

Partie 1 : Vaccins & vaccination

INTRODUCTION

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que l'administration de la production actuelle de plus de 10 milliards d'antigènes vaccinaux permet d'éviter 2 à 3 millions de décès par an (<http://www.who.int/topics/immunization/fr/>). Malgré cela, 1,5 million d'enfants meurent encore chaque année de maladies qui pourraient être évitées par les vaccins déjà mis au point. Le Plan d'action mondial pour les vaccins, lancé en 2011, a pour objectif de faire de la décennie 2011—2020 la « Décennie de la vaccination » avec l'administration universelle des vaccins disponibles et la mise au point, l'homologation et la mise sur le marché d'au moins deux nouveaux vaccins majeurs (par ex : un vaccin antigrippal universel et un vaccin contre une autre maladie d'importance majeure, ex : paludisme, tuberculose, VIH. . .).

I. LE VACCIN ET LA VACCINATION

Un vaccin est un produit réglementé qui bénéficie **d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)** pour une indication spécifique, accordée sur **des données pharmaceutiques, pré cliniques et cliniques**. Un vaccin n'est qu'exceptionnellement défini chimiquement en raison de la nature biologique du matériel initial et des procédés de fabrication.

Les vaccins, parfois eux-mêmes **micro-organismes vivants**, nécessitent pour leur production des systèmes vivants, des cultures de cellules et de micro-organismes. La variabilité intrinsèque, aléatoire, des organismes vivants jointe aux difficultés de purification de **l'antigène** explique une composition finale complexe d'un point de vue moléculaire et des relations imparfaitement comprises entre caractéristiques physico-chimiques, immunogénicité et efficacité. Contrairement aux médicaments classiques, les analyses physico-chimiques ont un intérêt limité pour la caractérisation des vaccins et elles doivent toujours être **complétées par des tests de contrôle biologiques sur cellule ou sur animal** des lots produits.

Les vaccins sont produits par « **lots** ». Le lot d'un médicament est « **l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication et/ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production en continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de**

temps déterminé » ; En pratique, un lot est constitué par l'ensemble des doses de médicament qui, par leur historique de fabrication, doivent être identiques.

La vaccination est un acte individuel de prévention qui consiste à s'immuniser spécifiquement contre une maladie infectieuse grâce à un vaccin. Pratiquée à grande échelle et systématisée dans le cadre de programmes stratégiques, la vaccination peut modifier l'épidémiologie des micro-organismes et être responsable de la réduction de la prévalence de bactéries résistantes aux antibiotiques ou de la protection indirecte d'individus non immunisés. À l'extrême, la vaccination peut permettre l'élimination planifiée d'une maladie voire l'éradication d'un pathogène comme le poxvirus de la variole en 1980 ou le virus de la peste bovine en 2011.

II. L'INDUSTRIE DU VACCIN

L'industrie moderne du vaccin est relativement jeune et petite par rapport à l'industrie pharmaceutique, de l'ordre de 2 % à 3 % du chiffre d'affaires mondial réalisé par l'ensemble de l'industrie pharmaceutique. Elle est issue du regroupement des instituts d'intérêt public dont la mission principale au début du XXe siècle était de répondre aux besoins nationaux de base en sérum et vaccins pour la prévention ou le traitement de la variole, de la diphtérie, de la tuberculose, du tétanos, de la coqueluche puis de la poliomyélite.

La production occidentale actuelle est concentrée sur 4 acteurs clefs qui représentent plus de 80 % du marché mondial des vaccins en valeur : **Sanofi, Merck & Co., Glaxo Smithkline et Pfizer**. Les producteurs indiens, chinois, brésiliens et indonésiens prennent une importance croissante et produisent déjà 80 % des volumes essentiellement destinés aux gros marchés publics des pays en développement.

