus facile : la plupart des vaccins peuvent être associés entre eux sous forme combinée (même seringue, PENTACOQ), ou avec des virus vivants sous forme simultanée (vaccins administrés en même temps mais avec deux sites d'injections différents). ✓ 95 à 100% des sujets vaccinés développent une immunité protectrice dès la fin de la primo-vaccination, mais des rappels sont nécessaires.	✓ Immunogénicité souvent moindre et de plus courte durée car seule l'immunité humorale est induite nécessitant une primo-vaccination comportant plusieurs doses puis des rappels réguliers. ✓ Les injections doivent être répétées. ✓ Ils sont coûteux. ✓ Des effets indésirables peuvent être observés, le plus souvent liés à l'adjuvant et aux traces de contaminants présents dans le vaccin (nodules, abcès). ✓ Parmi ces types de vaccins, seul le vaccin contre la coqueluche à germes entiers peut être associé, exceptionnellement, à des réactions générales de type neurologiques.

1.3. Les vaccins sous-unités (acellulaires) :

C'est un vaccin, composé de protéines bactériennes purifiées. Il est toujours associé aux vaccins tétanique, diphtérique et poliomyélitique, et se retrouve dans diverses présentations comportant également le vaccin contre les infections invasives à *Hémophiles influenza B* et contre l'hépatite B. [6'].

Les recherches actuelles privilégient la mise au point de vaccins « moléculaires » comprenant des antigènes purifiés ou produits par génie génétique. Ils permettent d'éviter d'éventuelles réponses secondaires liées à d'autres composants de l'agent infectieux.

1.4. Les vaccins produits du génie génétique :

Ces deux dernières décennies ont vu l'apparition de nouveaux vaccins ; la nouveauté vient soit du procédé de fabrication (passage de vaccin classique à vaccin de biotechnologie).

Le principe des techniques de génie génétique c'est produire des antigènes vaccinant. On utilise des agents infectieux, non pathogènes, que l'on transforme en « usine » à production de vaccin (ex : des levures, des cellules animales, bactérie *E. coli*). Les gènes codant pour une molécule vaccinant sont insérés dans le génome de ces agents qui vont produire alors cette molécule. Il restera à l'extraire et la purifier. On parle ici d'antigène recombinant. [33, 10,]

Par exemple :

Vaccins contre l'hépatite B :

Les seuls vaccins utilisés contre l'hépatite B aujourd'hui sont obtenus par recombinaison génétique [34, 35,36] :

- ❖ **Genevac B® (Sanofi Pasteur MSD) :** Il est constitué d'une suspension inactivée et purifiée de l'AgHBs contenant les protéines S et pré-s, du virus de l'hépatite B recombinant produit sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).
- ❖ **Engerix B® (Glaxo Smith Kline)** Il contient l'AgHBs purifié produit sur levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*). Il en existe deux présentations : adulte, enfant et nourrisson.
- ❖ **HBVaxPro®** Il contient l'AgHBs purifié obtenu par la technique dite de l'ADN recombinant sur une souche de levure *Saccharomyces cerevisiae* (souche 2150-2)
- ❖ **Le vaccin Twinrix®** est un vaccin combiné adsorbé contre l'hépatite A et l'hépatite B, il existe en deux présentations : adulte et enfant. Le vaccin **Infanrix Hexa®**, poudre pour suspension injectable, est un vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, de l'hépatite B recombinant (adsorbé), poliomyélitique inactivé, et de l'*Haemophilus influenzae* type b conjugué. Ce vaccin est indiqué pour la primo-vaccination

Vaccination contre le *Human papillomavirus*(HPV) :

Les vaccins prophylactiques contre HPV disponibles reposent sur l'immunogénicité de la protéine L1 (qui s'auto-assemble sous forme de pseudo particules virales) [37, 38,39]

- ❖ Le vaccin Cervarix® bivalent est efficace contre les génotypes 16 et 18 du virus et le vaccin.(pour les personnes non affecté par virus)
- ❖ Gardasil® (SanofiPasteur–MSD) qui lui est tétravalent, protège contre les génotypes 16, 18, 6 et 11. (pour les personnes non affecté par virus)

La vaccination contre le HPV est réservée aux jeunes filles en France alors qu'aux États-Unis, le CDC [Center disease control and prevention] a étendu Celle-ci aux jeunes garçons ; car une augmentation croissante du cancer de l'oropharynx lié à HPV et du cancer de l'anus commence à être observée.

Rappelons que les vaccins prophylactiques reposent sur l'induction d'anticorps. Néanmoins, ces vaccins efficaces sur les lésions dysplasiques n'ont pas démontré leur efficacité chez des patients atteints de cancers infiltrant HPV+ [37]

Vaccins contre la fièvre typhoïde

Vaccins contre les infections à rotavirus(RV)

Vaccins antigrippes

1.5. Vaccins à ADN

Le principe repose sur l'introduire directement par injection intramusculaire ou intradermique le gène codant pour l'antigène vaccinal cloné dans un plasmide d'ADN bactérien.

Les avantages de l'utilisation de l'ADN se résument dans la possibilité de construire des vaccins à vecteurs multiples comprenant différents gènes qui codent pour plusieurs antigènes pouvant ainsi élargir la valence vaccinale. [40] Plus précisément, l'antigène produit à partir du vaccin à ADN est exprimé dans des cellules trans-fectées et sera donc directement présenté par les molécules du CMH de classe I. Les vaccins à ADN apparaissent donc comme une stratégie

sûre et simple pour induire des réponses immunitaires complètes [humorales et cellulaires] et font de cette approche une alternative de choix pour l'utilisation des vaccins vivants, répondant notamment aux problèmes de réversion de la virulence des souches vaccinales

atténuées et des protéines recombinantes connues par des faibles réponses cellulaires. [41]

1.6. Pseudo-particules virales ou « VLP » Les VLP « virus-like particle » sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, capables de s'assembler en une structure particulaire reproduisant fidèlement la structure des particules virales. L'assemblage particulaire de ces immunogènes et l'absence de génome viral font d'eux des candidats vaccins de choix en raison de leur forte immunogénicité et de leur haut niveau de sécurité. À ce jour, des vaccins de type VLP sont déjà commercialisés pour les infections à hépatite B et à papillomavirus humains [HPV] responsables du cancer du col de l'utérus. [40]

2. Vaccins en cours d'étude :

2.1 Les vaccins anti-idiotypes :

Les vaccins anti-idiotypiques comprennent des anticorps qui ont des régions immunogènes tridimensionnelles, appelées idiotopes, qui consistent en des séquences protéiques qui se lient aux récepteurs cellulaires. Les idiotopes sont agrégés en idiotypes spécifiques de leur antigène cible. Le Principe repose sur la formation de trois types d'anticorps :

- anti-xénotypiques spécifiques de l'espèce ;
- anti-xénotypiques spécifiques de la classe d'anticorps ;
- anti-idiotypiques spécifiques du site anticorps

Un exemple d'anticorps anti-idiotype est le **Racotumomab** : (Nom commercial Vaxira) est un vaccin thérapeutique contre le cancer pour le traitement des tumeurs solides qui est actuellement en cours de développement clinique par Recombio [42, 43,44]

Depuis la découverte des antigènes associés aux tumeurs (TAA), les chercheurs ont essayé de développer des thérapies anticancéreuses fondées sur l'immunité. Grâce à leur spécificité, les anticorps monoclonaux (mAbs) offrent l'avantage majeur d'induire moins d'effets secondaires que ceux provoqués par des traitements classiques non spécifiques (par exemple, chimiothérapie, radiothérapie). L'immunothérapie passive au moyen d'anticorps monoclonaux ou de cytokines s'est révélée efficace en oncologie et a validé l'utilisation d'agents immunitaires dans le cadre d'options de traitement anti-cancer. L'étape suivante consistait à essayer d'induire une protection immunitaire active visant à stimuler la défense immunitaire de l'hôte contre les TAA. Des vaccins contre le cancer sont ainsi développés pour induire

spécifiquement une protection immunitaire active ciblant uniquement les cellules tumorales tout en préservant les tissus normaux à partir d'une toxicité non spécifique. Mais, comme la plupart des TAA sont des antigènes auto, une tolérance immunitaire contre eux existe, ce qui représente une barrière contre une vaccination efficace contre ces onco-protéines. Une approche prometteuse pour rompre cette tolérance immunitaire consiste en l'utilisation d'anticorps anti-idiotypiques (anti-Id), appelés Ab2, comme substituts antigéniques. Cette stratégie de vaccination permet également une immunisation contre des antigènes non protéiques (tels que des glucides). [45]

2.2. Stratégie combinée : les plasmovirus

Les plasmovirus sont des vaccins ADN capables de former in vivo des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux [27]. Ce type de vaccin réunit les avantages des vaccins ADN et VLP et permet une production simple, rapide, peu onéreuse et à grande échelle des vecteurs ADN plasmidiques tout en garantissant une forte immunogénicité des antigènes exprimés, véhiculés à la surface des VLP produites in situ par les cellules transfectées. Ce type de vaccin est très utilisé dans les recherches du moment.

2.3. Ciblage des antigènes :

Les cellules dendritiques jouent un grand rôle dans l'induction des réponses immunitaires. Pour cela, ils sont impliqués dans les recherches pour développement vaccinal. Ces cellules assurent la capture et la présentation des antigènes qui sont des étapes décisives pour l'immunogénicité du vaccin. Il existe de nos jours de nombreuses stratégies cherchant à délivrer spécifiquement les antigènes vers les cellules dendritiques. Le processus consiste à coupler les antigènes soit, à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface des cellules dendritiques ou à des toxines bactériennes qui sont capables de se fixer sur des molécules de surface des cellules dendritiques. Plus récemment, il a également été proposé de cibler spécifiquement les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) à l'aide de vecteurs viraux recombinants (lentivirus) pseudo-typés avec une enveloppe mutée, rendue spécifique des cellules dendritiques [27]. De manière globale ces stratégies favorisent la présentation antigénique par les CPA et l'induction des réponses cellulaires. Ces stratégies trouvent leur application en vaccination anti-infectieuse (VIH, malaria) ou anti-tumorale et sont actuellement testées en clinique humaine.

2.4. Les vaccins muqueux et les vaccins cellulaires T :

*** Les vaccins muqueux :**

La vaccination par voie muqueuse vise à induire une réponse immunitaire locale. Elle est essentiellement une immunité de type anticorps. Les champs d'application de ce type de vaccination concernent les allergies, les maladies virales, bactériennes, parasitaires et même les maladies auto-immunes.

*** Les vaccins cellulaires T :**

Les vaccins inducteurs de l'immunité cellulaire T, la plupart des vaccins traditionnels induisent une immunité de type humoral. Or, la protection contre certaines maladies infectieuses se fait surtout grâce à une réponse immunitaire cellulaire de type T. Elle est primordiale dans la défense contre les virus (VIH), les bactéries (lèpre, tuberculose) et les parasites intracellulaires (paludisme, leishmaniose). L'idée est donc de fabriquer des vaccins activateurs de l'immunité cellulaire T. [46, 10]

2.5. Les vaccins à base de plantes :

Une possibilité nouvelle et intéressante c'est la production d'antigènes de vaccins dans des plantes génétiquement modifiées qui peuvent ensuite être extrait et purifié par des procédés classiques. De tels vaccins pourraient soit être consommés ou appliqués à la surface des muqueuses, les vaccins dérivés de plantes présentent plusieurs avantages. Ils peuvent être produits à moindre coût dans des quantités très élevées, les plantes porteuses telles que les pommes de terre et le maïs sont facilement acceptés par les patients et les antigènes dérivés d'entre eux sont stables et peuvent être stockés pendant de longues périodes de temps

Malgré des dangers pour les productions et les approvisionnements alimentaires, le maïs est la plante préférée pour la production de vaccins parce que la protéine transgénique peut être concentrée dans les graines. [47]

L'équipe du docteur Ronald Levy de l'Université de Stanford aux Etats Unis a testé le vaccin à base de plantes sur 16 patients atteints d'un lymphome. C'est un cancer du système lymphatique, les lymphocytes se multiplient anarchiquement, qui touche chaque année 11 000 français.

Résultat : aucun effet indésirable n'a été souligné et 70% des patients ont développé une réaction immunitaire. "L'idée est de mobiliser le système immunitaire pour lutter contre le

cancer", précise le docteur Ronald Levy, se déclarant optimiste sur l'obtention de résultats positifs lors des prochains essais cliniques [48]

2.6. Les vaccins en « sucre vitreux » :

c'est en appliquant les propriétés conservatrices de tréhalose (un sucre disaccharidique) aux vaccins, qu'on peut avoir différentes formes galéniques pour les vaccins sans subir des pertes décelables d'activité après des expositions prolongées à la chaleur.[55]

2.7. Les vaccins transdermiques :

C'est une vaccination transcutanée. Pour certains chercheurs, la peau semble être une porte d'accès privilégiée du système immunitaire. En effet, l'épiderme contient une forte quantité de cellules immunitaires qui sont les cellules dendritiques. Elles couvrent 25 % de la surface totale de la peau. Lorsqu'elles sont activées en présence d'un antigène, elle le transporte jusqu'aux ganglions lymphatiques les plus proches, déclenchant une réponse immunitaire.

3-Association des vaccins :

Il est particulièrement intéressant d'associer les vaccins, c'est-à-dire de vacciner en une seule fois le maximum de sujets contre le maximum de maladies, pour améliorer l'acceptabilité, alléger les calendriers et permettre l'augmentation de la couverture vaccinale.

On distingue deux grands types d'associations vaccinales :

- ✱ Les vaccinations simultanées : les vaccins sont inoculés en un seul point de l'organisme.
 - ✱ Les vaccinations combinées : les vaccins sont mélangés d'avance (ex : réhydratation du lyophilisat du vaccin triple Rougeole-Oreillons-Rubéole par le vaccin quadruple) et sont inoculés en un seul point de l'organisme. Un nouveau type de vaccination est actuellement en cours d'étude mais n'est pas encore au point. Il s'agit d'utiliser des « systèmes de libération retardée ». Ces systèmes permettraient de réaliser en une seule injection l'équivalent d'une primo vaccination et de 2 rappels. Le problème encore rencontré est l'instabilité des vaccins encapsulés dans des microsphères biodégradables.
- [10]

1. Les différents types d'associations vaccinales :

1.1 Principales associations (ou combinaisons) vaccinales disponible :



Tableau n°4 : Principales associations (ou combinaisons) vaccinales disponibles [49, 50]:

Les valences	Composition	Voie d'administration	Spécialité en Maroc
Bivalente	Diphtérie-Tétanos Tétanos-Poliomyélite HépatiteA-HépatiteB Méningocoque A et C	IM/SC SC/IM IM SC/IM	DT, dT T-Polio - Vaccin Méningococcique A+C
Trivalente	Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite Diphtérie-Tétanos-Coqueluche cellulaire Rougeole-Oreillons-Rubéole	SC/IM SC/IM SC/IM SC/IM	DTPPolio® Dultavax® TETRAXIM® Priorix® ROR®
Tétravalente	Diphtérie-Tétanos- PoliomyéliteCoqueluche Cellulaire Diphtériei-Tétanos- PoliomyéliteCoqueluche acellulaire	SC/IM SC/IM IM	DTCP vaccin TETRAXIM® TERTACOQ® INFANRIX-IPV
Pentavalente	Diphtérie-Tétanos- PoliomyéliteCoqueluche cellulaire- H. influenzae b Diphtérie-Tétanos- PoliomyéliteCoqueluche acellualire-H. influenzae b	SC/IM IM	PENTACOQ INFANRIX Polio-Hib
Hexavalente	Diphtérie-Tétanos Coqueluche acellualire-Poliomyélite-Hib- Hépatite B	IM	INFANRIX-Hexa

VI. LA VACCINATION AU MAROC SECTEUR PUBLIC ET PRIVE :

Au Maroc les activités de vaccination existent depuis longtemps, mais elles ont subies de profonds changements, en passant par deux étapes importantes.

La première étape était basée essentiellement sur des campagnes de masse et la seconde sur un programme national intégré au système de santé. Cette étape se subdivise elle-même en deux phases :

1- Le Programme Elargi de Vaccination (PEV) :

En 1980, une évaluation des stratégies vaccinales du pays a été réalisée. Elle a souligné la faible efficacité de la stratégie des campagnes et des quelques points fixes. C'est ainsi que le PEV a été adopté en 1981 dans le cadre du nouveau plan quinquennal de développement 1981 – 1985 réalisé par une équipe nationale en collaboration avec l'OMS et l'UNICEF. Les résultats obtenus étaient assez encourageants sur le plan de la couverture vaccinale réalisée et sur l'incidence des maladies cibles (poliomyélite, diphtérie, coqueluche, rougeole, hépatite B tuberculose et tétanos). Cependant, la vitesse d'évolution restait en dessous des objectifs escomptés par le programme. [13]

2-Programme nationale d'immunisation au Maroc :

Depuis plus de trois décennies, le Ministère de la Santé a beaucoup investi en matière de renforcement du Programme National d'Immunisation, lequel incarne l'un des programmes les mieux réussis non pas uniquement au niveau national mais aussi à l'échelle régionale.

2.1. Objectifs du PNI :

OBJECTIF GENERAL

Contribuer à la réduction de la mortalité et de la morbidité néonatales et infanto juvéniles.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

- ✱ Atteindre et maintenir une couverture vaccinale supérieure ou égale à 95 % par milieu (urbain et rural) et par niveau (national, régional, délégation, circonscription sanitaire et secteur).
- ✱ Obtenir, avec les autres pays de la Région EMRO de l'OMS, la certification de l'éradication de la poliomyélite vers 2015.
- ✱ Maintenir l'élimination du tétanos néonatal.
- ✱ Eliminer la rougeole, la rubéole et le Syndrome de Rubéole Congénitale (SRC) vers 2015.

- * Introduire d'autres vaccins dans le calendrier national de vaccination,
- * Introduire les autres rappels (dT ou dTP avec composante coqueluche acellulaire) dans le calendrier national de vaccination.
- * Contribuer à l'amélioration de la sécurité des injections.
- * Contribuer au renforcement de la surveillance épidémiologique des maladies cibles.
- * Contribuer à l'implication du secteur privé dans les activités de vaccination, de surveillance épidémiologique y compris la déclaration des événements indésirables post vaccinaux.

Principaux acquis du PNI :

- ✓ Zéro cas de poliomyélite depuis 1987, et Zéro cas de diphtérie depuis 1991.
- ✓ Validation de l'élimination du tétanos néonatal en 2002.
- ✓ Réduction des cas de méningites dues à Haemophilus influenza type b à plus de 85% (MS- CDC d'Atlanta & OMS /EMRO- 2010)

2.1.1 Les stratégies vaccinales :

Les stratégies adoptées par le Programme National d'Immunisation ont pour objectif d'atteindre une couverture vaccinale satisfaisante et uniforme à tous les niveaux. L'application de la stratégie vaccinale s'appuie sur les structures de base de la couverture sanitaire. [13]

2.1.1.1 La stratégie fixe :

Elle s'adresse à une population ayant des facilités d'accès aux formations sanitaires. Des séances de vaccination sont programmées et réalisées régulièrement au niveau de toutes les formations sanitaires du Réseau de Soins de Santé de Base, la fréquence de ces séances est fonction de l'objectif arrêté mensuellement pour chaque structure. [13]

2.1.1.2 La stratégie mobile :

Cette stratégie inclut deux modes de couvertures : la vaccination par itinérance et la vaccination par équipe mobile avec à sa tête un médecin du programme national d'immunisation, permettant un suivi continu et régulier des activités de vaccination afin de reconnaître à temps les insuffisances et repérer les régions, les provinces ou circonstances où les performances ne sont pas satisfaisantes et leur apporter l'aide nécessaire. [66]

La vaccination par mini-campagne : [13]

Cette activité est limitée dans le temps et l'espace et concerne les localités ou un ensemble de localités ayant une couverture vaccinale basse.

la vaccination par campagne de vaccination :

Cette activité est limitée dans le temps et concerne tout le Royaume elle a comme perspective l'élimination de certains maladies exemple : la campagne d'élimination rougeole-rubéole

Figure n ° 7 : Programme National d'Immunisation Mission, Vision, Objectifs



3-Le calendrier vaccinal au Maroc [49, 13,51]:

Le Maroc, fait partie des pays pionniers qui se sont engagés pour assurer à l'enfant son droit à la vaccination, et ce conformément à l'article 24 de la Convention des Droits de l'Enfant.

Le calendrier vaccinal fixe les vaccinations applicables aux enfants résidant au Maroc en fonction de leur âge. C'est la pièce maîtresse de la politique de vaccination élaborée et mise en œuvre par le ministère de la santé, cependant il existe une nette disproportion entre l'abondance des vaccins dans les premières années de la vie et l'apparente pauvreté du calendrier pour l'adulte. L'évolution de l'épidémiologie post-vaccinale incite cependant à mieux surveiller la protection chez l'adulte, qui est plus difficile à atteindre de façon large et systématique.

Le calendrier vaccinal fait donc l'objet de révisions régulières pour introduire les nouveaux vaccins mais également pour le modifier et l'adapter compte tenu des changements de stratégie. Le Comité national technique de vaccination propose au Ministère de la Santé toute modification du calendrier vaccinal et les nouvelles vaccinations. Auparavant, une étude technique de chaque proposition est réalisée par le Comité. Les indications de chaque vaccin sont également en harmonie avec les autorisations de mise sur le marché. Une fois ces recommandations officiellement adoptées, elles figurent dans le calendrier vaccinal marocain. Le calendrier vaccinal comprend, à côté du traditionnel tableau chronologique des âges et des vaccins, plusieurs paragraphes de recommandations concernant des risques particuliers liés à la profession ou à des situations médicales spécifiques.

En 2015 la nouveauté concerné l'introduction du vaccin combiné contre la Rougeole et la Rubéole(RR) dans le Calendrier National de Vaccination et le remplacement du vaccin Rotarix (vaccin contre le Rotavirus) par le Rotateq.

Le Ministère de la Santé assure gratuitement la disponibilité de ces vaccins (11 antigènes) pour la protection de la santé de l'enfant de moins de 5 ans qui sont:

La Tuberculose ; La Poliomyélite ; La Coqueluche ; Le Tétanos ; La Diphtérie ; L'Hépatite virale type B.	L'Haemophilus Influenza type B. La rougeole ; La Rubéole. Les infections à pneumocoque ; Les diarrhées à Rotavirus.
---	---

Tableau n° 5 : Calendrier Marocain de Vaccination.[52]

Programme National d'Immunisation
Nouveau Calendrier de vaccination
Vaccinations recommandées chez les enfants de moins de 5 ans

Antigènes \ Age	Naissance	Durant le premier mois	2 Mois	3 Mois	4 Mois	9 Mois	12 Mois	18 Mois	5 ans
Vaccin contre l'hépatite B (HB)	HB1n (24h) administrée à la maison d'accouchement ou maternité hospitalière ou clinique privée.								
	Dose non administrée durant les 24 heures	Dose 1							
Vaccin anti BCG (tuberculose)		Dose 1							
Vaccin anti Polio Oral		Dose 0	Dose 1	Dose 2	Dose 3			Dose 4	Dose 5
Vaccin anti Pneumococcique			Dose 1		Dose 2		Dose 3		
Vaccin anti Rotavirus (Série de 3 doses)			Dose 1	Dose 2	Dose 3				
Vaccin anti DTC-Hib-HB (Vaccin Pentavalent)			Dose 1	Dose 2	Dose 3				
VPI*					Dose 1				
Vaccin combiné RR						Dose 1		Dose 2	
Vaccin anti DTC								Rappel 1	Rappel 2

*VPI: Vaccin Anti poliomyélique Inactive, sera utilisée à partir de la deuxième moitié de 2015.

Age des personnes jamais vaccinées	Personnes concernées	Nombre de doses	Schémas de vaccination et délais minimum entre les doses	Rappel suivant
1-5 ans				
Diphtérie, Tétanos, polio, coqueluche	Tous	4	0,2 mois, 8-12 mois	6-7 ans (ou ≥ 2 ans après le premier rappel)
Haemophilus influenza b	Tous	1		
Hépatite B	Tous	3	0,1 ou 2 mois, 6 mois	
Pneumocoque (vaccin conjugué)	Enfant âgés de 12 à 23 mois	2	0,2 mois (intervalle d'au moins 2 mois entre les doses)	
Rougeole, Rubéole, oreillons	Tous	2	0,1 mois	
6-10 ans				
D T polio Coqueluche	Tous	4	0,2 mois, 8-12 mois	11-13 ans (ou ≥ 2 ans après le premier rappel)
Hépatite B	Tous	3	0,1 ou 2 mois, 6 mois	
Rougeole, rubéole, oreillons	Tous	2	0,1 mois	
11-15 ans				
D T Polio Coqueluche acellulaire	Tous	3	0,2 mois, 8-12 mois	Tous les 10 ans : dTPolio, 1 dose avec coqueluche acellulaire
Hépatite B	Tous	2	0,6 mois	
papillomavirus ou HPV	Toute jeune fille à partir de 11 ans, à 15 ans selon critères	3	0,1 ou 2 mois, 6 mois	
Rougeole, rubéole, oreillons	Jusqu'à 17 ans d'âge	2	0,1 mois	
≥ 16ans				
d T Polio (d)1 1 ^{re} dose avec coqueluche acellulaire2	Tous	3	0, 2 mois, 8-12 mois	Tous les 10 ans : dTPolio
Papillomavirus ou HPV	Jeunes femmes de 15 à 23 ans selon critères	3	0, 1 ou 2 mois, 6 mois	
Rougeole, rubéole, oreillons	De 18 à 29 ans d'âge	1		
Rougeole, rubéole, oreillons	Femmes de 29 ans à 45 ans	1		

Tableau n°6: Calendrier marocain de rattrapage 2012[49]

Tableau n°7 : Vaccinations recommandées de base et vaccinations complémentaires en médecine libérale Maroc 2012[49]

Vaccinations de base											Vaccinations complémentaires				
Age	BCG	Coqueluche	Diphtérie	Tétanos	Polio	Haemophilus	Hépatite B	Rougeole Oreillons Rubéole	Pneumocoque	Rotavirus	Varicelle	Hépatite A	Grippe	HPV	
Naissance															
2 mois										2 ou 3 doses selon le vaccin utilisé			2 injections en primo-vaccination, par la suite 1 injection chaque année		
3 mois									1 dose en plus si risque						
4 mois															
6 mois															
12 mois											2 ^{ème} dose au moins 1 mois après la 1 ^{ère}	2 doses à 6 mois d'intervalle			
15-18 mois															
5-6 ans															
11-12 ans															3 doses
>65ans															

4. SCHÉMAS DES VACCINATIONS

En fonction des particularités des populations cibles, La conduite vaccinale varie .cependant il existe plusieurs situations particulières qui sont souvent considèrent comme des cas spécifiques lors de la vaccination.

4.1 Vaccination des femmes enceintes [49, 13] :

La réévaluation des risques et bénéfices de la vaccination en cours de grossesse a conduit aux recommandations suivantes :

Les vaccins vivants atténués en général sont contre-indiqués en cours de grossesse (Rubéole, rougeole, oreillons, tuberculose, etc.).

* La vaccination d'une femme enceinte contre la rubéole par mégarde avec les vaccins RR actuellement disponibles, ne justifie pas d'interrompre la grossesse.

* La vaccination des enfants contre la rubéole dont la mère est enceinte et séronégative ne comporte pas de risque pour son fœtus

*La vaccination d'une femme dépistée séronégative vis-à-vis de la rubéole à l'occasion de sa grossesse devrait être faite avant sa sortie de la maternité.

* Eviter la grossesse pendant les 28 jours après la vaccination contre la rubéole.

Les données cliniques concernant la toxicité embryo-fœtale, Pour certains vaccins, comme le vaccin poliomyélitique injectable et l'anatoxine tétanique, sont rassurantes. Le vaccin grippal peut être administré au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse. Cependant, pour les femmes enceintes présentant un risque élevé de complications associées à la grippe, l'administration du vaccin est recommandée, quel que soit le stade de la grossesse.

4.2 Vaccination des personnes allergiques [49, 13] :

La vaccination des personnes allergiques suscite des appréhensions de la part du public et du corps médical. La connaissance de la composition des vaccins permet de lever certaines des appréhensions. Le tableau rappelle les constituants pouvant être responsables d'allergies.

Tableau : Vaccination des personnes allergiques : constituants des vaccins pouvant être responsables d'allergies [30]

Vaccins	Protéines d'œuf	Gélatine	Antibiotiques (traces)
Amaril (fièvre jaune)	Oui	Oui	
Grippe	Oui		Présence
Polio inactivé injectable			Streptomycine
Rage			Néomycine
Rougeole-oreillons-rubéole		Oui	Néomycine, kanamycine
Rubéole			Néomycine, kanamycine
Varicelle		Oui	Néomycine

En pratique, un certain nombre de précautions s'appliquent à la vaccination des allergiques :

- * En cas d'antécédents d'allergie supposée à un vaccin, il convient de faire préciser le type clinique de réaction et de rechercher l'allergène en cause et d'adresser l'enfant chez le pédiatre. Les seules contre-indications sont les réactions anaphylactiques chez la personne à vacciner ;

- * Ne pas vacciner lors d'une poussée évolutive de la maladie ;

- * S'assurer que le vaccin utilisé ne contient pas d'antibiotiques réputés dangereux chez cet allergique (néomycine.etc) ;

- * Prescrire un antihistaminique le matin même de la vaccination et poursuivre le traitement jusqu'à deux jours après celle-ci.

Chez les personnes allergiques à l'œuf, il faut distinguer les vaccins cultivés sur œuf embryonnés de poule (grippe, fièvre jaune, encéphalite à tiques), dont le contenu en protéines de l'œuf est démontré et qui comportent un risque chez l'allergique à l'œuf, des vaccins préparés sur culture de fibroblastes de poulet (rougeole, oreillons, rubéole), dont le contenu en protéines de l'œuf est pratiquement nul et le risque chez l'allergique à l'œuf, limité.

4.3 Vaccination des personnes immunodéprimées [49, 13] :

Les vaccins vivants, viraux ou bactériens sont contre-indiqués chez les personnes immunodéprimées, ou dont le statut immunitaire est douteux ;

- * Les vaccins inactivés sont recommandés chez les immunodéprimés car ils n'augmentent pas le risque d'effets indésirables ;

* Le vaccin grippal inactivé doit être administré chaque année, à partir de l'âge de 6 mois et avant la saison de la grippe ;

* Les vaccinations contre les infections invasives à pneumocoque, à méningocoques et à Hib avant l'âge de 5 ans sont fortement recommandées ;

* La vaccination des enfants avec déficits immunitaires congénitaux reste l'affaire du spécialiste d'immunologie ;

* Les personnes qui reçoivent des corticoïdes systémiques de longues durées ne doivent pas recevoir de vaccins viraux vivants ;

* La vaccination chez les personnes sous chimiothérapie doit être faite dans un délai minimal de trois mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

4.4 Les personnes infectées par le VIH [49, 13, 30] :

Les personnes infectées par le VIH présentent une sensibilité accrue à certaines infections pouvant bénéficier d'une protection vaccinale (pneumocoque, varicelle, grippe notamment). Elles sont également à risque plus élevé d'autres infections et de leurs complications (virus de l'hépatite B et de l'hépatite A, papillomavirus)

La vaccination des adultes infectés par le VIH : les vaccins vivants atténués sont contre indiqués, comme dans toutes les situations de déficit de l'immunité cellulaire.

La vaccination des enfants infectés par le VIH : sont vaccinés selon le calendrier habituel, à l'exception du BCG qui reste contre-indiqué. Les vaccins vivants atténués anti rougeole, et rubéole sont contre-indiqués seulement en cas de déficit immunitaire sévère.

La vaccination des enfants nés de mère infectée : le calendrier vaccinal en vigueur doit être appliqué sans délai, excepté pour le BCG et les vaccins viraux vivants. Le BCG doit être décalé après le diagnostic de non-contamination. L'absence de transmission mère-enfant peut être affirmée après deux examens Polymérase Chain Réaction (PCR) :

* Si l'enfant n'est pas infecté : le BCG peut être normalement appliqué si l'enfant appartient à un groupe à risque.

* Si l'enfant est infecté : le BCG est définitivement contre-indiqué quel que soit l'état de l'enfant, compte tenu du risque potentiel du développement d'une « bécégite » même à distance de la vaccination.

4.5 Vaccination des prématurés [49, 13, 30] :

- * La prématurité se définit par une durée de gestation inférieure à 37 semaines.
- * La vaccination de routine doit être effectuée selon le calendrier du PNI comme pour le nouveau-né à terme en dehors des contres indications.
- * La réponse en anticorps aux vaccins **diphtérique, tétanique, coquelucheux, Hib et pneumocoque conjugué** est un peu plus faible en intensité mais suffisante pour assurer une protection équivalente à celle obtenue chez les nourrissons nés à terme.
- * Les enfants nés de mère porteuse de l'AgHBs doivent impérativement être vaccinés à la naissance, puis à 2 mois, 3 mois et 4 mois (vaccin PENTA)
- * **La vaccination contre les infections à pneumocoque** par le vaccin conjugué 13-valent est indiquée chez le prématuré. Le schéma vaccinal du prématuré comprend une primo vaccination renforcée à trois doses de vaccin Pneumococcique conjugué 13-valent à un mois d'intervalle en commençant à l'âge de 2 mois, suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois.

5.5. Vaccination des professionnels de santé [49]:

La vaccination doit s'intégrer dans une démarche globale de prévention des risques infectieux élaborée par l'employeur en collaboration avec le médecin du travail, le Comité d'hygiène et de sécurité et des conditions de travail et le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin). Elle ne saurait remplacer les mesures de protection collectives et individuelles visant à réduire l'exposition.

En l'absence de primo-vaccination ou de rappel, la vaccination doit être proposée et effectuée avec le consentement éclairé des intéressés. Si un travailleur de la santé refuse de se faire vacciner, il faut prendre, en cas d'exposition, les mesures qui conviennent pour le protéger et empêcher une éventuelle transmission aux patients (traitement post-expositionnel, changement de poste, arrêt momentané du travail, etc.).

- **Hépatite B (3 doses):** tout travailleur de la santé pouvant être en contact avec du sang ou des liquides biologiques contaminés par le sang; vérifier le contrôle sérologique après la troisième dose (anticorps anti-HBs >100 U/L = positif).

- **Rougeole, oreillons et rubéole (2 doses):** tout travailleur de la santé ayant reçu moins de deux doses ou séronégatif. Le contrôle des anticorps n'est pas recommandé pour les personnes ayant été vaccinées deux fois (efficacité élevée de la vaccination mais risque de faux négatifs sérologiques).

-Influenza (vaccination annuelle): tout travailleur de la santé en contact avec les patients. -
Varicelle (2 doses): tout travailleur de la santé sans anamnèse certaine de varicelle et séronégatif; ou ayant reçu moins de deux doses; contrôle sérologique après la seconde dose.
Diphtérie, tétanos: tout travailleur de la santé (vaccination de base + rappels tous les 10 ans).
Poliomyélite: tout travailleur de la santé non vacciné (vaccination de base); personnel de laboratoire travaillant avec des poliovirus (vaccination de base + rappel tous les dix ans). -
Hépatite A (2 doses): activité de laboratoire et contact avec des échantillons de selles; contact

professionnel étroit avec des consommateurs de drogues injectables ou avec des personnes venant de pays à moyenne ou forte endémicité, ainsi que, conformément aux recommandations de la SUVA, activité dans un environnement où la probabilité de transmission féco-orale du virus de l'hépatite A est élevée (service de pédiatrie ou de gastroentérologie).

-Méningocoques (vaccin conjugué contre le groupe C + vaccin polysaccharidique contre A, C,W135 et Y): activité dans un laboratoire de microbiologie et contact avec des échantillons

5.6 Vaccination recommandées en milieu militaire :

*** Vaccinations contre la Diphtérie, le tétanos et la coqueluche**

La triple vaccination DTC n'est indiquée que si le dernier rappel est supérieur ou égal à dix ans. Cependant, si aucun document ne permet de faire la preuve d'une vaccination antérieure correcte, une deuxième injection sera pratiquée à J60 [50].

***Vaccination contre le Méningocoque**

Compte tenu de l'émergence du méningocoque de séro groupe W135 en Afrique et au Moyen-Orient, l'administration du vaccin tétravalent ACYW135 a été décidée en 2003, pour les personnels appelés à servir dans ces régions. Cette vaccination est réalisée, même en dehors d'une période de vaccination anti-méningococcique A + C et se substitue à celle-ci. Elle est pratiquée selon les mêmes modalités que la vaccination antiamarile [50,51].

***Recherche de l'allergie tuberculinique**

Elle est réalisée par voie intradermique à la tuberculine à l'incorporation et doit être considérée comme un moyen de dépistage de la tuberculose.

Les autres vaccinations recommandées en milieu militaires sont la vaccination contre la grippe; la vaccination contre l'hépatite A avec un rappel tous les dix ans, la vaccination contre l'hépatite B lors de l'incorporation avec un schéma J0, J30 et entre 6 et 12 mois ; la vaccination contre la rubéole chez les personnels militaires féminins et la vaccination antiamarile.

5.7 La vaccination du voyageur [49] :

Deux critères interviennent dans l'établissement d'un programme de vaccination destiné à un voyageur.

Le premier de ces critères est l'obligation administrative, qui correspond souvent plus à la protection du pays contre un risque infectieux venant de l'extérieur qu'aux risques réels encourus par le voyageur. Les risques réels encourus par le voyageur constituent quant à eux le second critère et varient en fonction de plusieurs paramètres :

- ♣ la situation sanitaire du pays visité ;
- ♣ les conditions et la durée du séjour ;
- ♣ les caractéristiques propres du voyageur, en particulier l'âge et le statut vaccinal antérieur.
- ♣ Ces éléments permettent d'établir, à partir de la gamme de vaccins disponibles, un programme vaccinal adapté.

Pour le pèlerinage à La Mecque, une vaccination datant de moins de trois ans et de plus de dix jours par le vaccin tétravalent ACYW135 est exigée par les autorités saoudiennes. Ce vaccin est réservé à l'usage hospitalier et aux centres de vaccinations habilités à effectuer la vaccination amarile.

Plan de vaccination et interactions :

Idéalement il faudrait commencer les vaccinations 4 à 6 semaines avant le départ. Cet intervalle laisse suffisamment de temps pour que les effets secondaires éventuels aient disparu au moment du départ. Il est également recommandé de commencer tôt parce que certaines vaccinations nécessitent plusieurs doses et que la protection n'est pas effective immédiatement. Ceci ne signifie pas qu'il ne soit pas possible de vacciner si la personne décide de partir en voyage à la dernière minute. Toutes les vaccinations indiquées peuvent être administrées simultanément si les sites d'injection sont distants d'au moins 2 cm. Pour les

vaccins vivants viraux atténués (fièvre jaune, RRO, varicelle), l'administration doit être soit simultanée, soit respecter un intervalle d'au moins 4 semaines entre les injections. Dans le doute, il est indiqué de prendre contact avec un spécialiste de médecine tropicale et de médecine des voyages ou avec un centre spécialisé dans la médecine des voyages.

Le centre de vaccination de l'Institut Pasteur du Maroc (IPM) est le seul centre de vaccination international au Maroc agréé par l'OMS. Deux vaccins sont utilisés dans le cadre du voyage: vaccin de la fièvre jaune et le vaccin antiméningococcique tétravalent.

Le centre antirabique de l'IPM est considéré comme étant le centre de référence à l'échelle nationale. L'institut Pasteur du Maroc est l'importateur exclusif du traitement antirabique. Il assure sa distribution vers 172 Bureaux Communaux d'hygiène se répartissant sur tout le territoire marocain pour faciliter la prise en charge des citoyens exposés.

Tableau 8: Spécialités, dosages et mode d'administration des vaccins commercialisés pour les voyageurs [49]

Maladie	Vaccin (spécialité)	Doses de vaccin chez les non vaccinés (dosage administration)
Choléra	Uukoral® Personnes de 26 ans Personnes de plus de 6 ans	3 doses p.o 2 doses p.o
Encéphalite à tiques	Personnes de >12 ans Encepu® N Enfants 1-12 ans Enepu® N enfants Adultes>16 ans FSME-Immun® CC Enfants1-16 ans FSME-Immun® 0.25 ml junior	3x0.5 ml i.m 3X0.25 ml i.m 3X0.5 ml i.m 3X0.25ML i.m Rappel tous les 10 ans
Fièvre jaune	Dès 9 mois (dès 6 mois possible) Stamanl ® Pasteu	1X0.5 ml s.c Rappel tous les 10 ans
Méningite à méningocoques ACW135Y	Mencevax® ACWY	1 X 0.5 ml s.c (enfants ≥2ans et adultes) rappel après 3-5 ans
Méningocoques A+C	Vaccin Méningocoques A+C Mérieux	1 X 0.5 ml (dès 2 ans)
Sérogroupe C uniquement	Menjugate® Meningitex® NeisVac-®	2-3 doses (<1 ans) 1 dose (≥ 1 an) 3 X 0.5 ml (2-12 mois) 1 X 0.5 ml (dès 1 an)
Fièvre typhoïde	Personnes dès 5 ans Typhim Vi	3X1 capsule p.o
Rage	Rabipur® PCECV (Purified Chicken Embryo Cell Vaccine) Vaccin antirabique Mérieux® HDCV (Human Diploid Cell Vaccine)	3x1.0 ml .i.m + 4e dose après 1 an 3x1.0ml i.m+ 4e dose après 1an

Tableau 9: chimio prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistances, 2007[49]

Groupe de chimioprophylaxie	Adulte	Femme enceinte	Enfant
Groupe 1	CHLOROQUINE (Nivaquine *) 100 mg Séjour + 1 sem .après		CHLOROQUINE (Nivaquine) 1,5 mg/kg/j Séjour + 1sem après
Groupe 2	CHLOROQUINE + PROGUANL 100mg/j 200mg/j (Nivaquine +paludrine ou savarine) Séjour + 2sem .après		CHOROQUINE +PROGUANL (1,5 mg/kg/j 3 mg/kg/j) (Nivaquine) (Plaudrine) Séjour + 4 sem après
	ATOVAQUONE 250 mg PROGUANL 100 mg (Malarone 1cp/j) Séjour : 1sem après	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANL 100 mg Peut être envisagée si nécessaire	-si <11kg : idem ci-dessus -si>11 kg et <40 kg : ATOVAQUONE 62,5mg + PROGUANIL 25 mg (malarone enfant) 1 cp/10kg /j Séjour : 1sem après
Groupe 3	MEFLOQUINE 250 mg (LARIAM® 1 CP/semaine 30 j avant + séjour + 3 sem. Après		Si >15 kg : MEFLOQUINE (lariam) 5 mg/kg/sem 10 j avant + séjour + 3 sem après
	DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline) 100 mg Séjour – 4 sem .après		Si > 8 ans DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline) 50 mg/j) si<40 kg Séjour + 4 sem.après

CHAPITRE 3: VACCINS « FABRICATION, CONSERVATION ET CONTRÔLE QUALITÉ »

I. -Définitions :

1.1. LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATIONS (BPF):

Les BPF définissent des mesures de qualité pour la production et le contrôle de la qualité et définissent des mesures générales pour s'assurer que les processus nécessaires à la production et aux essais sont clairement définis, validés, examinés et documentés, et que le personnel, les locaux et les matériaux conviennent à la production de produits pharmaceutiques et Biologiques, y compris les vaccins. Les BPF ont également des composantes juridiques, couvrant les responsabilités pour la distribution, la fabrication sous contrat et les tests, et les réponses aux défauts du produit et les plaintes. Les exigences particulières en matière de BPF relatives aux catégories de produits tels que les produits pharmaceutiques stériles ou les médicaments biologiques figurent dans une série d'annexes aux exigences générales en matière de BPF. [6']

Donc en résumer Les bonnes pratiques de fabrication (BPFc ou «bonnes pratiques de fabrication actuelles») représentent l'aspect de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont constamment produits et contrôlés selon les normes de qualité appropriées à leur usage prévu et Spécification du produit.

1.2 LA QUALITE :

Selon l'ISO (International Organisation for Standardisation), le mot «*qualité*» peut être définie comme : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites »

1.3 LE CONTROLE :

D'après la 8ème édition de l'abrégé de pharmacie galénique, « le *contrôle* consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies » [53].

Le contrôle de qualité est donc un outil qui, associé à un référentiel apporte des éléments de vérification de certains critères de la qualité du médicament

2- La qualité des vaccins :

Les vaccins sont pratiquement des médicaments d'origine biologiques qui sont administré majoritairement aux personnes sains dans un but préventive et souvent à des enfants, dès les premiers mois de la vie, d'où la nécessité de la qualité des vaccins comme aspect essentiel de la sécurité, dans tous les étapes de production, du transport et de l'entreposage du vaccin jusqu'à son administration.

De par leur nature, les vaccins ne sont pas stables sur le plan biologique. Ils doivent être produits dans des conditions garantissant que chaque lot présent les caractéristiques nécessaires à l'innocuité et à l'efficacité du produit. [54, 55]

En plus de tests très poussés, la réglementation en matière de vaccins fournis par l'OMS comporte plusieurs autres méthodes destinées à garantir leur qualité et leur innocuité. Il s'agit notamment de la caractérisation des matériels de départ de contrôles chez les fournisseurs, de l'établissement de banques de cellules, de systèmes de lots de semence, de l'application des principes régissant les bonnes pratiques de fabrication, de la mise en circulation indépendante de vaccins lot par lot par des autorités nationales de réglementation pleinement opérationnelles, ainsi que d'une surveillance pré et post commercialisation intensifiée des manifestations indésirables éventuelles pouvant faire suite à l'administration de ces vaccins. Ces méthodes contribuent à garantir la qualité, l'efficacité et l'innocuité des vaccins. L'objectif est de veiller à ce que tous les pays aient accès à des vaccins de qualité fiable et que la qualité se maintienne jusqu'au moment où le vaccin est administré. [9, 56]

3-Les procède de fabrication des vaccins :

Les propriétés de la préparation vaccinale dépendent étroitement du procédé de production mis en œuvre et il est commun d'admettre que « le procédé fait le produit ». L'industrie du vaccin est caractérisée par la longueur des cycles de production. Cependant les vaccins sont dotés d'une grande diversité, dans leurs natures et leurs origines qui rendent leur production complexe, mais bien que le protocole de fabrication variable selon qu'il s'agit d'un vaccin vivant ou inactivé, d'un vaccin bactérien ou viral. Les vaccins suivent tous le même trajet de fabrication, qui se déroule en deux étapes clés :

La première étape étant la fabrication biologique, durant laquelle il y a préparation d'une culture de La souche vaccinale qui est officiellement validée par l'OMS et préparée à partir

du virus ou bactérie. Cette souche vaccinale permet de fournir les lots de semence caractérisés. Tous les lots de semence sont systématiquement contrôlés avant de pouvoir être utilisés pour la production. Les contrôles réalisés garantissent l'identité de la souche et la sécurité microbiologique. Le virus ou la bactérie issus des lots de semence sont inoculés à une culture cellulaire produite dans un fermenteur puis récoltées, ils subissent une purification par la suite et une inactivation ou atténuation de la virulence, A ce stade un ou plusieurs monovalents sont mélangés et dilués par du tampon et de l'eau pour préparation injectable en présence d'adjuvant. On obtient alors le « vaccin vrac ».

La deuxième étape qui représente la fabrication pharmaceutique qui consiste en la répartition aseptique du « vaccin vrac » dans les flacons mono-doses ou multi-doses., qui peuvent être lyophilisé selon la nature du vaccin puis conditionnée secondairement dans les colis finaux. L'image suivante résume l'ensemble de ces étapes :

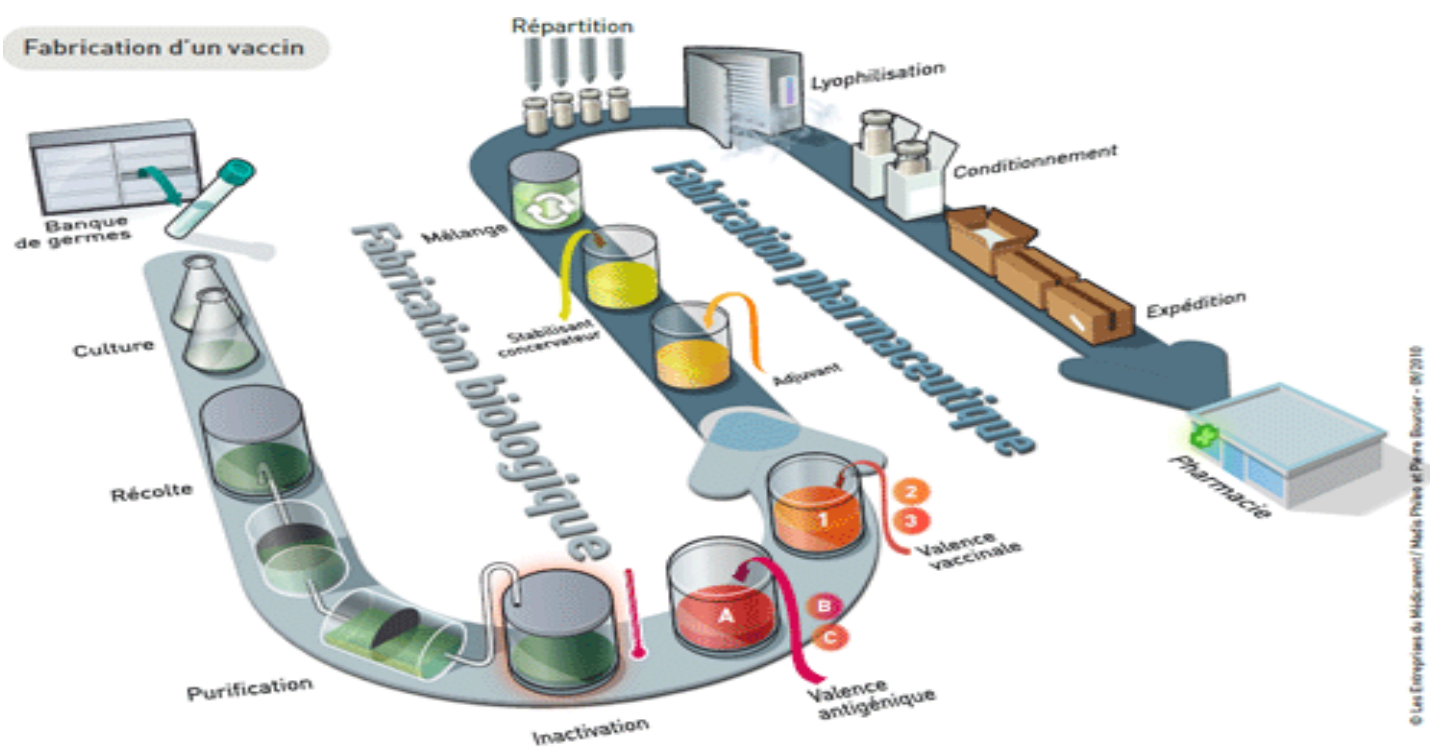


Figure n°8 a : résumé des étapes de fabrications d'un vaccin

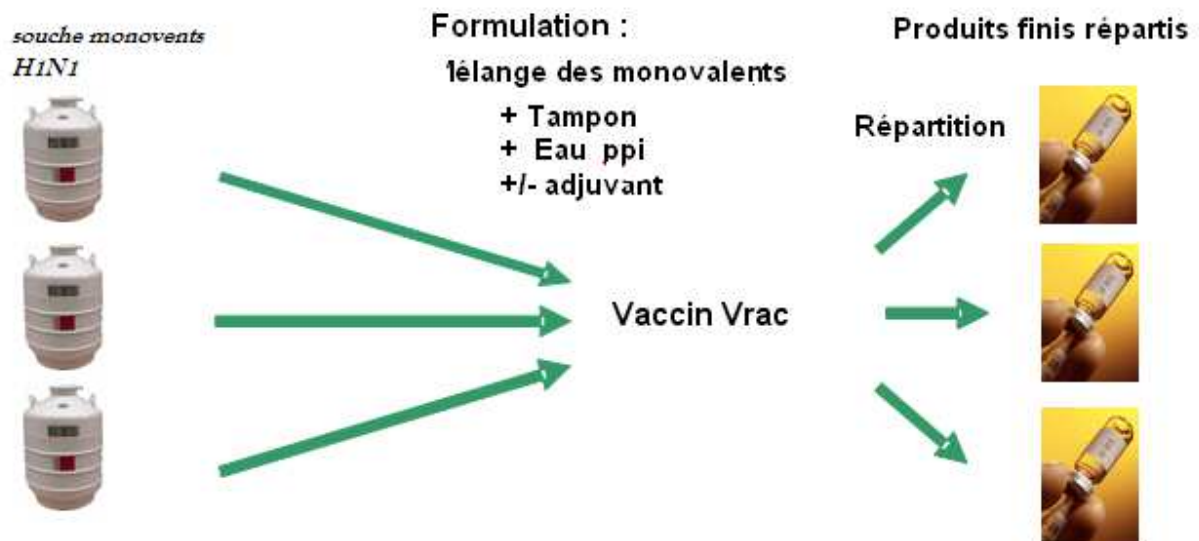


Figure n°8 b: Répartition et mise sous forme pharmaceutique du vaccin contre la grippe

La production des vaccins est contrôlée par les autorités sanitaires, dont les exigences sont basées sur les recommandations de l'OMS, de la pharmacopée et les bonnes pratiques de fabrications. A titre d'exemple la pharmacopée européenne précise : « Les vaccins viraux sont préparés à partir de virus cultivés soit sur animaux ou sur embryons, soit sur cultures de cellules modifiées par génie génétique »

3.1 Principe de la production des différents types de vaccin [57]

3.1.1 Production de vaccins inactivés ou anatoxines :

La préparation de vaccins inactivés ou tués s'obtient par exposition de l'agent pathogène à un traitement physique ou chimique entraînant une perte définitive de la virulence sans dénaturer son pouvoir immunogène. Les conditions de réalisation de l'inactivation chimique ou thermique et les contrôles associés doivent être d'une rigueur absolue pour garantir l'absence de germes vivants. Citons les exemples des vaccins contre la rage, la coqueluche dite cellulaire ou à germe entier, la grippe ou l'hépatite A.