III. LA PRODUCTION INDUSTRIELLE DES VACCINS

III.1. Le développement pharmaceutique et clinique

Le développement de la formulation galénique vise à définir la nature et les quantités respectives des différents constituants entrant dans la composition finale afin de disposer d'un produit sûr, efficace, stable et pouvant être produit à l'échelle industrielle. Une fois un principe actif immunogène mis au point en recherche, le premier enjeu du développement consiste à réussir à maîtriser les changements d'échelle successifs, de la paillasse à la phase pilote puis à l'étape industrielle tout en conservant les caractéristiques du produit.

Cela nécessite la mise en œuvre de **techniques de validation, de contrôles et d'assurance qualité**. Les vaccins n'étant pas chimiquement définis, la **constance de leur efficacité et de leur innocuité repose sur la validation des procédés de fabrication et sur les contrôles de qualité portant sur les matières premières, les intermédiaires de production et le produit fini** (Tableaux 1 et 2).

Tableau 1 La composition des vaccins est variable et complexe.

<i>Antigène</i>	Vivant atténué (souche) ou inactivé Organisme entier ou antigènes définis Monovalent ou multivalent (un ou plusieurs sérotypes) Simple vs combiné (une ou plusieurs maladies) Conjugué ou non conjugué (polyosides)
<i>Résidu (milieu de culture)</i>	Cellules d'embryon de poulet, œuf embryonné
Synthétique : vaccin bactériens	Cellules diploïdes humaines : MRC5, WI 38
Cellulaire : vaccins viraux	Cellules en lignée continue: Vero, CHO Levure: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Aminosides: néomycine, kanamycine, streptomycine Polymyxine B
<i>Conservateur</i>	Thiomersal (exceptionnel) Phénoxyéthanol Formaldéhyde / formol Phénol
<i>Adjuvant / Adsorbant</i>	Hydroxyde ou phosphate d'aluminium
<i>Excipient / Stabilisant</i>	Albumine Acides aminés Dextran Gélatine Lactose Rouge de phénol (indicateur de pH) Saccharose Sorbitol
<i>Tampon</i>	Carbonate de sodium Phosphate disodique ou monosodique
<i>Solvant</i>	Sérum physiologique, eau ppi

Tableau 2 Exemples de contrôles effectués sur le produit fini.

Identité	Vérification de la nature de l'antigène
Stérilité / pureté	Contrôle de l'efficacité de la purification et de l'absence de contamination microbienne
Inactivation	Inoculation à l'animal
Innocuité	En routine : tous les vaccins (absence de toxicité chez l'animal) Spécifique : neurotoxicité du VPO chez le singe
Immunogénicité / activité	VVA : détermination de la DICC50
Détermination de la dose protectrice	Vaccins inactivés : modèle animal Challenge, test anticorps neutralisants Titrage de l'antigène
Stabilité	Vérification des caractéristiques critiques du vaccin en fonction du temps et de la température

VPO : vaccin poliomyélitique oral ; VVA : vaccin vivant atténué ;
DICC50 : dose infectieuse en culture de cellules sensibles.

Dans la perspective d'un enregistrement, **l'objectif du développement clinique d'un vaccin est double : documenter l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité du candidat vaccin** d'une part et, d'autre part, **démontrer l'homogénéité des résultats cliniques de trois lots de production consécutifs** afin de prouver la maîtrise de la reproductibilité du procédé de fabrication.

III.2. Les aspects réglementaires

Dans l'Union européenne (UE), la Commission européenne délivre les AMM centralisées. Le Comité Vaccins [The Vaccines Working Party (VWP)], sous la responsabilité de l'Agence européenne du médicament (EMA), évalue **le dossier d'enregistrement** et transmet ses recommandations au CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use).

Le dossier doit démontrer le respect des critères de qualités, l'innocuité et l'efficacité du vaccin en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les monographies de la pharmacopée et les guidelines européennes. En raison d'une production biologique et d'une formulation finale complexe, deux spécificités supplémentaires font partie intégrante du dossier : **la démonstration de la reproductibilité du procédé de fabrication** d'une part et d'autre part **la sécurité virale, dont l'absence d'agents transmissibles non conventionnels** (Tableau 1). Enfin, des inspections des sites de production et des sites d'investigation clinique sont effectuées par les autorités réglementaires avant la délivrance de l'AMM.