3.1.2 Production des vaccins viraux vivants :

Dans la préparation des vaccins vivants atténués, la réduction du pouvoir pathogène est obtenue par passage du microorganisme sur des cultures cellulaires successives ou par voie chimique.

Ce type de vaccin est très immunogène car le virus, ayant gardé sa capacité à se multiplier in vivo, induit une réponse immunitaire très voisine de celle provoquée par l'infection naturelle, mais il possède l'inconvénient de pouvoir retourner vers une forme sauvage. Actuellement, un grand nombre de vaccins viraux sont fabriqués à partir de formes atténuées : citons les vaccins contre les oreillons, la rougeole, la rubéole, la polio par voie orale et la fièvre jaune.

3.1.3. Production des vaccins recombinants :

Soit des protéines recombinantes obtenues par génie génétique, synthétisées dans une levure ou dans des cellules d'insectes (vaccin hépatite B ou plus récemment vaccin contre infections à papillomavirus). Dans certains cas, l'expression de ces antigènes donne lieu à une forme particulière de vaccins appelée *virus-like particles* (VLP) possédant des propriétés antigéniques très voisines du virus naturel. En comparaison aux germes entiers, ces vaccins apportent une meilleure tolérance grâce à une forme plus purifiée mais du fait de leur niveau de pureté, il nécessite l'emploi d'adjuvants, les plus courants étant représentés par les sels d'alumine.

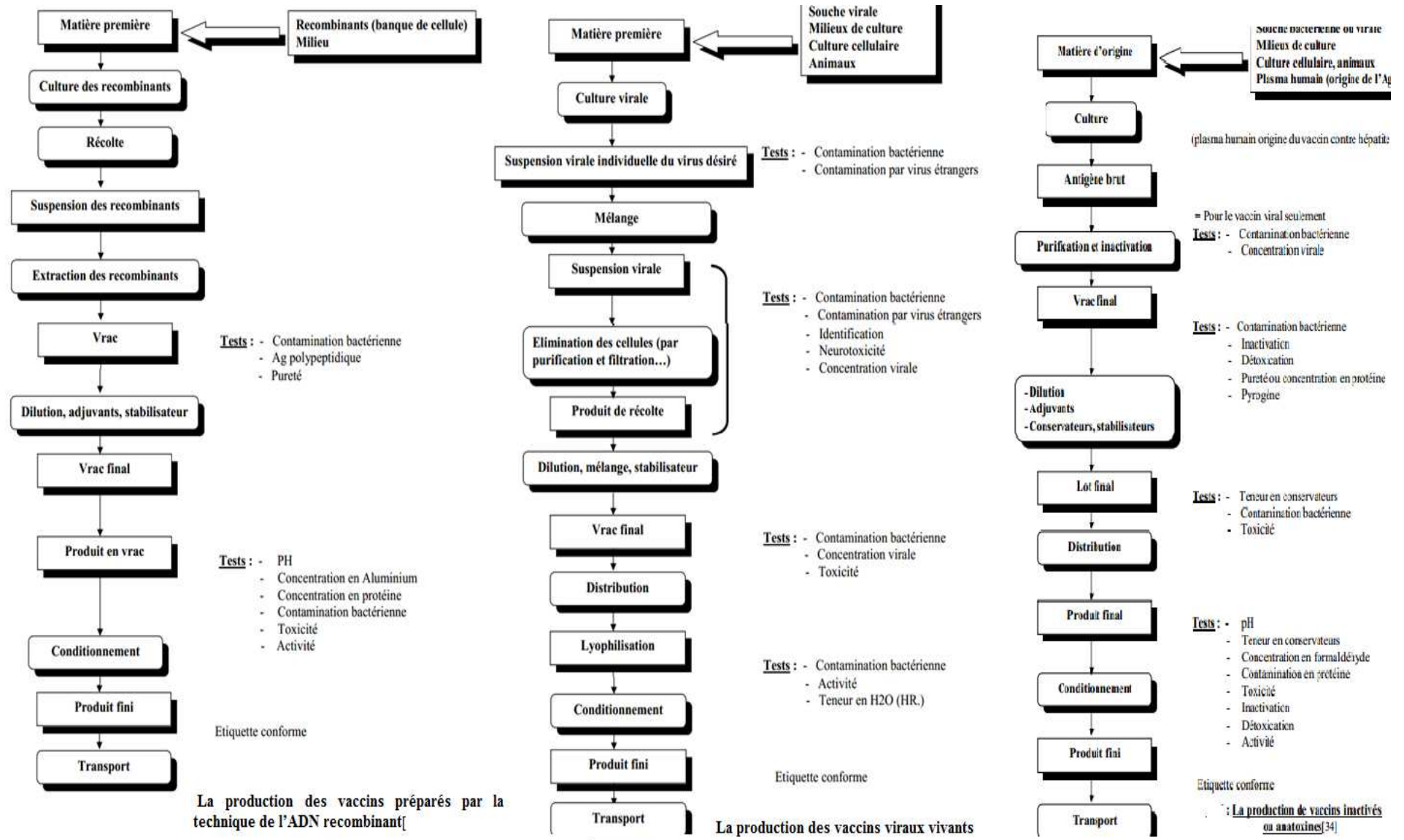


Figure n°9: schéma comparatif entre les étapes de fabrications des vaccins vivants atténués, inactivées et recombinants.

3.2 Adjuvants associés aux vaccins [59]:

Un adjuvant désigne toute substance capable d'augmenter l'intensité de la réponse immune dirigée contre un antigène administré simultanément.

On distingue parmi les adjuvants les agents immunostimulants et les « véhicules ». Les premiers activent directement les cellules de l'immunité en se liant à différents récepteurs. Les seconds contiennent l'antigène et déterminent la façon dont il sera présenté au système immunitaire. Cependant, les véhicules ont souvent eux-mêmes des propriétés immunostimulantes, simplement parce qu'ils constituent des corps étrangers ; ils sont surtout utilisés en tant que constituants de vaccins. La plupart du temps, ils sont indispensables à l'installation d'une réponse immune protectrice

En effet, le pouvoir immunogène d'un vaccin non adjuvanté, surtout s'il est inactivé, est souvent trop faible car la vaccination ne peut imiter parfaitement une infection naturelle. Les vaccins sous-unitaires en cours de développement, qui se réduisent parfois à de simples peptides, sont particulièrement concernés par ce problème. Même s'ils contiennent les épitopes protecteurs adéquats, ils manquent d'un agent capable d'amplifier et d'orienter la réponse immune spécifique sans en être la cible ; c'est à ce titre qu'interviennent les adjuvants. L'adjuvant le plus souvent utilisé est le sel d'aluminium (en général, phosphate ou hydroxyde d'aluminium). Lorsqu'un vaccin en contient, il doit être administré par voie intramusculaire, car son écoulement dans les tissus sous-cutanés peut causer une réaction inflammatoire importante. Il est actuellement enregistré pour la médecine humaine, est utilisé dans de nombreux vaccins vétérinaires.

Des conservateurs (comme le thiomérosol, un sel composé d'éthylmercure et de thiosalicylate) sont utiles pour maintenir la qualité biologique des vaccins et pour les rendre aptes à supporter des variations physiques (Ex : thermiques).

3.3-la maîtrise de la sécurité en production des vaccins

La première démarche avant toute manipulation d'agents pathogènes à l'échelle pilote ou industrielle consiste à documenter leurs conditions de destruction après la phase de culture afin de garantir l'obtention d'un produit final sûr et pour permettre d'enchaîner les étapes suivantes du procédé en toute sécurité vis-à-vis des opérateurs.

Dans le cas de vaccins dits inactivés, les conditions de cette inactivation doivent être parfaitement maîtrisées afin d'assurer la destruction de toute la population infectieuse sans affecter les propriétés immunologiques de l'antigène et sa stabilité. Les deux agents chimiques les plus utilisés sont le formaldéhyde, plutôt utilisé dans les vaccins de type bactérien (cas de la diphtérie et du tétanos) et la bêta propiolactone (BPL) plus spécifique des virus (exemple de la rage). [60]

La qualification des banques cellulaires ou des lots de semences virales/bactériennes, nécessite une recherche exhaustive d'agents étrangers (dénommés agents adventices). Cette contrainte est appelée communément sécurité virale.

3.3.1 Exigence en Niveaux de sécurité dans les laboratoires de contrôle qualité des vaccins :

Du fait des propriétés infectieuses de la plupart des organismes impliqués dans la production, les étapes de culture s'effectuent en zone confinée et en atmosphère contrôlée pour assurer un niveau d'empoussièrement et de bio-contamination minimal. Le but est à la fois de protéger l'environnement et d'assurer la protection des opérateurs ainsi que celle du produit en cours de fabrication. Le confinement primaire est assuré par les bioréacteurs et les postes de sécurités microbiologiques (PSM) pendant les phases dites « ouvertes ». Les bactéries et virus infectieux sont cultivés à grande échelle, ce qui multiplie le risque de dissémination si les règles de confinement ne sont pas respectées. Il existe, au niveau international un classement répertoriant chaque bactérie ou virus infectieux dans un niveau de confinement classé de deux à quatre. La plupart des agents biologiques cultivés ne dépassent pas le niveau de confinement 2 mais ces dernières années ont vu l'émergence de certains virus qui ont nécessité des précautions particulières. L'exemple du développement d'un vaccin contre le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) dû à un coronavirus illustre bien ces propos. Une approche vaccinale a été développée à Marcy l'Étoile dans les années 2003 et a nécessité vis-à-vis des opérateurs et de l'environnement toute une série de mesures de protection individuelles et collectives qui étaient inhabituelles et parfois très contraignantes comme, par exemple, le port obligatoire d'une cagoule ventilée. Un autre exemple c'est celui de l'étude de virus d'Ebola qui a causé la mort de plus de 11 000 personnes, la recherche nécessite un laboratoire de confinement biologique de niveau 4 [60,61]

Tableau n°10 : Classification des micro-organismes infectieux par groupe de risque [62]

Groupe de risque 1	<i>(risque faible ou nul pour les individus ou la collectivité)</i> Micro-organisme qui, selon toute probabilité, ne peut causer de maladie humaine ou animale.
Groupe de risque 2	<i>(risque modéré pour les individus, faible pour la collectivité)</i> Germe pathogène capable de provoquer une maladie humaine ou animale mais qui ne présente vraisemblablement pas un sérieux danger pour le personnel de laboratoire , la collectivité, le bétail ou l'environnement. Une exposition en laboratoire est susceptible d'entraîner une infection grave, mais qui peut être traitée ou prévenue efficacement; par ailleurs le risque de propagation de l'infection est limité.
Groupe de risque 3	<i>(risque important pour les individus, faible pour la collectivité)</i> Germe pathogène qui cause habituellement une grave maladie humaine ou animale, mais qui ne se transmet généralement pas d'un individu à l'autre. Il existe un traitement et des mesures préventives efficaces.
Groupe de risque 4	<i>(risque important pour les individus comme pour la collectivité)</i> Germe pathogène qui cause habituellement une grave maladie humaine ou animale et peut se transmettre facilement d'un individu à l'autre, soit directement, soit indirectement. Il n'existe généralement ni traitement, ni mesures préventives efficaces.

Tableau n°11 : Rapport entre groupe de risque et niveau de sécurité biologique, pratiques et appareillage[62]

Groupe de risque	Niveau de sécurité	Type de laboratoire	Pratique de probation	Appareillage de sécurité
1	De base – niveau de sécurité biologique 1	Enseignement de base	BMT	Aucun paillasse sans protection
2	De base – niveau de sécurité biologique 1	Service de santé primaire, les laboratoires de recherches et d’analyses	BMT et vêtement protecteur avec un logo de sécurité biologique	Paillasse sans protection ESB contre risque aérosols
3	Confinement à niveau de sécurité biologique 3	Diagnostic spécialisé et recherches	Comme niveau 2 , plus vêtement spéciaux, accès réglementé et flux d’air dirigé	ESB ou autre moyens de confinement primaire pour l’ensemble des activités
4	Confinement à haut sécurité niveau de sécurité biologique 3	Manipulation des germes pathogènes dangereux	Comme niveau 3 plus un SAS à aire à l’entrée douche et à la sortie douche et élimination spécifique des déchets	ESB classe III ou combinaisons pressurisés utilise avec ESB classe II, autoclave a deux portes formant SAS mural, air filtrés

BTM, bonnes techniques microbiologiques; ESB, enceinte de sécurité biologique

4 .Conservation des vaccins :

4.1. La chaîne du froid

.Afin de maintenir leur qualité, tous les vaccins doivent être, sans interruption, stockés à une température appropriée depuis le lieu de production jusqu’au moment d’utilisation. De ce fait, il est impératif de respecter les modalités de conservation et de transport des vaccins, en vue de les conserver à une température adéquate (entre +2°C et +8°C) jusqu’à ce qu’ils arrivent à l’utilisateur. Les différents vaccins exigent différentes conditions de stockage, et ce qui est valable pour un vaccin peut être dangereux pour d’autres, ainsi il est essentiel de savoir les conditions de stockage précises pour chaque vaccin. L’équipement recommandé pour le stockage (chambres froides, réfrigérateurs, congélateurs) et le transport (boîtes froides, porte vaccins) doit être conforme à un ensemble de normes recommandées par OMS et UNICEF.

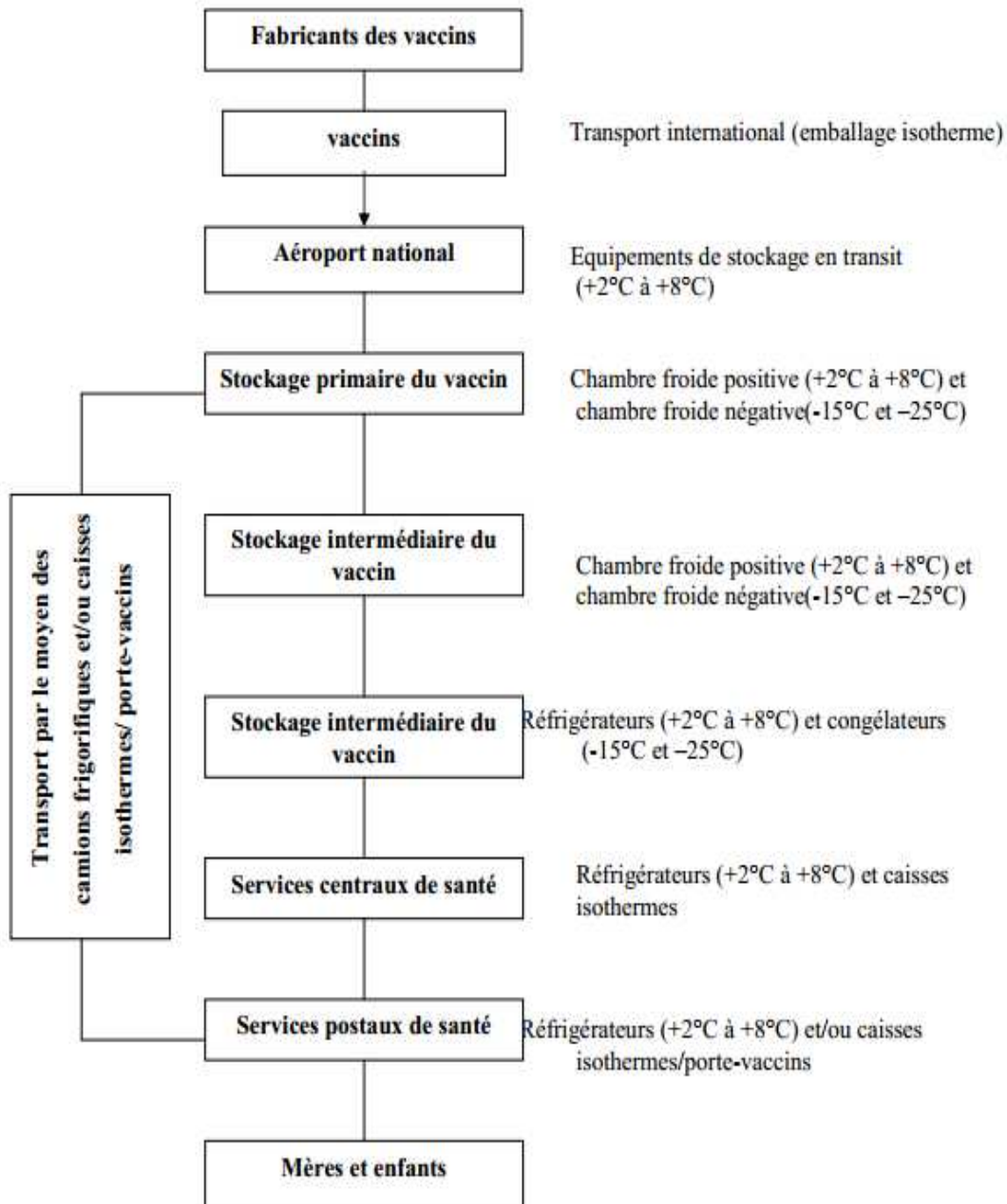


Figure n°10 : Maillons de la chaîne du froid concernant le secteur public [63]

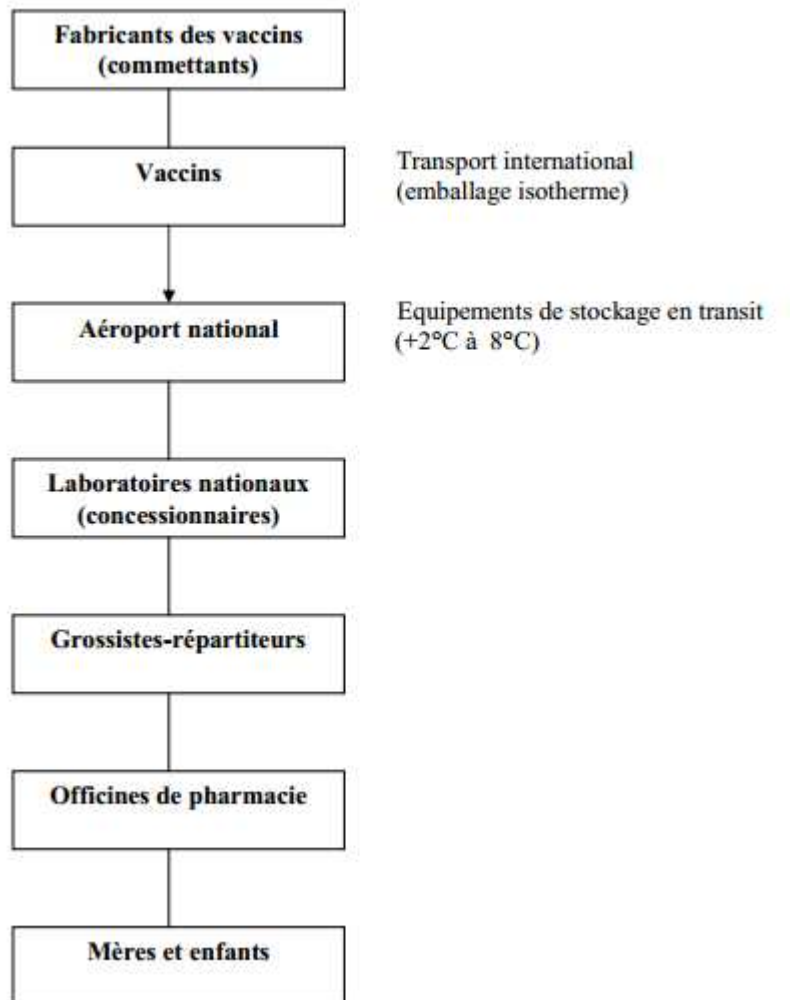


Figure n°11: Maillons de la chaîne du froid concernant le secteur privé. **[63]**

4.1.1 La structure de la chaîne du froid : [13]

La chaîne du froid est composée de moyens de conservation et de moyens de transport.

a. Les moyens de conservation :

- ✓ Les chambres froides ;
- ✓ Les armoires frigorifiques ;
- ✓ Les congélateurs ;
- ✓ Les réfrigérateurs électriques ;
- ✓ Les réfrigérateurs mixtes (électrique et/ou à gaz) ;

- ✓ Les caisses isothermes et porte-vaccins.

b. Les moyens de transport :

- ✓ Les camions frigorifiques ;
- ✓ Les caisses isothermes ;
- ✓ Les porte-vaccins.

4.1.2 Equipements de la chaîne du froid pour différents niveaux : [13]

La chaîne du froid s'applique aussi bien au niveau du stockage des vaccins que durant leur transport. A chacun de ses maillons correspondent des équipements et des normes.

- ✓ Niveau central : chambres froides, armoires frigorifiques, congélateurs, caisses isothermes et parfois véhicules réfrigérés ;
- ✓ Niveau intermédiaire : réfrigérateurs et congélateurs, caisses isothermes, parfois chambres froides ;
- ✓ Province : réfrigérateurs, caisse isotherme, congélateur (fabrication de glace) ;
- ✓ Centre de santé : réfrigérateur, caisse isotherme et porte-vaccin ;
- ✓ Equipe mobile : porte-vaccin.

4.1.3 Le contrôle de la chaîne du froid : [13,64, 65]

La température, à laquelle les vaccins doivent être conservés, doit être contrôlée régulièrement. Les indicateurs ou cartes de contrôle de température qui accompagnent les vaccins depuis le dépôt central jusqu'aux centres périphériques (au moins une carte par lot envoyé aux centres périphériques). Ces indicateurs détectent tout dépassement de la température et sa durée, permettant ainsi aux vaccinateurs de juger de l'état des vaccins.

When a vaccine shipment arrives from the vaccine manufacturer, use the Cold Chain Monitor index reading to complete the Vaccine Arrival Report (VAR).

On the vaccine shipment record:

- fill in the date
- fill in the index (-, A, B, C and/or D)
- enter the name of the receiving store

Then transfer the index information to the Vaccine Arrival Report.

If windows A, B, C & D are all white, use vaccines normally.

If the windows A to C are completely blue, but window D is still white this means that the vaccine has been exposed to a temperature above 10° C but below 34° C during shipment for the following number of days:

	INDEX		
	A	AB	ABC
At a temperature of 12° C	3 days	8 days	14 days
At a temperature of 21° C	2 days	6 days	11 days

If the window D is blue this means that the vaccine has been exposed during shipment to a temperature higher than 34° C for a period of at least two hours.

The instruction on the interpretation «use within three months» is a general guide. The guidance should only be followed if:

- the vaccine expiry date will not be reached during the 3 month period.
- VVMs on the vaccine show that the vaccine is still good.
- use of heat-exposed vaccine is allowed by local cold chain policy.

Assembled & distributed by Berlinger Ganterschwil Switzerland

Vaccine Cold Chain Monitor shipment record

Date in	Index	Location	Date out	Index

INDEX/INDEXE 10°C 34°C

A B C D

	If A all blue	If B all blue	If C all blue	If A & B & C & D all blue
Oral polio vaccine	Use within 3 months	TEST VACCINE BEFORE USE		
Measles, MR, MMR, yellow fever	Use within 3 months			
BCG, Hib freeze dried, meningitis	Use within 3 months			

SUPPLIER

Name: _____

Date of dispatch: _____

Vaccine: _____

Figure n °12: Carte de contrôle de température [64]

Parmi les outils de renseignement sur l'état instantané de la température du vaccin sans prendre en compte son « histoire » il y a :

***Les outils de contrôle instantané :**

En parallèle, des outils permettent de suivre ponctuellement les éléments de la chaîne du froid

- Un indicateur d'alerte de congélation (pour le DTC, DT et antitétanique) ;
- Fiche de contrôle de basse température fixée à chaque accumulateur de froid pour avertir en cas de risque de congélation du vaccin DTC, DT ou antitétanique ;
- Thermomètre à cristaux liquides à placer dans les réfrigérateurs.

Les indicateurs électroniques de transport : enregistrent la température toutes les 10 minutes ou moins pendant des durées allant jusqu'à 20 jours. Ils comportent un écran à affichage numérique et un système d'alarme à seuil de température prééglé correspondant à la

sensibilité du vaccin transporté à la chaleur ou au gel. Certaines marques d'indicateurs sont capables de transmettre les données de température à un ordinateur.



Figure n° 13 : Indicateurs électronique de transport [64]

***Les pastilles de contrôle des vaccins(PCV) [64]**

Les PCV sont des étiquettes apposées sur les flacons de vaccins et fixés au moment de la fabrication qui sont conçus pour réagir en fonction de la courbe de stabilité thermique du vaccin avec une marge de sécurité. Elles répondent soit aux normes de l’OMS concernant la thermo stabilité, soit aux données fournies par le fabricant lorsque celles ci sont plus strictes. 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. La lecture de la PCV est comme suit :

- ✓ UTILISER le vaccin quand le carré intérieur plus clair que l'anneau extérieur. Si la date d'expiration n'est pas dépassée ;
- ✓ UTILISER le vaccin quand le temps passe et que le carré intérieur est toujours plus clair que l'anneau extérieur. Si la date d'expiration n'est pas dépassée ;
- ✓ NE PAS utiliser quand le Point limite : le carré intérieur est de la même couleur que l'anneau extérieur ;
- ✓ NE PAS utiliser le vaccin. Au-delà du point limite : le carré intérieur est plus foncé que l'anneau extérieur.

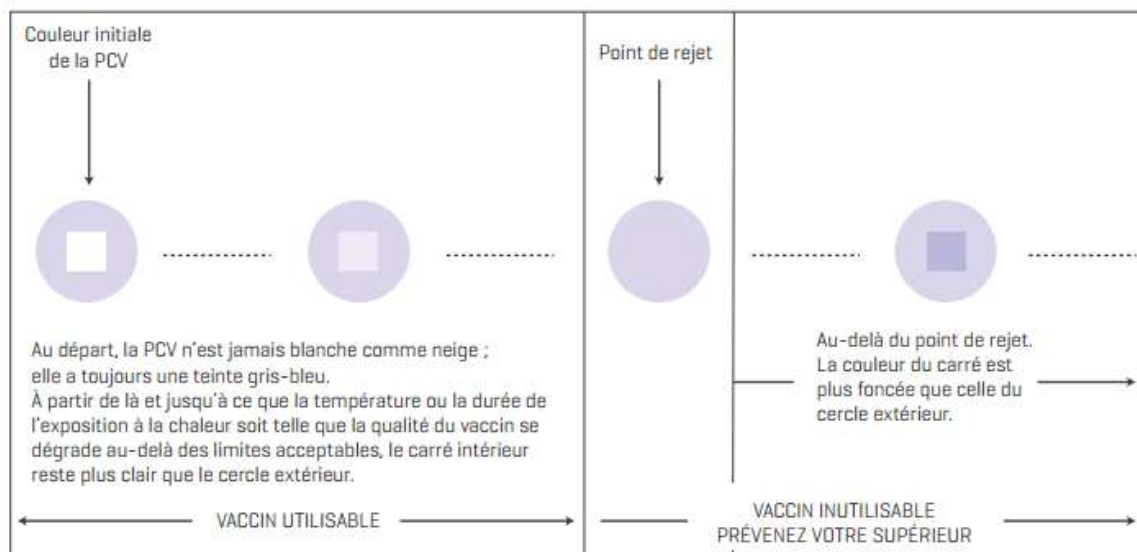


Figure n °14 : Changements successifs subis par une pastille de contrôle du vaccin et leur interprétation [64]

Il existe actuellement quatre types de PCV. En liaison avec l'OMS, les producteurs de vaccins utilisent le type de PCV le mieux adapté au profil de stabilité de leur vaccin. Le tableau suivant indique la vitesse de réaction de chaque type de PCV à trois températures différentes.

Tableau n °12 : Les différents types de pastille de contrôle du vaccin et leur vitesse de réaction

Type de PCV	Note de jours avant le point de rejet à +37°C	Note de jours avant le point de rejet à +25°C	Note de jours avant le point de rejet à +5°C
PCV 30 : grande stabilité	30	139	>4 ans
PCV 14 : stabilité moyenne	14	90	>3 ans
PCV 7 : stabilité modérée	7	45	>2 ans
PCV 2 : stabilité minimale	2	SANS OBJET	225 jours

4.2 Le projet de chaîne à température contrôlée :

La nouvelle approche de gestion des vaccins qui est la chaîne à température contrôlée permettant de conserver ces derniers à des températures autres que la plage habituelle de +2°C à +8°C utilisée dans la chaîne du froid, pendant une période de temps limitée, dans des conditions contrôlées et surveillées, et en fonction de la stabilité de l'antigène. La CTC suppose généralement une seule sortie du vaccin dans des températures ambiantes ne dépassant pas une température maximale précise, pendant un nombre de jours donné, juste avant l'administration.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) exige des critères spécifiques pour l'utilisation du vaccin en CTC et l'étiquetage correspondant, comme :

- Le vaccin doit être utilisé dans une campagne ou dans le cadre d'une stratégie spéciale.

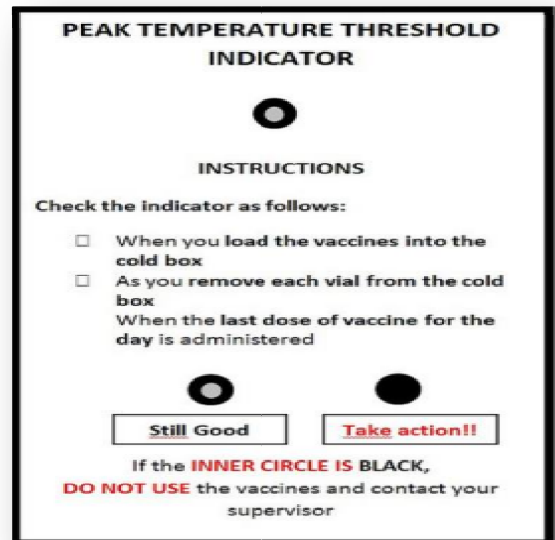
La CTC n'est pas recommandée actuellement pour la vaccination de routine.

- Le vaccin doit pouvoir tolérer des températures ambiantes d'au moins +40°C pendant 3 jours au minimum et être assorti :

a. d'une pastille de contrôle des vaccins sur chaque flacon, et b. d'un indicateur de seuil de température sur chaque porte-vaccins (Cet indicateur est une carte comportant une pastille dont la couleur passe du gris au noir dès que l'exposition thermique dépasse +40°C, l'indicateur ne remplace pas les pastilles de contrôle des vaccins, car ils mesurent l'exposition au seuil maximal tandis que les pastilles mesurent l'exposition thermique cumulative).

Ces dernières ne seront pas suffisantes pour surveiller les expositions brèves à des températures supérieures aux critères acceptés en CTC.

- Les autorités réglementaires compétentes doivent autoriser l'utilisation du vaccin en CTC, assorti d'une étiquette précisant alors les conditions applicables. [66]



4.2.1 Les vaccins déjà été homologuée pour utilisation de CTC :

A ce jour, trois vaccins ont été homologués et étiquetés en vue d'une utilisation en CTC : MenAfriVac® (40°C/ 4 jours), PCV13 (40°C/ 3 jours) et le vaccin contre le VPH Gardasil® (42°C/ 3 jours). Des démarches ont été engagées pour autoriser d'autres vaccins en vue d'un tel usage, y compris les vaccins contre le choléra, l'hépatite B, d'autres vaccins contre le VPH, le rotavirus, et tétanus. [66]

4.2.2 L'usage hors de la chaîne froid :

la CTC est complètement différente d'un usage « hors de la chaîne du froid » car :

- Pour qu'un vaccin soit étiqueté en vue d'un usage CTC, il doit être enregistré par les autorités réglementaires compétentes et pré-qualifié par l'OMS. Cela signifie que le vaccin est sûr et complètement validé pour cette nouvelle forme d'utilisation, les conditions applicables sont donc détaillées dans la notice.
- l'usage hors de la chaîne froid comprend toute pratique impliquant la sortie de la chaîne du froid d'un vaccin, basé sur des indications sur sa thermostabilité, mais sans approbation réglementaire de stockage dans ces conditions par les autorités de réglementation nationales et sans pré-qualification ultérieure par l'OMS. [66]

4.2.3 La CTC est-elle encore à un stade expérimental ?

L'application de l'approche CTC à un vaccin suppose une stratégie pleinement validée impliquant l'utilisation homologuée d'un vaccin qui est approuvé par le fabricant, les autorités réglementaires

concernées et l'équipe de pré-qualification de l'OMS. Un vaccin étiqueté CTC est semblable à tout autre vaccin sur le marché. Il est autorisé pour un usage en CTC sur la base de données scientifiques démontrant qu'il reste aussi sûr et actif en CTC que s'il était conservé entre +2°C et +8°C. La CTC élargit les critères figurant sur l'étiquette, donnant plus de flexibilité pour un usage en conditions extrêmes et facilitant ainsi les programmes de vaccination.

4.2.4 Les avantages et les inconvénients de la CTC [66] :

Avantages

Inconvénient

Réduire les coûts et les contraintes du système

Réduire l'espace de stockage nécessaire, la maintenance et la préparation des paquets de glace, briquettes (ce qui inclut le temps consacré à ces tâches, les fournitures et l'énergie utilisées)

La CTC étant une nouvelle pratique, l'inquiétude d'un risque de confusion parmi les agents de santé a été soulevée, notamment pour les campagnes ultérieures menées avec des vaccins qui ne remplissent pas les conditions requises pour la CTC. Néanmoins, l'expérience a montré que les agents de santé sont capables de distinguer entre les vaccins qui remplissent ou non les conditions CTC.

Il faudra un indicateur de seuil de température par porte-vaccins ou dispositif équivalent. Il s'agit de cartes assorties d'un autocollant thermosensible, d'un coût inférieur à US\$ 1 pièce selon les quantités nécessaires.

Atteindre plus de personnes

Fournir des services à ceux qui habitent des zones difficiles d'accès et aux populations marginalisées.

Les taux de gaspillage des flacons de vaccin fermés risquent d'être plus élevés en CTC car il faut jeter les vaccins quand ils ont été exposés à des températures supérieures à +40°C ou quand la limite de temps (nombre de jours) a été dépassée. Pour éviter le gaspillage, il faut veiller attentivement à ce que les flacons de vaccin en CTC soient utilisés dans les délais.

Vacciner les groupes cibles au bon moment

Administer des vaccins aux populations cibles : comme la dose à la naissance contre l'hépatite B aux nourrissons,

Au départ, du temps et des ressources, supplémentaires pourraient être nécessaires pour familiariser les vaccinateurs et les superviseurs avec cette nouvelle approche.

l'anatoxine tétanique aux femmes et le vaccin contre le papillomavirus humain aux adolescentes.

Réduire et supprimer le risque de congélation

Protéger les vaccins stables à la chaleur contre le risque de congélation.

Promouvoir des chaînes de distribution de plus en plus intégrées

Permettre la distribution intégrée de vaccins et médicaments stables à la chaleur.

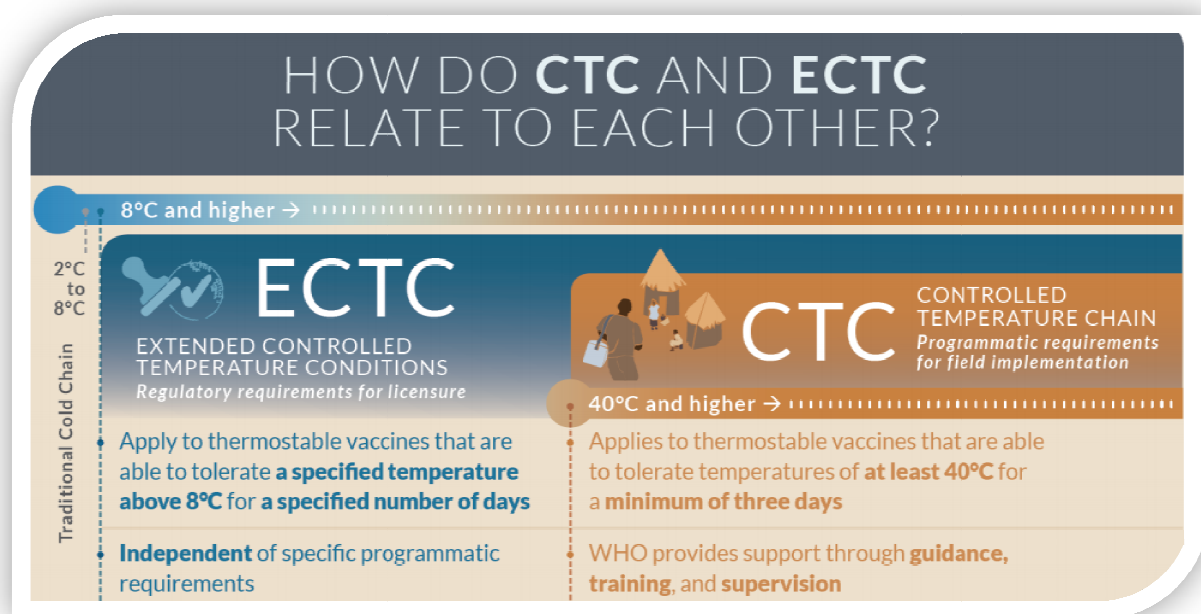
4.2.5 Quelle est la différence entre la CCT et ECTC? [66]

Les conditions de température étendue contrôlée (ECTC) se réfèrent aux exigences réglementaires pour un vaccin à utiliser en dehors de la chaîne du froid traditionnelle. Elles ne reflètent pas les exigences ou les préférences programmatiques et peuvent être appliquées à toute température spécifiée supérieure à 8°C pour un nombre de jours spécifié. La CTC est une approche programmatique spécifique de la gestion des vaccins en prenant les conditions dans la plupart des pays à faible revenu en considération. Du point de vue programmatique, pour les vaccins fournis par l'OMS / UNICEF, les fabricants ont été informés que pour la livraison programmée en vertu de la CTC, une homologation pour la stabilité d'au moins trois jours tolérant au moins 40°C est préférée. L'infographie ci-dessous illustre la façon dont la CTC et ECTC sont liés l'un à l'autre

Figure n °15 : la différence entre ECTC et CTC.

4.3 Sensibilité des vaccins à la chaleur

Au fil du temps tous les vaccins perdent de leur activité, cette perte est accélérée par la chaleur. Les différents types de vaccin ont une sensibilité thermique variable. Pour un même



type de vaccin, cette sensibilité varie également selon les marques des divers fabricants.

Tableau n°13 : Sensibilité des vaccins à la chaleur

Sensibilité à la chaleur **Groupe le plus sensible**



Groupe le moins sensible

Vaccin
Antipoliomyélitique oral
Anti-virus varicello-zonateux
Antigrippal inactivé à virion fragmenté
Antipoliomyélitique inactivé
Anti-encéphalite japonaise (vivant)
Antirougeoleux, antiourlien,
antirubéolique
Anticholérique (inactivé)
DTCa-hépatite B-Hib-antipoliomyélitique
inactivé (hexavalent)
DTCe-hépatite B-Hib (pentavalent)
Anti-Hib (liquide)
Antirougeoleux
Anti-rotavirus (liquide ou lyophilisé)
Antirubéolique
Antiamaril
Bacille Calmette-Guérin
Anti-papillome humain
Anti-encéphalite japonaise (inactivé)
Antitétanique, antidiphtérique, Td
Anti-hépatite A
Anti-hépatite B
Anti-Hib (lyophilisé)
Antiméningococcique A polysidique
conjugué
Antiméningococcique C polysidique
conjugué
Antipneumococcique polysidique
conjugué
Antirabique
Antityphoïdique polysidique

Le tableau 1 donne une vue d'ensemble de la sensibilité thermique de divers vaccins. Les vaccins lyophilisés figurent en caractères **gras**. La colonne de droite indique la sensibilité thermique relative de chacun de six groupes de vaccins séparés par des lignes horizontales. Dans chaque groupe, les vaccins sont classés dans l'ordre alphabétique ET NON par degré de

sensibilité à la chaleur. Toutefois, les vaccins de chaque groupe sont plus sensibles à la chaleur que ceux des groupes situés en dessous d'eux.

À noter que les données de stabilité thermique relatives aux vaccins lyophilisés ne valent que pour des flacons non entamés ; la plupart des vaccins lyophilisés perdent rapidement leur activité une fois reconstitués. De plus, les flacons entamés qui ne contiennent pas d'agent conservateur risquent d'être contaminés ; pour réduire ce risque au minimum, les flacons une fois ouverts doivent être conservés au froid, entre + 2°C et + 8°C.[64]

4.4 .Sensibilité des diluants à la chaleur :

Il y a pratiquement deux types de diluants pour les vaccins :

- Les diluants **pharmacologiquement inactifs** sont souvent emballés séparément car ils présentent une meilleure stabilité thermique que les vaccins qu'ils accompagnent ; ils peuvent donc être stockés et transportés à la température ambiante jusqu'aux points de prestations.
- Les diluants **pharmacologiquement actifs** sont généralement sensibles à la chaleur et sont placés dans le même emballage secondaire que les vaccins qu'ils accompagnent ; ils doivent être stockés et transportés ensemble tout au long de la chaîne de froid. S'ils ne sont pas emballés ensemble, il faut se conformer aux instructions données par le fabricant au sujet de leur stockage et de leur transport.

Tous les diluants doivent être maintenus à une température comprise entre +2°C et + 8°C pendant qu'ils sont stockés aux points de prestations ainsi qu'après la reconstitution lors d'une séance de vaccination. Cette règle s'applique aussi lorsque les vaccins et les diluants sont transportés pour des interventions en périphérie.

Un **vaccin reconstitué** doit être maintenu à une température comprise entre +2°C et + 8°C pendant les séances de vaccination. [67]

4.5. Sensibilité des vaccins à la congélation :

De nombreux vaccins peuvent supporter le gel, notamment ceux qui sont lyophilisés (comme les vaccins à composante antirougeoleuse) ou le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO). Cependant, le gel peut détériorer de manière irréversible les vaccins contenant des sels d'aluminium (phosphate ou hydroxyde d'aluminium) comme adjuvants. Lorsqu'un vaccin a été congelé, l'adjuvant forme des agglomérats et ses propriétés immunologiques en souffrent.

L'injection d'un vaccin qui a été congelé auparavant peut ne produire qu'une réponse immunitaire réduite ou donner lieu à des réactions locales plus fréquentes. Les adjuvants à base d'aluminium sont ceux qui sont le plus couramment utilisés dans les vaccins à usage humain et ils figurent dans de nombreux produits, par exemple les vaccins contenant de l'anatoxine diphtérique ou tétanique ou les antigènes du virus de l'hépatite B ou encore le diluant utilisé le vaccin conjugué antiméningococcique A.

Certains vaccins qui ne contiennent pas d'adjuvants à base d'aluminium peuvent aussi souffrir de la congélation, notamment certains vaccins anticholériques oraux ou les vaccins antipoliomyélitiques et antigrippaux inactivés.

Le tableau 2 répertorie les vaccins qui sont détériorés par le gel et ceux qui ne le sont pas. Les vaccins lyophilisés sont notés en caractères **gras**. [64]

Tableau n°14: Sensibilité des vaccins à la congélation :

Tous ces vaccins sont détériorés par le gel	Vaccin DTCa DTCa-hépatite B-Hib-antipoliomyélitique inactivé (hexavalent) DTCe DTCe -hépatite B-Hib (pentavalent) Anti-hépatite A Anti-hépatite B Anti-papillome humain Antiméningococcique C polysidique conjugué Antipneumococcique polysidique conjugué Antitétanique, antidiphtérique, Td Anticholérique (inactivé) Antigrippal inactivé à virion fragmenté Anti-Hib (liquide) Antipoliomyélitique inactivé Antityphoïdique polysidique
Ces vaccins ne sont pas détériorés par le gel	Antiméningococcique A polysidique conjugué* Anti-rotavirus (liquide ou lyophilisé) Antiamaril Bacille Calmette-Guérin Anti-Hib (lyophilisé) Anti-encéphalite japonaise (vivant ou inactivé) Antirougeoleux Antirougeoleux, antiourlien, antirubéolique (ROR) Antipoliomyélitique oral Antirabique Antirubéolique Anti-virus varicello-zonateux

4.6 Sensibilité des diluants à la congélation [64] :

les diluants doivent être protégés contre le gel car ils sont souvent livrés dans des ampoules qui sont fragiles et facilement craqué dans leur état congelable. Mais bien que de nombreux diluants soient constitués d'eau pour préparations injectables ou de simples solutions salines,

	Niveau national [jusqu'à 6 mois]	Niveau intranational [jusqu'à 3 mois]	Niveau districte [jusqu'à 1 mois]	Point de prestations [jusqu'à 1 mois]
+8°C	Liquide Lyophil	Liquide Lyophil	Liquide Lyophil	Liquide Lyophil
+2°C			All OPVs	All OPVs
-15°C	Acceptable Tous les VPO Lyophil	Acceptable Tous les VPO Lyophil		
-25°C				

Lyophil Vaccins lyophilisés

- BCG
- Hib [lyophilisé]
- Encéphalite japonaise [vivant atténué]
- Rougeole
- Rougeole, oreillons, rubéole [ROR]
- Rougeole, rubéole [RR]
- Méningite A

Liquide Vaccins liquides

- Choléra
- DT
- DTC
- DTC, Hépb
- DTC, Hépb, Hib
- Hépa
- Hépb

- Rage [lyophilisé]
- Rotavirus [lyophilisé]
- Varicelle
- Fièvre jaune

- Hib [liquide]
- VPH
- VPI
- Grippe
- Méningite ACYW
- Antipneumo conjugué [VPC]
- Rage [liquide]
- Rotavirus [liquide]
- Anatoxine tétanique
- Td
- Typhoïde [polyosidique]

4.7 Détermination de la thermostabilité [58]:

Comme tout autre médicament biologique les vaccins subissent l'épreuve de dégradation accélérée (EDA) pour estimer la période de validité d'un vaccin.

75

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

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

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

$$\mathbf{Y_t = Y_0 - Bt}$$



CHAPITRE 1: LE RÔLE DE L'AUTORITÉ NATIONALE DE CONTRÔLE DANS LE CONTRÔLE QUALITÉ DES VACCINS :

I. INTRODUCTION

Le Maroc comme la grande majorité des pays en développement ne produisent pas les vaccins qu'ils utilisent dans leurs programmes de vaccination, mais les importent plutôt des pays producteurs. Bien que la responsabilité d'assurer la qualité et la régularité de ces produits incombe aux fabricants et est garantie par les services d'homologation du pays de fabrication, le pays importateur doit quand même s'assurer que l'activité, l'innocuité et l'efficacité des produits en question correspondent aux normes nationales.[7']

L'autorité nationale est chargée donc d'examiner et d'évaluer les informations sur tous les produits vaccinaux devant être utilisés dans le pays avant d'accorder l'autorisation de mise sur le marché. Lors de l'examen des données disponibles concernant l'aspect clinique, l'innocuité, l'activité et l'efficacité, l'autorité nationale devrait en profiter pour obtenir et utiliser des informations fournies par ses homologues dans d'autres pays.

Toutefois, il incombe à l'autorité nationale du pays importateur de vérifier l'adéquation des données relatives à l'innocuité, l'activité et l'efficacité du produit avant de l'homologuer. Des progrès rapides accomplis récemment ont permis d'identifier, pour la mise au point des vaccins, de nouvelles approches qui pourraient en fin de compte s'avérer plus sûres que celles utilisées jusqu'alors. Cette tendance requiert des stratégies d'évaluation et d'homologation des vaccins différentes, et pèse d'avantage sur le système de réglementation. Face à ces progrès technologiques, il est urgent d'identifier des mécanismes appropriés permettant de veiller à la qualité des produits. La constitution de réseaux regroupant les autorités nationales est l'une des approches qui permettraient de faciliter l'assurance de la qualité.

Une fois les produits dans les circuits de distribution, les programmes nationaux de Vaccination devraient mettre en place des mécanismes pour surveiller la chaîne du froid de façon systématique et, en collaboration avec l'autorité nationale, trouver les moyens de remédier aux situations au cours desquelles les produits risqueraient de s'altérer par suite d'une trop longue exposition à des températures extrêmes.[7']

Par le moyen d'un comité de surveillance post-commercialisation, l'autorité nationale devrait établir un réseau par lequel il serait possible de signaler puis d'étudier les

Manifestations post-vaccinales indésirables. Elle devrait également s'assurer qu'il existe une procédure écrite pour rappeler de manière rapide et efficace un lot de vaccins particulier, s'il s'avère qu'il est altéré de quelque manière que ce soit.

Le Tableau indique comment les fonctions essentielles des autorités nationales chargées du contrôle devraient être réparties dans les pays suivant la source de vaccins utilisée par les programmes nationaux de vaccination. Les directives présentes intéressent les pays appartenant à ces deux catégories : ceux qui se procurent des vaccins auprès de sources indépendantes et ceux qui reçoivent des vaccins par l'intermédiaire de l'UNICEF.

Tableau n°15. Fonctions nationales essentielles du contrôle, suivant la source de vaccin [7']

Fonction	Production	Partage de la production	Fournisseur indépendant	Achats par l'intermédiaire de l'UNICEF
Homologation				
Evaluation clinique		accès possible	accès possible	accès possible
Fourniture des lots				
Mise à l'épreuve des lots			accès possible	accès possible
Inspection				
Surveillance post-commercialisation				

Les cases en gris signifient que 'autorité nationale accomplit une fonction essentielle, « accès possible » signifie que cette fonction peut être assurée par une autre entité.

1- Réglementation pharmaceutique au Maroc :

1.1. Autorisation de Mise sur le marché (AMM) :[69]

Celons le décret n° 2-14-841 du 19 chaoual (5août 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain l'accréditation de l' AMM pour les médicaments et les spécialités pharmaceutiques à usage humain s'effectue par une commission nationale d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

Cette commission est consultée par le ministre de la santé sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité des médicaments nouveaux.

Pour obtenir l'autorisation de la mise sur le marché, un dossier est déposé auprès de l'autorité nationale de contrôle, accusé de réception.

Le dossier doit comporter les documents suivants :

- ❖ une demande écrite dûment signée par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel demandeur.
- ❖ Le document technique commun pour l'enregistrement d'un médicament à usage humain.
- ❖ La quittance de paiement de la rémunération du service rendu par l'Autorité nationale chargée du contrôle.
- ❖ Les résultats des essais précliniques et cliniques du médicament objet de la demande.
- ❖ Le certificat de bonnes pratiques de fabrication, lorsqu'il s'agit d'un médicament importé.
- ❖ Le contrat de délégation d'une ou plusieurs opérations de fabrications, de contrôle, de conditionnement, de stockage, de vente ou de distribution à un autre établissement pharmaceutique du médicament concerné ;
- ❖ Lorsqu'il s'agit d'un médicament sous licence :
 - AMM dans le pays d'origine, accompagnée du certificat de produit pharmaceutique ;
 - la décision motivée de refus d'AMM intervenue éventuellement dans un ou plusieurs pays, autres que le pays d'origine.

Après dépôt du dossier et réception d'un avis favorable de la commission, l'étape suivante étant la recherche de l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité du médicament concerné, une fois ces paramètres sont établis, des échantillons du médicament objet de la demande dont la quantité est déterminée en fonction des besoins du contrôle analytique, et l'ensemble des réactifs et moyens nécessaires sont exigés.

Le contrôle analytique des échantillons s'effectue dans un délai maximum de 180 jours.

Lorsque les résultats du contrôle analytique ou de l'évaluation du dossier d'AMM ne sont pas probants, le ministère de la santé notifie à l'établissement pharmaceutique industriel concerné

la décision de refus, et l'invite à procéder à la destruction des lots destinés aux besoins de cette autorisation, conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication.

1.2. Libération du lot de vaccin : [63, 70, 71] :

La libération de lots est une disposition réglementaire qui permet de garantir que tous les lots de vaccins et des sérums ont fait l'objet d'un contrôle de qualité par une autorité nationale.

Le concept de libération lot par lot par une autorité indépendante en parallèle du fabricant, est une garantie supplémentaire de la maîtrise dans le temps de la sécurité et de la qualité pharmaceutique des vaccins.

Les vaccins sont composés de principes actifs d'origine biologique. Certains systèmes de production font intervenir des organismes vivants (culture sur œufs, sur cellules). Les procédés de fabrication sont souvent longs et complexes. Les faibles dosages en principe actif ou la faible fréquence d'utilisation renforcent également l'intérêt d'un suivi lot par lot sous la responsabilité d'une autorité indépendante du fabricant pour en garantir la qualité et maintenir une bonne régularité de production au cours du temps.

Les vaccins ayant déjà une AMM sont libérés lot par lot par l'autorité nationale de contrôle. Elle doit déclarer la conformité du lot avec les spécifications approuvées dans le dossier d'AMM et figurant dans les référentielles qualités correspondant à la spécialité (monographie de la pharmacopée européenne, les BPF et/ou rapport technique de l'OMS).

Pour cela, l'autorité nationale de contrôle doit s'acquitter des tâches ci après :

- Assurer le contrôle technique des échantillons de produit ;
- Examiner attentivement le protocole récapitulatif de production et de contrôle (PC) fourni par le fabricant pour chaque lot .

Le PC est un résumé du dossier de lot. Il décrit l'historique des lots de semences, précise les étapes et les contrôles tout au long de la production et ce jusqu'au produit fini, réparti et conditionné. Il est élaboré selon le modèle donné à l'annexe I ;

- Vérifier que l'étiquetage, l'emballage et la notice sont bien conformes aux conditions prévues dans l'enregistrement ;
- Etre en possession du certificat de libération établi par l'Autorité Nationale, de Réglementation (ANR) du pays producteur et l'examiner. (Voir l'annexe II)

Lorsque les pièces du PC et les résultats du contrôle sont validés, un certificat de libération lot par lot, à l'instar des pays les plus avancés, est délivré, qui permettra la mise sur le marché du lot. En cas de non conformité, le lot ne pourra être commercialisé.

3- Contrôle analytique des vaccins :

3.1. Processus de contrôle :

L'analyse du processus de contrôle des vaccins au niveau de l'autorité nationale de contrôle, a mis en évidence un cheminement logique dont certaines étapes, afin de démontrer que les actions mises en œuvre et les décisions prises sont totalement maîtrisées et qu'elles répondent aux exigences de la qualité. Ces étapes sont schématisées comme suite :

L'opérateur des essais rédige le rapport récapitulatif de la totalité des essais réalisés sur l'échantillon, il y inclut tous les documents permettant d'effectuer la traçabilité de chaque essai (données brutes, formules de calculs, document de travail support écrit des méthodes d'essais employées).
La validation des résultats d'essais consiste à confirmer par examen et apport de preuves tangibles que les résultats obtenus satisfont aux critères de qualité de l'unité et aux référentiels en vigueur. L'opérateur des essais rédige ses conclusions et établit un certificat de libération

du lot. Les résultats non conformes

Préparation des essais :

L'utilisation et le fonctionnement de l'équipement de mesure et d'analyse sont spécifiés dans des procédures et instructions opératoires, ces documents qualité sont rangés dans des classeurs placés à proximité de chaque poste de travail.

Les essais sont réalisés selon les méthodes préconisées et toutes les données brutes qui s'y rapportent aux essais sont conservées au fur et à mesure par l'opérateur, qui les inclura dans son rapport d'analyses final

*4- Rédaction
du rapport
d'analyses et
validation des
résultats
d'essais*

*1-Sélection
des méthodes
d'essais*

*processus de
contrôle*

*3-Préparation
et Réalisation
des essais*

L'unité des vaccins choisit des méthodes préexistantes publiées, et dans la mesure du possible, validées sur le produit fini, à partir des documents suivants :

- Les dossiers d'AMM du vaccin concerné
- La pharmacopée européenne ;
- Les recommandations de l'OMS (les séries de Rapport Techniques de l'OMS (SRT)).

*2- Définition
des moyens
techniques et
humains*

L'unité est constituée d'un personnel d'encadrement composé du responsable du bureau vaccins, qui propose ses conclusions sur les essais réalisés, de responsables d'essais qui pilotent les essais et assurent les décisions à prendre au cours du processus.

Le matériel est dans la mesure du possible, identique à celui spécifié dans la méthode d'essai. Au niveau du matériel déjà disponible à l'unité, le responsable des essais vérifie son bon état de fonctionnement et son aptitude pour l'emploi qui lui est destiné

3.2. La nature des contrôles : identité, activité, sécurité [72] :

Les contrôles pratiqués sont adaptés à la nature du vaccin considéré et sont en fonction des ressources disponibles en matière d'analyses au laboratoire. Les principaux caractères systématiquement vérifiés sont :

Identité :

La matière première de départ du principe actif étant celle d'un système biologique, elle présente une variabilité intrinsèque. L'origine et l'amplitude de cette variabilité doivent être connues et maîtrisées

La caractérisation d'un principe actif biologique diffère de celle des principes actifs issus de la chimie par une plus grande masse moléculaire et une structure globale plus complexe. Il s'agit souvent de mélanges de plusieurs espèces moléculaires pas toujours bien identifiées. La caractérisation de ce principe actif est primordiale.

Activité/stabilité :

Le contrôle d'activité d'un vaccin est la capacité maximale d'un vaccin à produire des effets qui reflètent son pouvoir immunogène.

Des contrôles d'activité biologique sont également mis en œuvre, permettant sur des critères précis de montrer que le produit obtenu est bien celui attendu, non seulement en termes d'activité, mais aussi en termes d'impuretés résiduelles (par exemple contaminants protéiques d'extraction dans le cas des vaccins hépatite B recombinants).

La vérification de l'activité ne pourrait être vérifiée que par une inoculation d'épreuve de l'agent pathogène chez des sujets vaccinés. Les contrôles d'activité peuvent mettre en œuvre des essais in vitro pour les vaccins viraux vivants ou des mesures de charge antigénique pour les vaccins inactivés, mais également des essais in vivo de vérification du pouvoir protecteur ou immunogène sur l'animal pour les vaccins viraux et bactériens .

Sécurité :

pour la plus part des vaccins les paramètres de pureté de stérilité bactérienne et fongique ,d'absence d'endotoxine bactérienne et la pyrogène conditionnent la sécurité des vaccins. Pour les vaccins inactivés, on ne doit déceler aucune particule résiduelle infectieuse ou toxique pour l'homme.

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

I. MATERIELS ET METHODES :

1. TYPE ET OBJECTIF DE L'ETUDE :

C'est une étude prospective analytique, qui a pour objectif de voir les différents contrôles analytiques et essais effectués, et vérifiés sur l'exemple de certains vaccins ayant réussi les tests de contrôle analytique et qui sont conformes aux exigences sollicitées,

2. MODALITES DE RECUEIL DES INFORMATIONS :

- Par les biais des documents de référence de l'autorité nationale de contrôle, nous avons consulté des dossiers d'archivage des différents lots des vaccins, de 1999 au 2015, qui sont jugés conformes par l'autorité de contrôle nationale, puisqu'ils ont réussi les tests de contrôles analytiques,

La complexité des méthodes de productions des vaccins implique celle des contrôles qualité, c'est pourquoi nous avons choisis de voir l'exemple des contrôles effectués sur quatre vaccins qui chapotent les différentes classes des vaccins et dont le processus de productions est différent.

3. EXPLOITATION DES DOSSIERS :

Les informations comprenaient les éléments suivants:

- ❖ La monographie du vaccin
- ❖ Les modalités de conservation
- ❖ Le Nom internationale
- ❖ La composition
- ❖ Les contrôles analytiques

IV. RÉSULTATS :

1. Vaccin contre la grippe [9]:

Objectif	Prévention contre le Virus influenza.
Type et composition	Vaccin Existe sous deux formes : -Vaccin vivant atténué quadrivalent renfermant des antigènes représentant 2 virus de type A et les 2 lignées de virus de type B.(exemple FLUENZ) - Vaccin trivalent grippal inactivé à virion fragmenté (VAXIGRIP)
Présentation Et Mode d'administration	Vaccin antigrippal cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains, se présente soit sous forme de : -Suspension aqueuse, qui peut être lyophilisée, et administrée en intranasale. -Suspension injectable* Intra Musculaire ou Sous Cutanée : Seringue pré remplie de 0,5 ml, avec aiguille attachée, boîte unitaire. Modèle collectivités : Boîte de 10. * Le vaccin, après avoir été agité doucement, est un liquide légèrement blanchâtre et opalescent.
Mode de conservation	Doit être conservé dans un réfrigérateur entre +2° et +8° à l'abri de la lumière. A Ne jamais congeler. Durée de conservation un an (Vaxigrip)
Contre indication	Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients, aux œufs, aux protéines de poulet, à la néomycine, au formaldéhyde et à l'octoxinol 9.
Effets secondaires	Affections du système nerveux: céphalées. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : sueurs. Affections musculo-squelettiques et systémiques : myalgies, arthralgies*. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre, malaise, frissons, fatigue. Réactions locales : rougeur, gonflement, douleur, ecchymose, induration*. * Ces réactions disparaissent généralement après 1 ou 2 jours sans traitement.

En général, les vaccins saisonniers sont trivalents, contenant un mélange de la grippe A et les souches B pensées les plus susceptibles de circuler dans la saison à venir. Cependant, les vaccins monovalents ont été produits contre les souches pandémiques candidat.

Deux types de vaccin contre la grippe sont disponibles, un (tué) préparation inactivé qui est injecté et un vaccin atténué de la grippe normalement livré par voie nasale.

Il existe trois types de vaccins inactivés, les vaccins à virus entier, des vaccins à virus fractionnés et vaccins sous-unitaires

1.1. Nom international :

« Vaccin antigrippal (virion fragmenté, inactivé) » nous allons traiter l'exemple du (VAXIGRIP).

1.2. Composition :

Par dose de 0,5 ml, le vaccin contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des souches suivantes :

- **A/California/7/2009 (H1N1)pdm09** - souche analogue (A/California/7/2009, NYMC X-179A) - responsable de la dernière pandémie de grippe apparue en 2009 ;
- **A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)** - souche analogue (A/New Calédonie/71/2014) - en remplacement de la souche A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) du vaccin saisonnier 2015-2016 ;
- **B/Brisbane/60/2008** - souche analogue (B/Brisbane/60/2008, type sauvage) - cette souche de la lignée Victoria vient en remplacement de la souche B / Phuket / 3073 / 2013 (lignée Yamagata) du vaccin saisonnier

Les excipients :

- Solution tampon (chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, eau ppi).
- VAXIGRIP peut contenir des traces d'œuf, comme l'ovalbumine, des traces de néomycine, de formaldéhyde et d'octoxinol-9, utilisés lors du procédé de fabrication.

Le vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (dans l'hémisphère Nord) et à la décision de l'Union européenne pour la saison 2016/2017

1.3. Les Contrôles :

1.4.1 Test d'apparence :

Le produit est un liquide légèrement blanchâtre, observé par inspection visuelle.

MODE OPÉRATOIRE :

Homogénéiser l'échantillon à tester si son volume est supérieur à 1 ml, diviser l'échantillon en aliquotes de 0,5 ml ou 1 ml dans des tubes à essai d'hémolyse.

LECTURE-CALCUL-RÉSULTATS:

Tout en secouant doucement l'échantillon, examinez son apparence à la lumière du jour. Notez la couleur, la clarté, l'opalescence ou la nébulosité de l'échantillon ainsi que la présence éventuelle de particules.

L'apparence de chaque échantillon examiné doit être conforme aux spécifications requises

1.4.2. Test d'identité: [73]

Les tests d'identités varient selon les méthodes approuvées par l'autorité réglementaire nationale en question, sur au moins un conteneur de chaque lot final. L'identité des hémagglutinines par exemple dans le vaccin doit être déterminée par une technique immunologique, telle que l'immunodiffusion ou l'inhibition de l'hémagglutinine, en utilisant le sérum immun spécifique approprié. Dans certains pays, un test pour identifier les antigènes spécifiques de la neuraminidase est également inclus.

1.4.3. Mesure de pH : [25]

Le principe repose essentiellement sur l'utilisation d'une méthode potentiométrique pour mesurer la force électromotrice qui apparaît entre l'électrode de mesure et l'électrode de référence placée dans la solution d'essai cette force est proportionnelle au pH.

Le résultat de la mesure Ph devrait être conforme aux spécifications requises pour chaque échantillon analysé

1.4.5. Mesure du volume extractible : [25]

En principe on doit effectuer une pesée exacte du contenu de cinq échantillons, si le volume nominal est inférieur à 5 ml, le volume d'un échantillon est égal à son poids divisé par la densité relative du produit.

Si le volume nominal est supérieur ou égal à 5 ml, le volume extractible est déterminé par volumétrie.

LECTURE DES RESULTATS CALCUL:

Si le volume nominal est inférieur à 5 ml, il faut Calculer le volume de chaque échantillon en utilisant la formule suivante:

$$\text{Volume} = \frac{\text{poids}}{\text{densité relative}}$$

Si le volume nominal est supérieur ou égal à 5 ml lire et à droite vers le bas le volume.

La préparation est conforme à l'essai de volume extractible si le volume de chacun des cinq récipients n'est pas inférieur au volume normal

1.4.6. Contenu total de protéine: [73]

PRINCIPE:

L'azote organique est transformé en sulfate d'ammonium au cours d'une minéralisation sulfurique en présence de catalyseur. Après l'alcalinisation par l'hydroxyde de sodium, on

recupère de l'ammoniac distillé, puis on l'analyse directement par une solution titrée d'acide chlorhydrique.

MODE OPÉRATOIRE :

❖ *Précipitation des protéines:*

Introduire dans un tube de centrifugation 5 ou 10 ml (exactement mesurés) de l'échantillon à doser. Effectuer deux tests. Ajouter 2 ml de réactif de précipitation. Laisser reposer pendant 10 minutes, puis centrifuger pendant 10 minutes à 3000 tr / min. Jeter le surnageant et dissoudre le culot de précipitation dans 1 ml d'hydroxyde de sodium IN ou 1 ml d'eau distillée.

❖ *Minéralisation :*

Minéraliser les échantillons: 2 essais par échantillon en présence de 5 ml de H₂SO₄ 36N et de catalyseur de minéralisation. Si nécessaire, minéraliser la norme d'azote.

❖ *Distillation et titrage:*

Distiller et titrer les échantillons après évaporation complète.

LECTURE-CACCLULATION-RÉSULTATS:

1 ml d'HCl (0.01N) correspond à 0,14 mg d'azote.

$$(V - V_0) \times 0,14 \times 1000 \frac{1}{TS} = x \mu g / ml \text{ d'azote protéique}$$

$$x \mu g / ml \text{ d'azote protéique} \times 6,25 = y \mu g / ml \text{ d'azote protéique}$$

$$\frac{(V - V_0) \times 0,14 \times 1000 \times 0,5}{TS} = y \mu g / ml \text{ d'azote protéique}$$

TS = échantillon d'essai (ml)

V = Volume de HCL (0, 01N) utilisé pour les essais

V₀ = Volume de HCL (0,01 N) utilisé pour les contrôles

La valeur de l'étalon d'azote doit être comprise dans les limites préétablies.

La teneur en protéines totales ne doit pas dépasser six fois la teneur totale en hémagglutinine du vaccin, comme déterminé dans le test de teneur en hémagglutinine, mais en tout cas pas plus de 100 µg de souche de protéine par virus par dose humaine et pas plus d'un total De 300 µg de protéines par dose humaine. Dans certains pays, des stabilisants protéiques sont ajoutés au vaccin. La teneur en protéines totales doit refléter ces ajouts. Pour les vaccins sous-unitaires, on peut obtenir une teneur en protéine plus faible, c'est-à-dire pas plus de 40 µg de

protéines par souche virale par dose humaine et pas plus d'un total de 120 µg de protéine par dose humaine.

1.4.7. Teneur en thiomersal [25]:

Le thiomersal est un composé contenant du mercure, utilisé depuis de nombreuses années comme conservateur dans les médicaments en particulier dans les vaccins. Une exposition répétée au mercure, par les aliments ou les médicaments, doit faire l'objet d'une attention particulière en raison de son accumulation potentielle dans différents organes, d'où la nécessité du dosage de ce composé.

PRINCIPE:

Après la minéralisation nitrique chaude, les ions de mercure sont réduits avec du tétrahydroborure de sodium à l'état de mercure métallique qui est volatil à température ambiante, le mercure est transféré, pénétré par un faisceau d'une lampe à vapeur de mercure. L'énergie transmise (densité captive, DO est inversement proportionnelle à la quantité de mercure extraite de l'échantillon analysé. La concentration de thiomersal dans l'échantillon en essai est obtenue en utilisant le calcul suivant:

$$\frac{ax100x1000x2xdil}{1000xTS} = \text{Xmg/ml thiomersal.}$$

a: µg / TS 100: pour 100 ml.

2: (facteur multiplicateur) le thiomersal contient la moitié de son poids en Hg.

Dil: dilution de l'échantillon, le cas échéant.

TS: échantillon d'essai.

La valeur obtenue pour la norme doit être comprise entre 9,5 et 10,5 mg / 100 ml de thiomersal

1.4.8. La Teneur résiduelle en ovalbumine [73,25]:

Le contenu en Ovalbumine est déterminé par la méthode ELIZA (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay) . Le principe repose sur la réaction de l'antigène de référence et des échantillons avec de l'IgG anti-Ovalbumine de chèvre liée aux puits de micro-titrage, suivie de l'addition d'un anticorps Lapin anti-Ovalbumine IgG, par addition d'IgG de chèvre anti-lapin conjuguée à la phosphatase d'alkaline. La solution de chromogène (PNPP) donne une couleur jaune proportionnelle à la quantité d'ovalbumine NaOH 3N arrête la réaction.

MODE OPERATOIRE :

Avec un anticorps de revêtement (100µl / puits) et pendant une nuit à +5 ° C de lavage ajouter 100µl / puits de tampon de blocage, incuber 1 heure à température ambiante.

Deux étapes de dilution des échantillons, du produit de référence et de l'ovalbumine (10 mg / ml, 25 mg / ml), laver et ajouter 100 µl / puits dans chaque dilution (3 puits par dilution) incuber 90 minutes à température ambiante.

Laver et ajouter 100 µl / puits de second anticorps, et incuber 90 minutes à température ambiante.

Laver et ajouter 100 µl / puits d'incubation pendant 90 min à température ambiante.

Laver et ajouter 100 µl / puits de substrat de phosphatase alcaline PNPP (10 mg / ml de diéthanolamine) incuber 25 min à température ambiante, dans l'obscurité.

Arrêter la réaction avec 50 µL / puits de NaOH 3N.

LECTURE-CACCLULATION-RÉSULTATS:

Mesurer les valeurs d'absorbance à 405 et 620 nm. Tracer la même courbe standard avec la moyenne des valeurs d'absorbance en triple de la norme, seule la partie linéaire de la courbe sera utilisée. Calculer la régression logarithmique

$$Y = A + B \log x$$

Utiliser la formule pour calculer la concentration d'ovalbumine dans les échantillons testés et un témoin positif à la maison. Le coefficient de corrélation de la courbe standard ne doit pas être inférieur à 0,98 pour un minimum de 4 points selon les tableaux statiques de la recherche biologique médicale (Fisher et Yates)

Le contrôle positif interne doit être satisfaisant et la teneur en ovalbumine ne doit pas dépasser 5 µg par dose humaine. Des valeurs inférieures à 1 µg d'ovalbumine par dose humaine sont réalisables et des limites inférieures peuvent être fixées.

1.4.9.. Test de stérilité bactérienne et fongique:[73,25,]

PRINCIPE:

Le test de stérilité est réalisé soit par inoculation directe soit par filtration membranaire, dans 2 milieux différents (thioglycolate et digestif de la caséine de soja)

LECTURE DES RESULTATS DE CALCUL:

La lecture est effectuée les jours 3,4 ou 7 et 14. Les résultats sont enregistrés sur la feuille de travail. Le test de stérilité est satisfaisant si aucun micro-organisme n'a poussé à la fin de la période d'incubation.

Si un ou plusieurs flacons ont montré des signes de croissance, une coloration de Gram et un test d'identification sont effectués et le test de stérilité est effectué à nouveau sur le même nombre d'échantillons.

CRITÈRES DE VALIDITE:

Le test passe si aucune croissance ne peut être observée pendant l'essai.

Si une contamination bactérienne ou fongique se produit dans un ou plusieurs flacons sur un des milieux de culture, le test est répété dans les mêmes conditions.

Le test passe si aucune croissance n'apparaît pendant le second test. Si la contamination bactérienne ou fongique s'accumule dans le deuxième essai, le contaminant est isolé.

Identifié et comparé avec les contaminants trouvés dans le premier essai. Si les contaminants sont différents, l'essai peut être répété à nouveau avec deux fois beaucoup de produit comme dans le premier essai. Le test passe si aucune croissance ne se produit pendant le troisième test. Si les contaminants sont similaires, le test échoue

1.4.10. Toxicité anormale [73,25]:

Chaque lot de remplissage doit être soumis à des essais de toxicité inattendue (parfois appelée toxicité anormale) en utilisant un test de sécurité générale (innocuité), le test de toxicité anormal est conçu pour la détection de Co-contaminants étrangers.

MODE OPERATOIRE:

Injecter par voie intra-péritonéale: - 0,5 ml (1 dose) en 5 souris adultes pesant chacune de 17 à 22 g.

-0,5 (1 dose) en 2 cobayes pesant chacun de 250 g à

350g

LECTURE-CALCUL-RÉSULTATS:

Les animaux sont maintenus sous observation pendant 7 jours. Chaque animal d'essai est pesé et les poids individuels enregistrés immédiatement avant l'injection et le dernier jour de l'essai le jour D8, le gain de poids D8-D1 est calculé.

De plus, chaque animal d'essai est observé chaque jour ouvrable. Toute réponse d'animal y compris tout animal qui n'est pas spécifique ou attendu du produit et qui peut indiquer une différence de qualité est enregistrée le jour où cette réponse est observée

La préparation passe le test si aucun des animaux ne présente de signes de mauvaise santé 7 jours après l'injection. Si plus d'une souris ou plus d'un cobaye meurt la préparation échoue au test

1.4.11. Contenu et identification de l'antigène de l'hémagglutinine [25.73.]

PRINCIPE:

La quantification de la teneur en hémagglutinine s'effectue par la méthode unique d'immunodiffusion radiale. Après traitement avec un détergent. Des dilutions différentes du produit testé et du vaccin de référence diffusent dans un gel d'agarose où un antisérum spécifique est introduit. Après diffusion complète, les cercles de précipitations pour chaque dilution de produit sont comparés à une référence internationale fournie par le centre de référence de l'influenza et étalonnée en µg / ml.

LECTURE DES RESULTATS DE CALCUL:

Lecture de 2 diamètres perpendiculaires (en mm) et détermination pour chaque échantillon de dilution de la moyenne des 3 diamètres.

La courbe d'effet de dose pour la préparation de référence est calculée en utilisant l'équation suivante correspondant à la régression multiple:

$$D=a_0+a_1D+a_2\log D$$

Quand d : diamètre

D : dose en IU/ml

Cette équation est validée par analyse statistique.

Après analyse statistique et comparaison des références et des produits de la courbe d'homogénéité entre les différences de dilutions de référence où de produit est vérifié par analyse de variance. Les résultats sont exprimés en µg / ml ou en µg / dose pour les produits finis

CRITÈRES DE VALIDITÉ:

Le test est valide si:

- les diamètres de précipitation sont homogènes pour les mêmes dilutions.

- les résultats obtenus pour les dilutions du produit sont les mêmes dans la même gamme que les dilutions de référence testées.

Pour les vaccins avec adjuvant, il convient d'établir si l'adjuvant est compatible avec les composants antigéniques du vaccin et si la présence d'un adjuvant interfère avec le test de la teneur en hémagglutinine. S'il y a risque d'interférences, ce test peut être effectué avant l'addition d'adjuvant. Le test doit être pleinement validé.

Il est prouvé que lorsque des vaccins dérivés de cellules sont produits à partir de virus isolés dans des œufs, les réactifs d'antigène de référence classiques (Dérivés d'œufs) sont appropriés pour la mesure de la teneur en hémagglutinine, cependant l'utilisation de réactifs antigéniques conventionnels peut ne pas convenir à mesurer la teneur en hémagglutinine des vaccins dérivés de cellules de mammifères.

Lorsque des virus isolés dans des cellules sont utilisés pour la production. Plusieurs informations et conseils disponible seront fournis par l'OMS, pendant les premiers stades de la production de vaccins contre les pandémies. Le vaccin doit contenir à chaque dose humaine au moins 15 µg de l'Hémagglutinine de chaque souche utilisée dans la préparation.

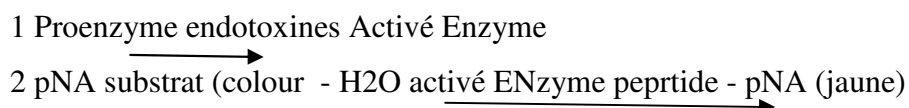
Dans certains pays, des limites inférieures peuvent être fixées, en fonction de l'expérience clinique.

1.4.12. Endotoxine bactérienne [25]:

Un test d'endotoxine doit être inclus, par ex. L'amœbocyte de Limulus Test de lysat. Le niveau autorisé d'endotoxine est déterminé par les autorités réglementaires autorité.

PRINCIPE

L'utilisation de l'essai LAL (lysat d'amibocytes de Limulus) pour la détection d'endotoxines est le résultat d'une infection par des bactéries Gram négatives provenant de limulus polyphemus (limulus ou crabe royal) induit une coagulation intravasculaire mortelle. Cette coagulation est une réaction résultante entre les endotoxines et un coagulogène, les protéines des amibocytes circulant dans l'hémolymphe du limulus le lysat préparé à partir d'amibocytes sont sensibles aux endotoxines est enzymatique, la technique décrite utilise la première partie de la réaction endotoxine LAL et l'enzyme activée produit agit sur substrat synthétique



Les endotoxines analysent l'activation d'une pro-enzyme présente dans la LAL, la vitesse d'activation de l'enzyme est proportionnelle à la quantité d'endotoxines présentes, l'enzyme activée divise un sous - Paranitroaline (pNA) La teneur en pNA est mesurée par spectrophotométrie à 405 nm, la concentration en endotoxine est linéaire entre 0,05 et 50 UI /ml. Le temps de réaction diminue à mesure que la quantité d'endotoxines augmente. La concentration en endotoxines d'un échantillon est calculée en utilisant son temps de réaction en le comparant avec les temps de réaction d'une gamme standard d'endotoxines

LECTURE DES RESULTATS DE CALCUL

Le lecteur mesure continuellement l'absorbance à 405 nm de chaque puits de la microplaque en utilisant l'absorbance initiale chaque puits comme une ébauche, le lecteur détermine le temps nécessaire pour que l'absorbance augmente de 0 2 U d'absorbance. Le logiciel définit une relation log / log entre Les temps de réaction de chaque étalon et la concentration en endotoxines, la courbe d'étalonnage est imprimée sur le certificat d'analyse.

Pour chaque essai, le logiciel calcule la concentration en endotoxines à partir des temps de réaction et tient compte de la dilution de l'échantillon, si le logiciel calcule également la concentration en endotoxines trouvée dans les puits surchargés et la compare à la concentration en endotoxines du produit non chargé: la teneur en endotoxines trouvée ne doit pas être inférieure à 50% du contenu théorique d'endotoxine ajouté (2,5 à 7,5 UI / ml pour une charge de 5 UI / ml -0,25 à 0,75 UI / ml pour une charge de 0,5 UI / ml).

S'ils sont plus de 50% le produit est activant, s'il est moins, il est "inhibant" le produit doit être délayé et le test répété

CRITÈRES DE VALIDITÉ :

La batterie du test n'est pas valide si la pente et la corrélation ne sont pas satisfaisantes .

Un résultat n'est pas valable si la charge n'est pas dans les limites: 2,5 -7,5 [U / ml pour une charge de 5 [U / ml -0,25 à 0,75 [U / ml pour une charge de 0,5 [U / ml.

La valeur de contrôle négatif doit être inférieure à 10% de la valeur de la norme la plus basse concentrée de la gamme standard. Le coefficient de variation des deux essais pour chaque point est inférieur à 10%

2. Vaccin Diphtérique, Tétanique, Coquelucheux et poliomyélite adsorbé [9'] :

Objectif	Penta : Prévenir la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite
Type et composition	Penta : Vaccins sous-unités (acellulaires) en association vaccinale de diphtérie, tétanos, coqueluche, et poliomyélite
Présentation et Mode d'administration	TETRAXIM, suspension injectable trouble blanchâtre en seringue pré-remplie Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multi-composé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon piston (bromobutyle ou chlorobutyle ou bromochlorobutyle). Boîte de 1, 10 ou 20. Administer par voie intramusculaire. L'administration se fera de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse (tiers moyen) chez le nourrisson et dans la région deltoïdienne chez l'enfant entre 5 et 13 ans.
Mode de conservation	Doit être conservé dans un réfrigérateur entre +2° et +8° à l'abri de la lumière. A Ne jamais congeler. Durée de conservation un 3 ans En l'absence d'indicateur (<i>freeze-watch</i>) et en cas de doute procéder au test de floculation (voir Annexe III).
Contre indication	Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients, Encéphalopathie dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose précédente de tout vaccin contenant des antigènes coquelucheux (vaccin coquelucheux à germe entier ou acellulaire).
Effets secondaires	Penta : - Rougeur, douleur et induration au point de l'injection pouvant persister 48 heures. DTC :- Hyperthermie ne dépassant pas 24 à 48 heures. - Convulsion ou réaction locale à type de nodule douloureux due à la composante anticoquelucheuse. - Rarement anaphylaxie ou collapsus.

2.1. Nom international :

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et la poliomyélite adsorbé.

2. 2. Composition et conservation :

Composition : Une dose (0,5 ml) contient :

Anatoxine diphtérique⁽¹⁾ ≥30 UI

Anatoxine tétanique⁽¹⁾ ≥40 UI

Antigènes de *Bordetella pertussis* :

Anatoxine pertussique ⁽¹⁾	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse ⁽¹⁾	25 microgrammes

Virus poliomyélitique (inactivé)

- type 1 (souche Mahoney)	40 Dunités ⁽¹⁾
- type 2 (souche MEF-1)	8 Dunités ⁽¹⁾
- type 3 (souche Saukett)	32 Dunités ⁽¹⁾

(1) la quantité nominale de D-antigène par sérotype de virus

- Excipient:

√ Hydroxyde d'aluminium exprimé en aluminium.....≤ 1,25 mg.

√ Mercurothiolate sodique (conservateur)≤ 0,05 mg.

√ Solution de NaCl à 0,9%qsp.....0,5 ml.

2. 3. Contrôle :

2.3.1. Test d'identification [25,78]

A l'aide d'anticorps spécifiques, il est démontré que le vaccin à examiner contient les trois types du virus poliomyélitique indiqués sur l'étiquette. En effet, la neutralisation des virus par les AC spécifiques empêche leur effet cytopathogène sur des cultures cellulaires sensibles.

2.3.2. Mesure de pH :

Le vaccin satisfait l'essai de mesure de pH. (Voir 3.3.1.3.3. Mesure de pH.)

2.3.3. Teneur en formaldéhyde libre :

Comme nous l'avons vu précédemment, le formol (formaldéhyde) est un moyen chimique d'inactivation de la préparation. Sa teneur résiduelle sera donc dosée dans le produit fini. • Préparer une dilution au 1/10 du vaccin à examiner. • A 1 ml de la dilution, ajouter 4 ml d'eau et 5 ml de réactif à l'acétyla cétone. • Une solution témoin est préparée simultanément dans les mêmes conditions en remplaçant la dilution du vaccin à examiner par 1 ml d'une solution de formaldéhyde contenant 20 µg de formaldéhyde (CH₂O) par ml.

• Maintenir le tube dans un bain-marie à 40°C pendant 40 min. • Examiner les solutions dans l'axe vertical des tubes, la solution à examiner n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin.

2.3.4. Mesure de l'osmolarité [25]:

PRINCIPE:

L'osmolarité est déterminée par un appareil approché qui mesure la réduction du point de congélation d'une solution aqueuse par rapport à des solutions classiques à osmolarité connue

MODE OPÉRATOIRE:

Calibrer l'osmomètre et vérifier après l'étalonnage; Mesurer l'osmolarité de la solution à analyser dans un échantillon (50 à 250 µl). Effectuer deux dosages pour les échantillons standards et les échantillons d'essai.

LECTURE DES RESULTATS DE CALCUL:

Les résultats sont affichés en mole / kg si nécessaire, diluer l'échantillon avant la mesure, puis multiplier le résultat par facteur de dilution.

CRITÈRES ET / OU EXIGENCES DE VALIDITÉ:

❖ Les Normes:

La solution de contrôle est utilisée pour vérifier l'osmomètre après étalonnage. Son osmolarité ne devrait pas s'écarter de la valeur estimée de plus de 0,6%

2.3.5. Teneur en phénoxyéthanol [25]:

PRINCIPE:

L'essai est effectué en utilisant une Chromatographie en phase gazeuse avec normalisation interne avec du benzyle alcool.

MÉTHODE:

Conditions chromatographiques: Températures: isotherme même 180 ° C Injecteur 210 ° C
Détecteur 210 ° C

Débit: azote (gaz porteur) 25 à 45 ml

Hydrogène 30 à 40 ml ((environ 1,1 bar)

250 à 300 ml (environ 2 bars)

Préparation de la plage d'étalonnage et des échantillons

	(1)	(2)	(3)	(4)	Standard
0.25 % 2-phenoxy-ethanol (ml)	1	-	-	-	-
0.50 % 2-phenoxy-ethanol (ml)	-	1	-	-	1
1 % 2-phenoxy-ethanol (ml)	-	-	1	-	-
Produit sous essai (ml)				1	-
Benzyl alcool(ml)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

Avant d'injecter la centrifugeuse à 4000 rpm pendant 10 minutes, l'échantillon adsorbé sur gel d'alimunia

Injecter 1,0 µl des solutions 1, 2 et 3. Calibrer l'unité. Injecter 10 µl de solution standard suivie de 1,0 µl de la solution sous essai

RÉCUPÉRATION DU CALCUL DE LECTURE:

L'intégrateur donne le résultat en V / V%

2.3.6. Test de stérilité :

Le vaccin satisfait essai de test de stérilité. (Voir 3.3.1.3.8. Test de stérilité bactérienne et fongique)

2.3.7. Activité Diphtérique [25, 74,77]:

PRINCIPE:

La puissance de la diphtérie (adsorbée) est déterminée en comparant la dose de vaccin nécessaire pour protéger les cobayes contre les effets de la dose érythrogène de la toxine diphtérique administrée par voie intradermique avec la dose de préparation de référence calibrée en unités internationales nécessaire pour donner la même protection .

L'unit international est l'activité contenue dans une quantité déclarée de la norme internationale qui consiste en une quantité d'anatoxine diphtérique absorbée sur l'hydroxyde d'aluminium (L'équivalence en unités internationales de la norme internationale est indiquée par l'OMS)

LECTURE DES RÉSULTATS DE CALCUL:

Examiner tous les sites d'injection dans les 48 heures suivant l'injection de la toxine de provocation, enregistrer l'incidence de l'érythème diphtérique spécifique. Enregistrer également le nombre de sites indemnes de réactions comme intradermique challenge score. L'ensemble des scores obtenu pour tous les animaux recevant la même dilution du vaccin est calculée avec la formule suivante $\sqrt{\left(\frac{\text{score}}{6}\right)}$ pour obtenir une estimation de la puissance relative pour chacun des tests Préparations par analyse quantitative en parallèle

CRITÈRES DE VALIDITÉ:

Pour le test valide à moins que:

- Tant pour le vaccin à examiner que pour la préparation de référence, le score moyen obtenu à la dose la plus faible est inférieur à la dose et le score moyen à la dose la plus élevée est supérieur à trois.
- La dilution de la toxine qui contient $40 \cdot 10^{-6}$ Lf / 0,2 ml donne un érythème positif est au moins 80 pour cent du cobaye et la dilution contenant 20Lf / 0,2ml ne donne aucune réaction dans au moins 80 pour cent des cobayes.
- Les limites de confiance de l'essai ($P = 0,95$) se situent entre 50 pour cent et 20 pour cent des estimations de puissance,
- L'analyse statistique ne montre aucun écart par rapport à la linéarité et au parallélisme.

2.3.8. Activité Tétanique [25,75,77] :

PRINCIPE:

On détermine la puissance du vaccin contre le tétanos (adsorbé) en comparant la dose du vaccin nécessaire pour protéger les souris contre les effets d'une injection sous-cutanée de dose létale de toxine tétanique avec la dose de préparation de référence calibrée en unités internationales en unités internationales.

L'unité internationale est l'activité contenue dans une quantité déclarée de la norme internationale qui consiste en une quantité de toxoïde de tétaus adsorbée sur l'hydroxyde d'aluminium (l'équivalence des unités internationales de la norme internationale est indiquée par l'OMS)

LECTURE DES RESULTATS DE CALCUL:

Examiner les souris tous les jours. Compter le nombre de souris survivant quatre jours après l'injection de la toxine de provocation. Calculer la puissance de la préparation de référence sur la base de la proportion d'animaux stimulés survivant dans chacun des groupes de souris vaccinées par analyse en ligne parallèle en utilisant la formule $\sqrt{p}$.

CRITÈRES DE VALIDITÉ:

Le test est valide si:

- pour que le vaccin à examiner et la préparation de référence la dose de protection de 50% se situe entre la dose la plus grande et la plus petite des préparations données aux souris.
- le nombre d'animaux morts dans six groupes injectés avec la solution de toxine de provocation et ses dilutions indiquent que la dose de challenge était approximativement cinquante fois supérieure à la dose létale de 50%.

Les limites fiduciaires de l'essai ($P = 0,95$) se situent entre 50% et 200% de la puissance estimée. L'analyse statistique ne montre aucune déviation par rapport à linéarité et au parallélisme

2.3.9. Immunogénicité de la coqueluche chez la souris [25, 76, 77]:

Test d'immunogénicité du composant acellulaire du vaccin contre la coqueluche est prouvé pour évaluer la réponse de l'anticorps à la coqueluche et à la FHA après l'immunisation des souris avec un vaccin à deux constituants cellulaires contre la coqueluche quatre immunisations avec 1/5 d'une dose humaine unique. Les souris sont saignées et testées par ELISA

Ce test est divisé en trois étapes: -immunisation des souris avec injection intra-péritonéale d'une seule dose humaine diluée. Quatre semaines après, les souris sont saignées, et les sérums de souris sont extraits avant l'analyse. -ELISA d'anticorps de la toxine anticoquelucheux dans des sérums de souris basés sur (des procédés immunochimiques) et (des méthodes statistiques). -ELISA des anticorps anti-FHA dans des sérums de souris basés sur des critères de validité (méthodes immunochimiques) et (méthodes statistiques). La méthode ELISA implique la réaction entre des anticorps dans des sérums de souris et un antigène de coqueluche ou un antigène de FHA revêtu sur des puits de micro-titration. La quantité d'anticorps lié est éliminée par réaction ultérieure avec de l'IgG anti-souris conjuguée

à du phosphate alcalin pour une réaction chromatographique avec un substrat de phosphatase alcaline. L'intensité du développement de la coloration est proportionnelle à la concentration d'anticorps.

CRITÈRES DE VALIDITÉ:

- Le pourcentage de souris répondeuses ne doit pas être inférieur à 80%.
 - Un pourcentage plus faible dans le groupe vaccin de référence invalide l'ensemble du test.
 - Un pourcentage plus faible dans le groupe de vaccin test invalide le vaccin impliqué.
- Seuls les résultats des souris répondeuses sont pris en compte dans l'analyse statique.

2.3.10. Activité Poliomyélitiques [25,78] :

PRINCIPE:

Le vaccin inactivé contre la polio est injecté à quatre dilutions différentes. Après cinq jours, les anticorps dirigés contre les 3 types de virus de la polio, contenus dans chaque sérum obtenu après injection, sont titrés par un test de neutralisation de la culture cellulaire. Un indice de protection égal à log10 de l'inverse de la dilution qui protège 50% de l'animal est calculé.

CRITÈRES DE VALIDITÉ:

Le test est valide si:

- Les cellules témoins sont satisfaisantes (absence de toxicité et absence d'effet cytopathogène),
- Aucune toxicité liée au sérum n'est observée,
- Le titre de chaque suspension virale est compris entre 30 et 300 CCID50 / 0,05 ml,
- Les sérums des animaux non immunisés sont exempts d'anticorps antipolio.

Le vaccin est conforme au test si une dilution de 1/100 ou plus produit une réponse anticorps pour chacun des trois types de virus chez 50% des animaux (indice de protection non inférieur à 2).

2.3.11. Toxicité spécifique [25,74,75,76] :

Composants diphtérique et tétanique :

Utiliser 5 cobayes en bonne santé, pesant de 250 g à 350 g et n'ayant pas été traités auparavant par une substance susceptible de fausser l'essai. Injecter à chacun d'eux par voie

SC une quantité équivalente à 5 fois la dose humaine unitaire indiquée sur l'étiquette. Si, dans les 42 jours qui suivent l'injection, un des animaux présente des symptômes ou meurt de toxémie diphtérique ou tétanique, le vaccin ne satisfait pas à l'essai. Si plus d'un animal meurt de causes non spécifiques, répéter l'essai une seule fois, si plus d'un animal meurt dans le second essai, le vaccin ne satisfait pas à l'essai.

Composant coquelucheux :

Utiliser au moins 10 souris en bonne santé, pesant de 14 g à 16 g réparties en deux groupes identiques pour le vaccin et pour la solution saline de contrôle. Les souris doivent être de même sexe ou mâles et femelles répartis également entre les groupes. Les animaux doivent avoir accès à la nourriture et à l'eau pendant 2h au moins avant l'injection et durant l'essai. Injecter à chaque souris du groupe à vacciner, par voie intra péritonéale et sous un volume de 0,5 ml, une quantité de vaccin équivalent à au moins la moitié de la dose humaine unitaire. Injecter à chaque souris du groupe des témoins 0,5 ml d'une solution stérile de chlorure de sodium à 9 g/l, contenant de préférence la même quantité de conservateur antimicrobien que celle injectée avec le vaccin. Peser les souris immédiatement avant l'injection puis 72 h et 7 jours après l'injection. Le vaccin satisfait à l'essai, si: Après 72 h, la masse totale du groupe de souris vaccinées n'est pas inférieure à ce qu'elle était avant l'injection; Après 7 jours, le gain pondéral moyen par souris vaccinée n'est pas inférieur à 60% de celui des souris témoins; Au maximum 5% du nombre total de souris vaccinées meurent durant l'essai.

2.3.12. Teneur en Aluminium [25]:

PRINCIPE :

Après minéralisation des échantillons à analyser en présence d'acide sulfurique et d'acide nitrique, l'Aluminium est complexé avec l'EDTA (acide Ethylenediaminetetraacetic) dans un tampon à pH =4,4 en présence de pyridylazonaphthol (PAN)

LECTURE DES RESULTATS DE CALCUL:

- Soit N le volume en ml de CuSO₄ utiliser pour titrage de contrôle.
- Soit n le volume en ml de CuSO₄ utiliser pour titrage de l'échantillon et du témoin.
- Soit t le titre exact de la solution CuSO₄.

$$\frac{26.98 \times t \times (N - n)}{X} = \text{Aluminium en mg/ml}$$

$$\frac{26.98 \times t \times (N-n) \times 0.5}{X} = \text{Aluminium en mg/dose}$$

mg/ml

$$\frac{51 \times t \times (N-n)}{X} = (\text{Al}_2\text{O}_3) \text{ en}$$

CRITÈRES DE VALIDITÉ:

Les valeurs d'aluminium doivent être dans les limites déterminées dans la carte de contrôle.

Les valeurs obtenues pour chaque échantillon analysé doivent être dans les limites d'acceptabilité de chaque produit.

La déviation relative entre deux mesures doit être inférieure ou égale de 10%.

3. vaccin anti-rougeoleux, antiourlien, anti-rubéoleux atténué [9] :

Objectif	Priorix est indiqué pour l'immunisation active contre la rougeole, les oreillons et la rubéole chez les enfants âgés de 9 mois et plus, les adolescents et les adultes
Type et composition	virus de la rougeole vivant atténué virus des oreillons vivant atténué virus de la rubéole vivant atténué
Présentation et Mode d'administration	Poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré remplie. Le composant lyophilisé contenant les souches de la rougeole, des oreillons et de la rubéole est une poudre blanche à légèrement rose. Le solvant est une solution limpide et incolore. injecter par voie sous-cutanée. L'injection par voie intra-musculaire est également possible. Le vaccin doit être administré de préférence par voie sous-cutanée, chez les personnes présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation.
Mode de conservation	Durée de conservation : 2 ans. A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement. Si cela n'est pas possible, il doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et utilisé dans les 8 heures suivant la reconstitution.

Contre indication	Infection fébrile sévère. Dans ce cas, comme pour toute vaccination, reporter l'injection du vaccin. Une infection bénigne, tel qu'un rhume ne devrait pas entraîner de report de vaccination. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à la néomycine. Allergie connue à la néomycine ou à tout constituant du vaccin. Un antécédent de dermatite de contact à la néomycine n'est pas une contre-indication. Pour les réactions d'hypersensibilité aux protéines de l'oeuf, Déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis) Grossesse. De plus, une grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination
Effets secondaires	Très fréquent : érythème, fièvre > 38°C (rectale) ou 37,5°C (axillaire/orale) Fréquent : douleur, œdème, fièvre > 39,5°C (rectale) ou 39°C (axillaire/orale) infections des voies respiratoires supérieures Arthralgies, arthrite Syndrome de Kawasaki Une administration intra-vasculaire accidentelle peut conduire à des réactions graves voire même un choc.

3.1. Nom international :

Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux vivant

3. 2. Composition :

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

- virus de la rougeole vivant atténué (1) (souche Schwarz) : 1 000 DICC 50 (3)
- virus des oreillons vivant atténué (1) (souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn) : 5 000 DICC 50 (3)
- virus de la rubéole vivant atténué (2) (souche Wistar RA 27/3) : 1 000 DICC 50 (3)

(1) produit sur cellules d'embryon de poulet

(2) produit sur cellules diploïdes humaines (MRC5)

(3) dose infectant 50 % des cultures cellulaires.

Excipient:

- Acides aminés4,5 mg
- Lactose (anhydre).....16mg
- Mannitol.....4mg
- Sorbitol4,5mg
- Traces de néomycine.

Solvant :

- Eau pour préparations injectables

3.3. Contrôles :

Considérations générales

Les exigences relatives aux vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole doivent inclure les tests applicables aux granulats monovalents finaux incorporés dans le produit final. Toutefois, d'autres tests sont nécessaires après mélange, en raison des effets possibles que les diluants et les stabilisants peuvent avoir sur la puissance et la stabilité du produit final. Les tests sur les vaccins combinés sont globalement les mêmes que ceux spécifiques pour les différentes composantes.

Le produit fini est contrôlé conformément aux conditions requises par l'OMS et la pharmacopée européenne. Les tests sont effectués sur le stock trivalent avant lyophilisation, et sur le vaccin lyophilisé dans son emballage final, et après reconstitution avec le diluant.

Les paramètres contrôlés sont : la stérilité bactérienne et fongique du stock trivalent et la teneur en Arsénique.

L'apparence (aggloméré de couleur légèrement rosée) du vaccin dans l'emballage final avant reconstitution est notée, et l'humidité résiduelle, qui ne doit pas excéder 3%M/M, est mesurée par l'analyse thermogravimétrique. On doit remarquer que la méthode semi micro-détermination de l'eau décrite dans la Ph.EU pour la mesure de l'humidité résiduelle n'est pas employée en raison de la présence de lactose dans le produit fini, qui réagit avec l'un des réactifs utilisés dans le test.

Après reconstitution, l'identité du vaccin est vérifiée par séroneutralisation avec des anticorps spécifiques de la rougeole, des oreillons et de la rubéole, et l'efficacité de chacun des

éléments actifs est mesurée avant et après incubation à 37°C pendant 7 jours (stabilité thermique)

L'efficacité des trois composants est déterminée par des méthodes de dose infectieuse en culture de tissus. Des étalons internes, dont la rougeole, les oreillons et la rubéole de la Phar.Eur sont inclus dans chaque analyse.

Comme il est requis par l'OMS et la Phar.Eur, la diminution du titre pour chacun des trois éléments actifs, à la suite de l'exposition à une température de 37°C pendant 7 jours, ne doit pas excéder une valeur de log DICT₅₀ et les titres doivent être $\geq 10^{3,0}$ DICT₅₀ pour le virus des oreillons.

La stérilité bactérienne et fongique de vaccin reconstitué est vérifiée selon la Ph.Eur. L'absence d'interférence du vaccin sur la capacité de croissance des deux milieux de culture utilisés dans le test de stérilité (thioglycolate fluide et caséine de Soja Digérée) a été vérifiée en incorporant *Bacillus subtilis* et *Bacteroides vulgatus*, pour le FMT et *Bacillus subtilis* et *candida albicans* pour le TSH, aux tests.

La teneur en sulfate de Néomycine dans le vaccin reconstitué est mesurée selon la méthode décrite dans la Ph. Eur, et doit être $\leq 25\mu\text{G}$ par dose. La teneur en Arsénique est mesurée par le test ELISA et doit être $\leq 50\text{ng}$ par dose individuelle. Un test d'innocuité générale a été effectué sur les 6 lots de production présentés dans l'application selon la méthode décrite dans la Ph .Eur. Cependant ce test ne sera plus compris dans les spécifications courantes suite aux conditions requises plus récemment par la Ph Eur, pour ce vaccin.

4. Vaccin papillomavirus humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) [9']:

Objectif	Gardasil ® est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des : -lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV) ; verrues génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques.
Type et composition	Protéine L1 sous la forme de pseudo-particules virales produites sur des cellules de levure (<i>Saccharomyces CANADE 3C-5</i> [souche 1895]) par la technique de l'ADN recombinant. Adsorbée sur sulfate d'hydrox phosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,225 mg) comme adjuvant.
Présentation et Mode d'administration	Suspension injectable* (IM) : Seringue pré-remplie de 0,5 ml + 2 aiguilles avec 3 présentations : en boîte unitaire, en boîte de 10 flacons unidoses, en boîte de 20 flacons unidoses * Avant agitation, Gardasil peut apparaître comme un liquide clair avec un précipité blanc. Après une agitation minutieuse, le liquide est blanc, trouble. Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le vaccin doit être injecté de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse. , le vaccin ne doit pas être injecté par voie intra vasculaire. Les administrations sous-cutanées et intradermiques n'ont pas été évaluées. Ces modes d'administration ne sont pas recommandés
Mode de conservation	A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas congeler. Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Durée de conservation : 3 ans.
Contre indication	Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin
Effets secondaires	Cellulite au site d'injection Purpura thrombopénique idiopathique*, adénopathie* Fièvre ; Au site d'injection : ecchymose, prurit Asthénie*, frissons*, fatigue*, malaise* Arthralgies*, myalgies* Vomissements* Douleurs des extrémités, Céphalées

4.1. Nom international :

Vaccin recombinant contre les virus du papillomavirus humain Nom de la protéine recombinante (par exemple, protéines L1 de types 16 et 18). le

4.2. Composition :

Une dose (0,5 ml) contient environ :

- Protéine L1 de papillomavirus humain de type 6..... 20 µg
- Protéine L1 de papillomavirus humain de type 11..... 40 µg
- Protéine L1 de papillomavirus humain de type 16..... 40 µg
- Protéine L1 de papillomavirus humain de type 18.....20 µg

Excipients :

- Chlorure de sodium9,56 mg
- L-histidine0,78mg
- Polysorbate 8050µg
- Borate de sodium35µg
- Eau ppi.....QSP.

4.3. Contrôles :

4.3.1 Le test de la teneur en antigènes (Puissance relative in vitro)[25]:

La procédure de contrôle est l'Immuno-dosage enzymatique pour la détermination de la puissance relative in vitro et de l'exhaustivité de l'adsorption pour le papillomavirus humain Types 6,11,16,18 les Particules de type virus, sont utilisé pour mesurer l'antigénicité du produit médicamenteux, l'essai est un type sandwich Immuno-essai effectué sur des plaques de micro-titrage à 96 puits.

Pour les types 6,11 et 18, on a testé trois échantillons adsorbés monovalent avec une concentration de 50 à 200 ug / ml avec un échantillon quadrivalent. Trois préparations indépendantes de chaque échantillon ont été testées dans chacune des six séries.

Critère de Validité:

Les critères de validité de cette étude ont été établis en fonction de la performance attendue pour un dosage immuno-enzymatique. Aucun critère préétabli n'a été établi pour la précision et la répétabilité. Au lieu de cela, les résultats obtenus dans l'étude de validation ont été utilisés pour établir un format d'essai (nombre d'essais et nombre si préparation d'échantillon indépendante par essai) qui réduirait la variation totale du test à moins de 10%. Pour évaluer la spécificité, les signaux provenant du blanc ont été comparés au IX (adjuvant d'hydroxyphosphate de sulfate d'aluminium) et à des échantillons de types de HPV non cibles.

Dans le cas où une différence statistiquement significative a été détectée, les données ont ensuite été évaluées pour déterminer si cette différence était significative.

4.3.2 Test d'identité :

Principe

Chaque volume d'antigène monovalent adsorbé doit être identifié comme étant le antigène de HPV par une méthode appropriée pour distinguer les types de HPV

(Par exemple, un dosage immunologique). Le test de la teneur en antigènes peut également servir de test d'identité.

Résumé des paramètres évalués lors de la validation des procédures de contrôle

Validation parameters	Critères d'acceptation	Results Résultats
spécificité	Présence d'une VLP spécifique au type de HPV confirmée dans les échantillons d'essai; Présence de VLP spécifique au type de HPV non confirmée pour les témoins négatifs	Présence de VLP confirmée pour les spécimens de type VLP contenant des échantillons, l'absence d'une réponse positive HPV confirmé pour le témoin négatif, l'hépatite B échantillon et non cibles HPV types
Limites de détection	Définie comme la concentration la plus faible à laquelle la présence de VLP est confirmée pour des échantillons contenant une VLP spécifique de type	4µg / ml pour les types 6 et 18 du VPH. 8µg / ml pour les types HPV 11 et 16
Rugosité	Présence de VLP confirmée dans des échantillons d'essai contenant des VLP spécifiques du type HPV dans toutes les conditions testées; Présence de HPV dans toutes les conditions testées; Présence de VLP spécifique au type de HPV non confirmée pour les témoins négatifs dans toutes les conditions testées	Aucune différence n'est observée entre l'analyse ou entre lots de TMBb
robustesse	La robustesse a été démontrée pour l'essai (Puissance relative in vitro), l'expérience d'assiduité n'a pas été réalisée	

VLP virus like particles

TMB tetramethybenzidine

➤ Spécificité:

Une série d'échantillons, incluant un lot de produit de récipient quadrivalent Final HPV, un lot de produit HPV quadrivalent adsorbé et un vaccin contre le virus des hépatites B (recombinant), et quatre lots de produit monovalents absorbés (un par type), ont été testés dans le test d'identité. L'échantillon a été testé dans chacun des quatre essais spécifiques de type HPV en huit essais par type, une réponse positive a été obtenue pour les échantillons quadrivalents dans chaque essai, et pour les échantillons monovalents des lots de produits(MABP) en vrac adsorbés, contenant seulement le type de HPV testé.

Par exemple, dans chacune des huit séries du test d'identité pour le type 6, seules les MBAP de type 6 ont donné une réponse positive. Le vaccin contre les hépatites B a donné une réponse négative dans toutes les séries

➤ Limites de détection:

Un échantillon quadrivalent a été formulé pour contenir des particules de type virus (VLP) à une concentration de 4 µl / ml de types 6 et 18 et 8 µg / ml de types 11 et 16.

➤ Robustesse:

Les huit séries par analyse spécifique de type ont été réparties entre deux opérateurs et ont été effectuées sur plusieurs jours. Les résultats obtenus dans les huit essais étaient cohérents. Les échantillons contenant des VLP spécifiques de type ont constamment produit une réponse positive. Les échantillons ne contenant pas de VLP ou seulement des VLP de type non cible donnaient constamment une réponse négative. Les résultats indiquent que l'essai est robuste.

➤ puissance:

La puissance est démontrée dans l'essai de puissance in vitro, qui utilise des conditions opératoires de réactifs identiques. Les résultats indiquent que le test de puissance est robuste. Par conséquent, le test d'identité est également considéré comme robuste, et aucune expérience supplémentaire n'a été effectuée.

4.3.3. Test de stérilité:

Le test de stérilité est un test in vitro pour l'agent étranger et une plainte méthode compendiale à la pharmacopée des États-Unis, la pharmacopée européenne et le code des règlements fédéraux (CFR)

Certifications d'échantillons de l'étude a été menée à l'aide de Type 18 comme modèle de système, le tableau ci-dessous résume l'étude et fournit des informations comparatives sur la composition de la matrice de l'échantillon de certification et la matrice cible pour la substance médicamenteuse. Les échantillons de certification contiennent les composantes de la matrice entières présentes dans les échantillons du produit final quadrivalent final à des niveaux comparables ou hautes que ceux prévus pour être présents à l'avenir. Petite différence entre la séquence de la protéine L1 pour le type 18 et les autres types ne devraient pas affecter La survie des bactéries ou des champignons. L'échantillon de type 18 est considéré comme représentatif des quatre types de VPH.

Principe de test	Composition de la matrice	Echantillons de certification	Echantillon du produit final quadrivalent
Six organismes d'épreuve utilisés dans l'étude de certification: <i>Bacillus subtilis</i> <i>Candida albicans</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Staphylococcus aureus Tous ont été récupérés avec succès	Aluminium	0.9mg/ml	0.45mg/mL
	Chlorure de sodium	032M	0.33M
	PS-80	0.015%	0.01%
	Protein	800µg/ml	240µg/ml
	Histidine	10mM	10mM

❖ *Sélectivité :*

La sélectivité est évaluée en s'assurant qu'une large gamme d'organismes ayant des besoins de croissance différents puisse récupérer dans les temps d'incubation de ces jours pour les quatre espèces bactériennes utilisées et dans les temps d'incubation de cinq jours pour la levure et le moule. Les organismes d'essai représentent des bacilles gram-positifs aérobies (*Bacillus subtilis*), des spores anaérobies pour les bacilles Gram positifs (*Clostridium sporogenes*), des bacilles Gram négatif aérobies (*Pseudomonas aeruginosa*), des cocos positifs aérobies (*Staphylococcus aureus*), des levures (*Candida albicans*) et de moisissures (*Aspergillus niger*)

❖ *Sensibilité :*

Le test de bacteriostase et de fongicide a mesuré la capacité de l'essai à détecter des microorganismes connus à des niveaux compris entre 10 et 100 unités formant le colonies à des temps d'incubation maximum s de 3 ou 5 jours, correspondant à 9 ou 11 jours par rapport au test de 14 jours .

❖ *Conclusion:*

Le test de stérilité était satisfaisant. Les tests répondent aux critères d'absence de propriétés bactériostatiques et fongistatiques dans le système d'essai.

4.3.4. Endotoxines bactériennes

Le vaccin satisfait l'essai d'endotoxine bactérienne (Voir 3.3.1.3.11. Endotoxine bactérienne)

4.3.5. Mesure de pH:

Le vaccin satisfait l'essai de mesure de pH. (Voir 3.3.1.3.3. Mesure de pH)

3.3.5.2.5. Teneur en Aluminium :

Le vaccin satisfait l'essai de mesure. (Voir 3.3.2.2.12. Teneur en Aluminium :)

3.3.5.2.6 Identité du colis [25]:

L'étiquette indique:

- La quantité de protéines L1 et le génotype du VPH contenue dans le vaccin : le substrat cellulaire utilisé pour la production du vaccin;
- Le nom et la quantité de l'adjuvant utilisé;
- Que le vaccin ne doit pas être congelé

V. DISCUSSION :

Les contrôles analytiques effectués sur les vaccins par l'autorité nationale de contrôle, se basent sur les critères et des exigences de l'OMS, la commission de la pharmacopée Européenne et américaine, et aussi les normes d'ISO (international organisation for standardisation) comme la norme 17025 dictée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des produits de santé (EDQM).

Vu que la totalité des vaccins sont importés, l'autorité Nationale de contrôle au Maroc suit le protocole du contrôle suivant :

En se basant sur les pièces technico-réglementaires approuvées dans le dossier d'AMM, il procède de manière systématique à l'examen du protocole analytique décrit dans le dossier d'AMM, ainsi qu'à l'étude des éléments du dossier de chaque lot de vaccin transmis par l'importateur ou le fabricant. Il s'agit de s'assurer de l'adéquation entre les deux documents, de la validation des méthodes de contrôle (analytique, biologique,

microbiologique) et de la présence de procédures suffisamment détaillées pour être reproduites.

La majorité des tests effectués à présent sont basés sur les méthodes et techniques décrites dans la 8^{ème} édition de la pharmacopée européenne, pourtant il y a eu beaucoup de changement sur certains tests effectués sur les vaccins à usage humain, certaines méthodes sont supprimées ou modifiées : dans la mise à jour du programme du travail de la Pharmacopée Européenne (Mars 2016) dans la monographie(0084) Immunosérums d'origine animale pour usage humain il y a eu suppression de l'essai de toxicité anormale (2.6.9.) et la suppression de l'obligation de recourir à des modèles animaux lors de toute modification du procédé de fabrication pour les vaccins DTc-Polio , d'autres méthodes sont introduites pour la première fois en 2017, telles que la méthode d'Immunophérométrie pour le dosage de composants vaccinaux dans les chapitres (2.7.35).

Les méthodes nouvellement introduites sont des challenges qui ne s'opposent pas à l'auto-amélioration, au contraire elles incitent les différentes unités de l'autorité nationale de contrôle pour la recherche et le développement continu afin de maintenir la crédibilité et leur place comme autorités régionales et internationales dans l'arsenal de l'industrie pharmaceutique.

Une révision globale en vue de la modernisation des méthodes de dosage est effectuée chaque année avec le respect des exigences et des recommandations, nouvellement introduites.



Les nouveaux vaccins et les nouvelles technologies de vaccination ont déclenché une véritable révolution de santé publique, ce qui a permis de changer le cours de l'histoire et du développement humain, de ce fait les découvertes récentes permettent d'entretenir de grands espoirs.

Bien que la qualité, l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin relève de la responsabilité du fabricant, c'est surtout l'autorité nationale de contrôle, qui établit, indépendamment les procédures destinées à garantir la conformité des produits aux normes exigées.

En conclusion, les progrès de la vaccination ont été extrêmement remarquables ces dernières années, et le potentiel des vaccins pour l'amélioration des soins de santé à l'échelle mondiale est considérable. Parallèlement aux progrès technologiques et à la mondialisation, l'autorité nationale de contrôle veille toujours à adopter des normes d'homologation qui permettent de garantir la qualité des vaccins et des produits biologiques. Afin d'assurer par la suite l'emploi sûr et efficace de chaque vaccin.

“Qui cherche la perfection obtient l'excellence.”



RESUME

Titre : Vaccins : Actualité et Exigences en Contrôle Qualité

Auteur : HOUARI Mouna.

Rapporteur : MEDDAH Bouchra

Mots-clés : Vaccins humains - Programme national d'Immunisation –Innocuité - Qualité – Contrôle.

Les vaccins sont des médicaments biologiques qui sont administrés majoritairement aux personnes saines dans un but préventif et souvent à des enfants, dès les premiers mois de la vie, d'où la nécessité de la qualité des vaccins comme aspect essentiel de la sécurité, dans tous les étapes de production, du transport et de l'entreposage du vaccin jusqu'à son administration.

Vu que la totalité des vaccins sont importés la qualité pharmaceutique des vaccins est régie par un système réglementaire strict qui prévoit qu'un contrôle de chaque lot de vaccin avant sa commercialisation soit réalisé par l'autorité nationale de contrôle en suppléant de ceux réalisés par les fabricants afin de s'assurer de leur qualité qui pourrait être affectée par toute interruption de la chaîne du froid au cours de l'importation.

Notre travail vise à étudier les différentes étapes du contrôle sur laquelle se base l'autorité nationale de contrôle pour l'homologation des vaccins avant l'enregistrement et la libération de chaque lot de vaccin.

SUMMARY

Title: Vaccines: News and Quality Control Requirements

Author: HOUARI Mouna.

Reporter: MEDDAH Bouchra

Key-words: Human vaccines –Immunization National Program - Quality – Control-Safety.

Vaccines are biological drugs that are administered predominantly to healthy people for preventive purposes and often to children from the first months of life, hence the need for the quality of vaccines as an essential aspect of Safety, in all stages of production, transport and storage of the vaccine until it is administered.

As all vaccines are imported, their pharmaceutical quality is governed by a strict regulated system providing that each batch of vaccines should be checked by the national control authority before being sold following the controls by manufacturers to ensure that their quality is not jeopardized by any interruption of the refrigeration procedure during the importation.

Our work aims to study the different stages of control on which is based the national supervisory authority for the licensing of vaccines before the recording and release of each batch of vaccine.

ملخص

العنوان: اللقاحات: المستجبات والمتطلبات في مراقبة الجودة.

الكاتبة: الهواري منى

الكلمات الرئيسية: اللقاحات البشرية - البرنامج الوطني للتحصين - الجودة - المراقبة- السلامة

المؤطرة: بشرى مداح

اللقاحات هي عبارة عن ادوية بيولوجية تستخدم أساسا عند الاشخاص الاصحاء. وعند الاطفال في الاشهر الاولى. الامر الذي يتطلب مراقبة نوعية اللقاحات كجانب اساسي من اجل السلامة ،في جميع مراحل الانتاج والنقل والتخزين اللقاح حتى الاستعمال.

في بلادنا يتم استيراد جميع اللقاحات تخضع الجودة الدوائية للقاحات الى نظام قانوني صارم ينص على مراقبة على كل دفعة من لقاح قبل التسويق من قبل لسلطة الإشرافية الوطنية بالإضافة الى المراقبة الدوائية التي تدلي بها الشركات المصنعة لضمان جودتها،التي يمكن ان تتأثر بسبب اي انقطاع في سلسلة التبريد اثناء عملية الاستيراد.

يهدف عملنا لدراسة مراحل مختلفة من الرقابة التي تركز عليها السلطة الإشرافية الوطنية لتسجيل وإطلاق سراح كل دفعة من اللقاح



Annexes

ANNEXE I
PROTOCOLE RECAPITULATIF POUR LA PRODUCTION
ET LE CONTROLE DU VACCIN ANTIROUGEOLEUX VIVANT₁

La section concernant le produit final devra être accompagnée d'un modèle de l'étiquette, d'un exemplaire de la notice jointe au récipient du vaccin, et d'un certificat délivré par l'autorité nationale de contrôle du pays de fabrication du vaccin, attestant que le produit répond aux normes nationales et aux normes publiées par l'OMS.

MATIERES PREMIERES (A.4.1)

Souche de virus rougeoleux (A.4.1.1) _____

Cultures cellulaires (A.4.1.2)

Donner tous renseignements sur la source et la méthode de préparation des cultures cellulaires.

Cultures cellulaires d'embryons d'oiseaux (A.4.1.3)

Donner tous renseignements sur l'origine de l'élevage en colonie fermée, exempt d'agents pathogènes spécifiques.

Types d'épreuves de recherche

des infections _____ Résultats _____

Certifié satisfaisant _____ Date _____

Signature du chef du laboratoire _____

Cellules diploïdes humaines (A.4.1.4)

Donner tous renseignements sur la source de la banque de cellules de travail du fabricant (BCTF).

¹ D'après les normes relatives aux vaccins antirougeoleux, antiourlien et antirubéolique et au vaccin associé (vivants) (Normes N°47 pour les substances biologiques). In: Comité OMS d'experts de la standardisation biologique. Quarante-troisième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 1994, Annexe 3 (OMS, série de rapport technique, N°840).

Autres cellules (A.1.5)

Sérums utilisé dans le lieu de culture cellulaire (A.4.1.6)

Epreuves de stérilité

	Bactéries	Champignons	Mycoplasmes
Date de l'inoculation	_____	_____	_____
Résultats	_____	_____	_____

Epreuves de recherche des agents contaminants

Méthodes	_____
Date de l'inoculation	_____
Résultats	_____

Trypsine utilisée pour la préparation des cultures cellulaires (A.4.1.7)

Epreuves de stérilité

	Bactéries	Mycoplasmes
Date de l'inoculation	_____	_____
Résultats	_____	_____

Epreuves de recherche des agents contaminants (y compris les parovirus porcins)

Méthodes	_____
Date de l'inoculation	_____
Résultats	_____

PRODUCTION DU LOT DE SEMENCE DE TRAVAIL (A.4.2)

Renseignement sommaires

Nom et adresse du fabricant _____

Souche de virus _____

N° de référence du lot de virus de
semence utilisé pour préparer le vaccin
antirougeoleux original, immunogène et
sans danger pour l'homme _____

N° de référence du lot-mère de semence _____

Nombre de passage entre les deux
virus de semence ci-dessus _____

Lot de semence de travail

Date de la préparation _____

Nombre de récipients préparés _____

N° de référence _____

Conditions de stockage _____

Historique de la souche de vaccin

Exposer brièvement comment vous avez obtenu la souche de vaccin, donner son historique jusqu'à la production du lot-mère de semence, et spécifier les critères d'acceptabilité pour la production du virus.

Certification du lot de semence de travail

Nom (dactylographié) et signature
du chef du laboratoire de production _____

Certificat émis par le chef du laboratoire de contrôle du fabricant assumant la responsabilité globale de la production et du contrôle du lot de semence de travail :

Je, soussigné, certifie que le lot de semence de travail de virus vaccin rougeoleux N°-- satisfait aux dispositions de la partie A, sections 2 à 4.4.5, des normes relatives au vaccin anti-rougeoleux vivant dans les normes N° 47 pour les

substances biologiques (normes relatives aux vaccins anti-rougeoleux, antiourlien et antirubéolique et au vaccin associé (vivant)).

Signature _____
Nom (dactylographié) _____
Date _____

CULTURES CELLULAIRES TEMOINS (A.4.3)

Donner tout renseignement concernant les cultures cellulaires témoins correspondant à chaque récolte unique ; utiliser des feuilles supplémentaires si nécessaire.

Substrat cellulaire utilisé pour la production
du virus _____
N° de référence des cultures cellulaires
témoins _____
Proportion des cultures cellulaires
utilisées comme cultures témoins _____
Durée d'observation des cellules

témoins _____

Epreuves de recherche des virus hémadsorbants (A.4.3.1)

Type d'érythrocytes _____
Dates de l'épreuve _____
Résultats _____

***Epreuves de recherche d'agents contaminants non-hémasorbants
(A.4.3.2)***

Substrat cellulaire utilisé pour la propagation du virus

Types de cellules _____

Date de l'inoculation _____

Résultats _____

Cellules simiennes

Types de cellules _____

Date de l'inoculation _____

Résultats _____

Cellules humaines

Types de cellules _____

Date de l'inoculation _____

Résultats _____

***Epreuves supplémentaires en cas d'utilisation de culture de cellules
de poulet pour la production (A.4.3.3)***

▪ ***Epreuve de recherche des adénovirus aviaires***

Méthode _____

Date _____

Résultats _____

▪ ***Epreuve de recherche des virus de leucose aviaire***

Méthode _____

Date _____

Résultats _____

***Epreuves supplémentaires en cas d'utilisation de cellules diploïdes
humaines pour la production (A.4.3.4)***

▪ ***Epreuve d'identité***

Méthode	_____
Date	_____
Résultats	_____

PRODUCTION ET RECOLTE DU VIRUS VACCIN (A.4.4)

Cellules utilisées pour la production du vaccin (A.4.4.1)

Observation des cultures cellulaires avant l'inoculation

Méthodes	_____
----------	-------

Résultats	_____
-----------	-------

Antibiotiques ajoutés

(le cas échéant)	_____
------------------	-------

Concentration	_____
---------------	-------

Récoltes uniques (A.4.4.2)

Indiquer séparément les résultats des épreuves pour chaque récolte unique ;
utiliser des feuilles supplémentaires si nécessaire.

Nombre de passages depuis le lot-mère de semence	_____
---	-------

N° de référence de la récolte unique	_____
--------------------------------------	-------

Epreuves de stérilité

	Bactéries	Champignons	Mycoplasmes
Date de l'inoculation	_____	_____	_____
Résultats	_____	_____	_____

Titration of virus

Cells used for titration _____
Date of inoculation _____
Results _____

Mixture of virus (A.4.4.3)

Reference number of virus mixture _____

Specify the tests that had to be repeated or whose results presented an anomaly.

Neurovirulence tests¹ (A.4.2.1) _____

Number of monkeys submitted to the test _____

Species _____

Volume injected _____

Number of monkeys surviving without specific symptoms _____

Results of serological tests _____

Results of the histopathological examination (specify your observations) _____

Test of sterility

	Bactéries	Champignons	Mycoplasmes
Date of inoculation	_____	_____	_____

Titration of virus

Cells used for titration _____
Date of inoculation _____
Results _____

Epreuves en cultures cellulaires du mélange de virus neutralisé

Espèce sur laquelle le sérum
neutralisant a été préparé, et substrat
cellulaire sur lequel le matériel
immunogène a été produit

Cellules utilisées pour la propagation du virus

Type de cellules

Date de l'inoculation

Résultats

Cellules simiennes

Type de cellules	_____
Date de l'inoculation	_____
Résultats	_____
Cellules humaines	
Type de cellules	_____
Date de l'inoculation	_____
Résultats	_____

***Epreuves supplémentaires en cas d'utilisation de cultures de cellules
de poulet pour la production***

- Epreuve en œufs embryonnés inoculés par voie allantoïdienne

Nombre et âge des œufs inoculés	_____
Date	_____
Résultats	_____

▪ Epreuves de stérilité

	Bactéries	Champignons	Mycoplasmes
Date de l'inoculation	_____	_____	_____
Résultats	_____	_____	_____

REPARTITION ET RECIPIENTS (A.5)

Nom et adresse du fabricant	_____
Nom commercial du vaccin	_____
N° de référence du lot final	_____
Date limite d'utilisation	_____
Nombre de récipients contenus dans le lot	_____
Nombre de doses par récipient	_____
N° de lot du produit final en vrac	_____
Date de la répartition dans les récipients définitifs	_____

EPREUVES DE CONTROLE DU PRODUIT FINAL (A.6)

Epreuve d'identité (A.6.1)

Date	_____
Méthode	_____
Résultats	_____

Epreuves de stérilité (A.6.2)

	Bactéries	Champignons	Mycoplasmes
Date de l'inoculation	_____	_____	_____
Résultats	_____	_____	_____

Teneur en virus et thermostabilité (A.6.3)

Date de l'inoculation	_____					
Type de culture cellulaire	_____					
	Echantillons témoins (non chauffés)			Echantillons incubés à 37°C pendant 7 jours		
	1	2	3	1	2	3
Quantité de virus dans chaque récipient (en UFP ou DICC50)	—	—	—	—	—	—
Titre viral moyen par dose destinée à l'homme, et limites de confiance à 95%	_____					
Perte moyenne de titre après exposition à la chaleur (en unité log10)	_____					
Préparation de référence						
Identification	_____					
Titre théorique	_____					
Titre réel	_____					

Epreuves générales d'innocuité (A.6.4)*Epreuve sur la souris*

Date de l'inoculation	_____
Nombre de souris inoculés	_____
Volume et voie d'inoculation	_____
Période d'observation	_____
Résultats (fournir tout	

Epreuve sur le cobaye

Date de l'inoculation	_____
Nombre de cobayes inoculés	_____

Volume et voie d'inoculation	_____
Période d'observation	_____
Résultats (donner tout renseignement en cas de mort des animaux)	_____
Humidité résiduelle (A.6.5)	
Date	_____
Méthode	_____
Taille de l'échantillon	_____
Teneur en eau (%)	_____
Inspection des récipients définitifs (A.6.6)	
Date et résultat	_____
Demande présentée à l'autorité nationale de contrôle pour la mise en circulation des lots	
Nom (dactylographié) et signature du chef du laboratoire de production	_____
Date	_____
Certificat émis par la personne assumant la responsabilité globale de la production et du contrôle du vaccin :	
Je soussigné, certifie que le lot de vaccin antirougeoleux vivant N° satisfait aux normes nationales et/ou aux dispositions de la partie A des normes relatives au vaccin antirougeoleux dans les normes N° 47 pour les substances biologiques (normes relatives aux vaccins antirougeoleux, antiourlien, antirubéolique et au vaccin associé (vivant)).	
Signature	_____
Nom (dactylographié)	_____
Date	_____

ANNEXE II

CIRCULAIRE MINISTERIELLE

ROYAUME DU MAROC
Ministère de la Santé
Direction du Médicament
et de la Pharmacie



الجمهورية المغربية
وزارة الصحة
الأدوية والصيادلة

CIRCULAIRE N° 147 /DMP/00 DU 24 AOÛT 1999

AUX PHARMACIENS RESPONSABLES DES ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES

Objet : Certificat de libération des lots des vaccins et sérums mis sur le marché national.

Dans le cadre du renforcement du contrôle des médicaments et dans la perspective de l'implantation d'une cellule de contrôle des vaccins et sérums au sein du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, et dans le but de renforcer la sécurité de ces produits, j'ai l'honneur de porter à votre connaissance qu'une nouvelle procédure a été instaurée, concernant la libération de chaque lot de vaccins et sérum préalablement à sa mise sur le marché national.

Pour ce faire, et en vue de l'obtention d'un certificat de libération de lot, les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de déposer au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments avant toute commercialisation d'un lot de ces médicaments les pièces suivantes :

- Une demande de libération de lot, adressée à Monsieur le Directeur du Médicament et de la Pharmacie.
- Un protocole de contrôle (suivi de la fabrication et du contrôle du lot).
- Un certificat de libération de lot du pays d'origine dûment signé par l'autorité de contrôle ou éventuellement le certificat de libération européen.
- Des échantillons pour le contrôle.
- Un exemplaire des objets de conditionnement imprimés si les échantillons sont présentés sans conditionnement secondaire.

Le certificat délivré attestera de la conformité du lot par rapport à l'un des référentiels en vigueur suivants :

- Le dossier d'AMM.
- Les recommandations de l'OMS.
- La pharmacopée européenne.
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication.

J'attache du prix à l'application de cette circulaire qui prendra effet à partir du 1^{er} janvier 2000.

Le Ministre de la Santé

Signé : Dr. Abdelouahed EL TASSI

ANNEXE III

TEST DE FLOCULATION

Méthode de vérifier que le vaccin surtout DTC n'a pas été altéré par la congélation (voir ci-dessous).

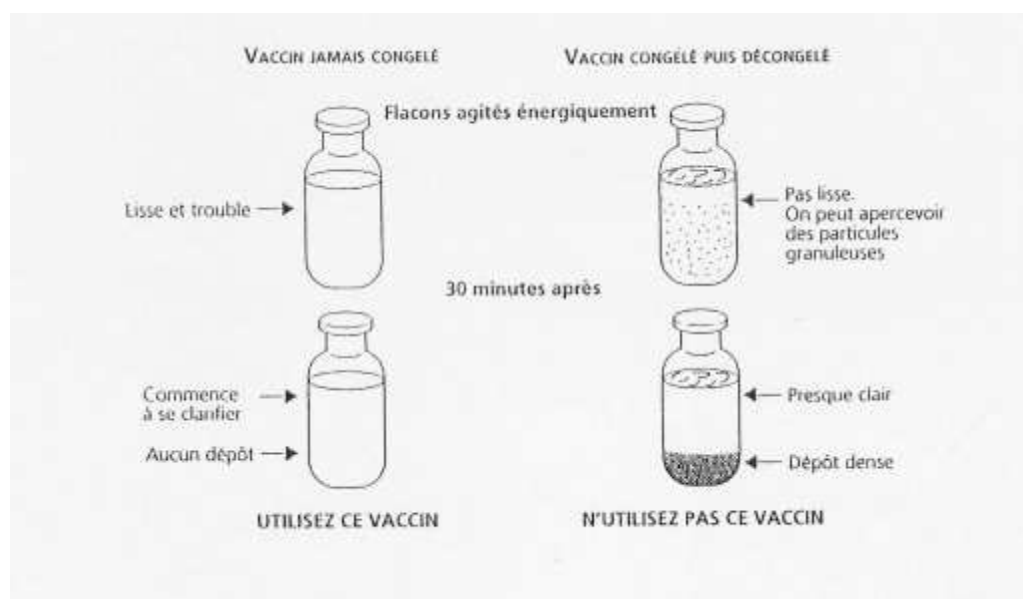
Si c'est possible, comparer le vaccin «congelé puis décongelé» avec un vaccin de même fabricant qui n'a jamais été congelé.

Agiter énergiquement les flacons de vaccin.

Examiner le contenu avec soin.

Laisser les vaccins reposer pendant 15 à 30 minutes afin que le dépôt puisse se former.

Moyen de vérifier si le vaccin DTC est utilisable



BIBLIOGRAPHIE

[1] LE GUIDE NATIONAL DE VACCINATION .MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE ; MAROC
EDITION 2005

[2] GEORGES N.COHN.

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR:ACTUALITES, LA VACCINOLOGIE;2002.

[3] N. LAMDOUAR BOUAZZAOUI

LA VACCINATION CONTRE LE TETANOS. LES VACCINATIONS. EDITIONS NOUVELLES
RABAT. 2010.

[4] NOHYNEK H, JOKINEN J, PARTINEN M, VAARALA O, KIRJAVAINEN T, SUNDMAN J, HIMANEN SL, HUBLIN C, JULKUNEN I, OLSÉN P, SAARENPÄÄ-HEIKKILÄ O, KILPI T. AS03 ADJUVANTED AH1N1 VACCINE ASSOCIATED WITH AN ABRUPT INCREASE IN THE INCIDENCE OF CHILDHOOD NARCOLEPSY IN FINLAND. PLOS ONE, MARCH 28, 2012, [HTTP://DX.DOI.ORG/10.1371/JOURNAL.PONE.0033536](http://dx.doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0033536)

[5] - GARGANO LM, HERBERT NL, PAINTER JE, SALES JM, MORFAW C, RASK K, MURRAY D, DICLEMENTE RJ, HUGHES JM. IMPACT OF A PHYSICIAN RECOMMENDATION AND PARENTAL IMMUNIZATION ATTITUDES ON RECEIPT OR INTENTION TO RECEIVE ADOLESCENT VACCINES. HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS 2013, 9:2627- 33, [HTTP://DX.DOI.ORG/10.4161/hv.25823](http://dx.doi.org/10.4161/hv.25823)

[6]. GUERIN N. HISTOIRE DE LA VACCINATION: DE L'EMPIRISME AUX VACCINS RECOMBINANTS. LA REVUE DE MEDECINE INTERNE [2007] ; 28 : 3-8

[7] PATRICK BERCHE, UNE HISTOIRE DES MICROBES, 2007 (ISBN 2-7420-0674-5), p. 206.

[8]. SALUZZO JF .LA VARIOLE ET LES PREMIERES INOCULATIONS DELIBEREES. LA VARIOLE.
QUE SAIS-JE? PARIS: PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE 2004.

[9]CHINO. F.

QUALITY ASSURANCE OF VACCINES.

VACCINE HANDBOOK. THIRD EDITION, 2010. EDITED BY: RESEARCHER'S ASSOCIATES.

THE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. MARUZEN, TOKYO. P: 15-21.

[10]ROLLAND. L, CRUZ CUBAS. A, SALMON-CERON. D.

VACCINS ET VACCINATION. EDITION PARIS : ELLIPSES, 2002, P : 128.

[11] N. GUERIN . HISTOIRE DE LA VACCINATION : DE L'EMPIRISME AUX VACCINS RECOMBINANTS LA REVUE DE MEDECINE INTERNE 28 (2007) 3–8

[12]. DECOEURTYTE J-P. VACCIN ET SERUM. REFERENCE PUBLICATION: COMPILHISTOIRE. 2010.

[13] MINISTER DE SANTE MAROC, PROGRAMME NATIONAL D'IMMUNISATION ASPECTS PRATIQUES DE LA VACCINATION MANUEL DE FORMATION 2013 PAGE 18,21,27, 28,29,30, 31,32,33,34,35

[14]BOUCHET. H.

LA PROPHYLAXIE VACCINALE AU XIX SIECLE.LA REVUE DU PRATICIEN, 2000, 50, P : 590-592.

[15] DEFINITION D'UN MEDICAMENT IMMUNOLOGIQUE CODE DE LA SANTE PUBLIQUE ARTICLE L5121-1 MODIFIE PAR LOI N°2013-1203 DU 23 DECEMBRE 2013 - ART. 47 | LEGIFRANCE

[16]. GUIDE DE VACCINATION 2008 : VACCINS ET COMMENT EN PRENDRE SOIN EP1/PHW/84.

[17] ODILE LAUNAY

CLASSIFICATION DES VACCINS MODE DE PREPARATION, CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE DE VACCINOLOGIE COCHIN PASTEUR DIU PHYSIOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUES EN MALADIES INFECTIEUSES 5 AVRIL 2007.

[18] JACQUES QUEVAUVILLIERS, DICTIONNAIRE MEDICAL, ELSEVIER MASSON, ISSY-LES-MOULINEAUX, 6TH ED., 2009, ISBN 2294705130, 9782294705137

[19]. BEGUE. P. LA VACCINATION 1ERE PARTIE : PRINCIPES GENERAUX ET CALENDRIER VACCINAL 2009.

[20] PROTOCOLE D'IMMUNISATION DU QUEBEC - PIQ – CHAPITRE 1, ED NOVEMBRE 2016

[20]. BEGUE. P. LA VACCINATION 1ERE PARTIE : PRINCIPES GENERAUX ET CALENDRIER VACCINAL 2009.

[21]. GUIDE DE VACCINATION 2008. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE : 80-81.

[22]. NIZAR AJJAN. BASES IMMUNOLOGIQUES DE LA VACCINATION. LA VACCINATION : MANUEL PRATIQUE DE TOUS LES VACCINS 2009 ; 9 – 25.

**[23].OMS .LES BASES IMMUNOLOGIQUES DE LA VACCINATION / MODULE 1: IMMUNOLOGIE GENERALE P13
WHO/EPI/GEN/93.11**

[24]. DAVID K. MALE, JONATHAN BROSTOFF

IMMUNOLOGY, 7TH EDITION ,ELSEVIER MASSON, 2007 ISBN 2842998413, 9782842998417 PAGE 6,7

[25]EUROPEAN PHARMACOPOEIA - 8TH EDITION

REPLACES THE 7TH EDITION ON 1 JANUARY 2014, - CHAPTER : (2.4.18) , (2.5.13) (2.6.1), (2.6.8),

(2.6.14), (2,6,16) (2.6.21), (2.7.6), (2.7.7), (2.7.1), (2.7.8), (2.2.3) (2.7.1)

**[26]. BEYTOUT. J, LAURICHESSE H ET REY M. VACCINATIONS. ENCYCL MED CHIR (EDITIONS SCIENTIFIQUES ET
MEDICALES ELSEVIER SAS, PARIS, TOUS DROITS RESERVES), MALADIES INFECTIEUSES, 8-002-1010, 2001 :
14.**

**[27]. BERTRAND BELLIER. VACCINS D’AUJOURD’HUI ET DE DEMAIN : NOUVELLES TECHNOLOGIES. REVUE
FRANCOPHONE DES LABORATOIRES DECEMBRE 2009 ; 417 : 69 – 77.**

**[28]. BELLIER B .VACCINS D’AUJOURD’HUI ET DE DEMAIN NOUVELLES TECHNOLOGIES.REVUE FRANCOPHONE
DES LABORATOIRES 2009 ; 417 : 69-77 .**

**[29]LES MANIFESTATIONS POST-VACCINALES INDESIRABLES CHEZ L’ENFANT, ZINEB ISFAOUN, THESE A
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT 2010, N°: 244, PAGE 63.**

**[30] GUERIN N. GUIDE DES VACCINATIONS. DIRECTION GENERALE DE LA SANTE.
COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS. EDITION 2012.**

**[31] ODILE LAUNAY. « CLASSIFICATION DES VACCINS MODE DE PREPARATION ».
CENTRE D’INVESTIGATION CLINIQUE DE VACCINOLOGIE COCHIN-PASTEUR. 5 AVRIL
2007.**

**[32] PIQ : PROTOCOLE D’IMMUNISATION DU QUEBEC. SANTE ET SERVICES SOCIAUX
QUEBEC. GOUVERNEMENT DU QUEBEC, ED AVRIL 2009, MISE A JOUR MAI
2011.**

**[33] COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS.
GUIDE DES VACCINATIONS. DEUXIEME EDITION 1999. DIRECTION GENERALE DE LA
SANTE. ASSURANCE MALADIE ET COMITE FRANÇAISE D’EDUCATION POUR LA SANTE.**

PARIS. 194 P.

[34]. M. FRANÇOIS ET AL. HEPATITIS B VIRUS VACCINATION BY FRENCH FAMILY PHYSICIANS. *MEDECINE ET MALADIES INFECTIEUSES* 2011 ; 41 : 518-525.

[35]. CELINE PULCINI ET AL. FACTORS ASSOCIATED WITH VACCINATION FOR HEPATITIS B, PERTUSSIS, SEASONAL AND PANDEMIC INFLUENZA AMONG FRENCH GENERAL PRACTITIONERS : A 2010 SURVEY. *VACCINE* 2013; 1-7.

[36]. H. PARTOUCHE ET AL. VACCINATION DES NOURRISSONS CONTRE L'HEPATITE B : CONNAISSANCES, OPINIONS ET PRATIQUES DES MEDECINS GENERALISTES DE L'EST PARISIEN EN 2009. *ARCHIVES DE PEDIATRIE* 2012 ;19 : 111-117.

[37]. J. MONSONEGO. PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN(I) : APPORT DU DEPISTAGE, RECENT PROGRES ET PERSPECTIVES. *PRESSE MEDICALE* 2007 ; 36 : 92-111.

[38]. CECILE BADOUAL ET AL. LE PAPILLOMAVIRUS N'ATTAQUE PAS QUE LES FEMMES. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* FEVRIER 2013 ; 449 Bis : 50 – 93.

[39]. I. BOURGAULT-VILLADA. VACCINATION ANTI-PAPILLOMAVIRUS HUMAIN : PRINCIPES ET ETAT D'AVANCEMENT. *LA REVUE DE MEDECINE INTERNE* 2007 ; 28 : 22 – 27.

[40]. NOAD R, ROY P. VIRUS-LIKE PARTICLES AS IMMUNOGENS. *TRENDS MICROBIOLOGICAL* 2003;11[9]:438-444.

[41]. BELLIER B .VACCINS D'AUJOURD'HUI ET DE DEMAIN NOUVELLES TECHNOLOGIES. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* 2009 ; 417 : 69-77 .

[42]ANSEL'S PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEM (PAGE 513) (ISBN 0-7817-4612-4)

[43] WORLD HEALTH ORGANIZATION(2008) WHO DRUG INFORMATION

[44]JUMP UP^ PHARMACEUTICAL PRODUCT AUTHORIZED UNDER SPECIAL CONDITIONS BY THE ARGENTINE MINISTRY OF HEALTH -CERT.N:57.031

[45]MAHA Z. LADJEMI* ANTI-IDIOTYPIC ANTIBODIES AS CANCER VACCINES: ACHIEVEMENTS AND FUTURE IMPROVEMENTS *FRONTIERS ONCOLOGIE PUBLIER*. 2012; 2: 158.

**[46]CHAMPAGNE. P, PANTALEO. G. LA VACCINATION CELLULAIRE.
MED/HYG, 2000, 58, P : 989-991.**

**[47] OMS CONSULTATION INFORMELLE SUR DES BASES SCIENTIFIQUES POUR L' EVALUATION REGLEMENTAIRE
DES VACCINS HUMAINS CANDIDATS A PARTIR DE PLANTES, DE L' OMS, GENEVE, SUISSE, 24-25 JANVIER 2005**

**[48] A. A. MCCORMICK,S. REDDY, S. J. REINL, T. I. CAMERON, D. K. CZERWINSKI, F. VOJDANI, K. M.
HANLEY, S. J. GARGER, E. L. WHITE, J. NOVAK, J. BARRETT, R. B. HOLTZ, D. TUSÉ, R. LEVY. PLANT-
PRODUCED IDIOTYPE VACCINES FOR THE TREATMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA: SAFETY AND
IMMUNOGENICITY IN A PHASE I CLINICAL STUDY. PNAS PUBLISHED JULY 21, 2008,
DOI:10.1073/PNAS.0803636105.**

[49]BOUSKRAOUI.M. BRAIKAT.M

**GUIDE MAROCAIN DE VACCINATION, 2EME EDITION 2012 UNIVERSITE CADI AYAD, EQUIPE DE RECHERCHE
LUTTE CONTRE LA MALADIE INFECTIEUSE**

**[50]. NIZAR AJJAN. VACCINATION EN MILIEU MILITAIRE. LA VACCINATION : MANUEL PRATIQUE DE TOUS LES
VACCINS 2009 ; 135 – 137.**

**[51]. BEYTOUT. J, LAURICHESSE H ET REY M. VACCINATIONS. ENCYCL MED CHIR (EDITIONS SCIENTIFIQUES ET
MEDICALES ELSEVIER SAS, PARIS, TOUS DROITS RESERVES), MALADIES INFECTIEUSES, 8-002-1010, 2001 :
14.**

[52]MINISTER DE SANTE, ROYAUME DE MAROC DIRECTION DE LA POPULATION 2015.

**[53]- A. LE HIR. VIE D'UN MEDICAMENT, DE LA CONCEPTION AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION. IN :
ABREGES DE PHARMACIE GALENIQUE, BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS, 8EME EDITION.
MASSON, 2001. P : 1-35.**

[54] OMS.

**QUALITE DES VACCINS : IL NE PEUT Y AVOIR DE PROGRAMME DE QUALITE SANS VACCIN
DE QUALITE.PROGRAMME MONDIAL DES VACCINS ET VACCINATIONS ET INITIATIVE POUR
LES VACCINS DE L'ENFANCE, MISE A JOUR : OCTOBRE, 1995.**

[55]OMS.

LE POINT SUR LES VACCINS ET LA VACCINATION DANS LE MONDE.

DEPARTEMENT DES VACCINS ET PRODUITS BIOLOGIQUES, OMS, GENEVE, 2003, 85 P

[56]SCHOLTZ. M, DUCLOS. P.

**LA SECURITE VACCINALE : UNE PRIORITE MONDIALE.BULLETIN DE L'ORGANISATION
MONDIALE DE LA SANTE (OMS), RECUEIL D'ARTICLE 2000, N° 3, P : 53-54.**

[57] D. SPECK

**ASPECTS SPECIFIQUES DE LA PRODUCTION DANS LE DOMAINE
DES VACCINS ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANÇAISES (2009) 67, 213—218**

[58]KONOBÉ. T. PRODUCTION OF VACCINE.

**VACCINE HANDBOOK, FIRST EDITION, 1996. EDITED BY: RESEARCHER'S ASSOCIATES.
THE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, MARUZEN, TOKYO, P: 11-14.**

[59]VERMOUT .S, DENIS M., LOSSON B., MIGNON B.

**CHOIX D'UN ADJUVANT LORS D'ESSAIS DE VACCINATION FORMATION CONTINUE – ARTICLE DE
SYNTHESE ANN. MED. VET., 2003, 147, 393-401**

**[60] GOMEZ PL, ROBINSON JM, ROGALEWICZ J. VACCINE MANUFACTURING.IN: PLOTKIN: VACCINES, 5TH ED.
2008. SAUNDERS, AN IMPRINT OF ELSEVIER**

**[61] PLOTKIN WALTER ORENSTEIN PAUL OFFI VACCINES, 6TH ED. 2012. SAUNDERS, AN IMPRINT OF ELSEVIER
ISBN 9780323248389**

**[62] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ GENEVE 2005 MANUEL DE SÉCURITÉ
BIOLOGIQUE EN LABORATOIRE
TROISIEME EDITION P1,P2**

[63]OMS.

**REGLEMENTATION DES VACCINS : S'APPUYER SUR LES AUTORITES DE REGLEMENTATION
PHARMACEUTIQUE EXISTANTES. DEPARTEMENT DES VACCINS ET PRODUITS BIOLOGIQUES, OMS, GENEVE,
1999.**

**[64] MANUEL DE L'OMS POUR LA GESTION DES VACCINS COMMENT CONTRÔLER
LA TEMPÉRATURE DANS LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT EN VACCINS MARS 2015H-E.1**

[65]LAGRANGE. P. VACCINATIONS. LA REVUE DU PRATICIEN, 2000, 50, P : 2275-2283.

[66]OMS

LA CHAÎNE A TEMPÉRATURE CONTRÔLÉE (CTC) : FOIRE AUX QUESTIONS NOVEMBRE 2016

[67] DÉCLARATION DE POLITIQUE GÉNÉRALE DE L'OMS : RÉVISION DE LA POLITIQUE RELATIVE AUX FLAcons MULTI-DOSES, 2014. MANIPULATION DES FLAcons DE VACCINS MULTI-DOSES ENTAMES.

[68] ORGANISATION DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ.

DÉCRET N°2-94-985 DU 17 JOUMADA II 1415 (21 NOVEMBRE 1994) RELATIF AUX ATTRIBUTIONS ET A L'ORGANISATION DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ.

[69] BULLETIN OFFICIEL DÉCRET N°2-14-841 DU 19 CHAOUAL (5 AOÛT 2015) RELATIF À L'AUTORISATION DU MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN L'ACCREDITATION DE L' AMM POUR LES MÉDICAMENTS ET LES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES À USAGE HUMAIN

[70] AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ LA LIBÉRATION DE LOTS DE VACCINS 2017 - DROIT D'AUTEUR ANSM

[71] OMS.

MANUEL DE FORMATION : ENREGISTREMENT, LIBÉRATION DES LOTS, ACCÈS AUX LABORATOIRES. DÉPARTEMENT VACCINS ET PRODUITS BIOLOGIQUES, OMS, GENÈVE, 2002.

[72] INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE VACCINS NOUVEAUX - RÉGLEMENTATIONS EUROPÉENNES

[73] WORLD HEALTH ORGANIZATION

ANNEX 3 RECOMMENDATIONS FOR THE PRODUCTION AND CONTROL OF INFLUENZA VACCINE (INACTIVATED) WHO TECHNICAL REPORT SERIES, No. 927, 2005

[74] WHO

RECOMMENDATIONS TO ASSURE THE QUALITY, SAFETY AND EFFICACY OF DIPHTHERIA VACCINES (ADSORBED), TECHNICAL REPORT SERIES 980, 2012

[75] WHO

RECOMMENDATIONS TO ASSURE THE QUALITY, SAFETY AND EFFICACY OF TETANUS VACCINES (ADSORBED), TECHNICAL REPORT SERIES 980, 2012

[76] WHO

RECOMMENDATIONS FOR WHOLE CELL PERTUSSIS VACCINE, TECHNICAL REPORT SERIES 941, 2007, ANNEX 6
[77]WHO

RECOMMENDATIONS FOR DIPHTHERIA, TETANUS, PERTUSSIS AND COMBINED VACCINES, AMENDMENT 2003,
WHO TECHNICAL REPORT SERIES 927, 2005, ANNEX 5
[78] WHO

GUIDELINES FOR THE SAFE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF INACTIVATED POLIOMYELITIS VACCINE
MANUFACTURED FROM WILD POLIOVIRUSES (ADDENDUM 2003 TO RECOMMENDATIONS FOR THE PRODUCTION
AND QUALITY CONTROL OF POLIOMYELITIS VACCINE (INACTIVATED), TECHNICAL REPORT SERIES No. 926,
2004

REFERENCE WEB:

[1'].LA SEMAINE DE LA VACCINATION 2008 EN ÎLE-DE-FRANCE /WWW.VACCINATION
IDF.FR/DOCUMENTS/DOSSIER_DE_PRESSE.PDF.

[2'] HTTP://WWW.WHO.INT/MEDIACENTRE/NEWS/RELEASES/2016/EBOLA-VACCINE-RESULTS/EN/

[3']DEFINITION DES SERUM IMMUNISANTS DICTIONNAIRE MEDICAL VULGARIS SITE
INTERNET :HTTP://WWW.VULGARIS-MEDICAL.COM/ENCYCLOPEDIE-MEDICALE/SERUM-IMMUNISANT.

[4']DISPONIBLE SUR SITE : HTTP://WWW.LESENTREPRISESNUMEDICAMENT.ORG/IMAGES/VISUS/VACCINS-
SOUCHES.GIF

[5']HTTPS://WWW.PASTEUR.FR/FR/CENTRE-MEDICAL/VACCINATION/VACCINS-DISPONIBLES

[6']WHO/IN HTTP://WWW.WHO.INT/BIOLOGICALS/VACCINES/GOOD_MANUFACTURING_PRACTICE/EN/
2016

[7'] Autorité nationale chargée du contrôle : directives concernant l' évaluation de la qualité des
vaccins dans les pays non producteurs : <http://apps.who.int/iris/handle/10665/58984>

[8'] G GACHELIN, THE BUILDING UP OF A CULTURE OF STANDARDIZATION AT THE INSTITUT PASTEUR ? 2008
DISPONIBLE SUR : [HTTPS://HAL.ARCHIVES-OUVERTES.FR/HALSHS-00335350/DOCUMENT](https://hal.archives-ouvertes.fr/halshs-00335350/document)

[9'] /WWW.MESVACCINS.NET

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.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأقسم بالله والعظمة

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزول 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 والترف.
- 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

جامعة محمد الخامس الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 46

سنة: 2017

اللقاحات :المستجدات والمتطلبات

في مراقبة الجودة

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرفه

الآنسة : منى المواربي

المزودة في 23 شتنبر 1989 بفاس

صيدلانية داخلية في المستشفى الجامعي ابن سينا

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : اللقاحات البشرية - البرنامج الوطني للتحصين - الجودة - المراقبة - السلامة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة بشرى مداح

أستاذة في علم الصيدلة

السيد ياسير بوسليمان

أستاذ في علم التسمم

أعضاء

السيد محمد معيوط

أستاذة في الحقوق الصيدلانية

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي