

Partie 3. Fabrication pharmaceutique des vaccins

II. LA FABRICATION PHARMACEUTIQUE

L'**antigène** une fois sous forme **de vrac**, **mélangé ou non avec un adjuvant**, est ensuite transformé en produit fini par **les étapes successives de la fabrication pharmaceutique** (Fig. 1).

II.1. LA FORMULATION ET REMPLISSAGE

Les **trois étapes**, **formulation, remplissage et lyophilisation**, sont les plus délicates concernant **la stérilité de tout le procédé** de fabrication. Cela est dû au fait que les vaccins sont des composés **thermosensibles** que l'on ne peut stériliser dans leurs récipients finaux. Pour obtenir des doses de produit fini stérile, ils sont **répartis aseptiquement** dans des **récipients pré-stérilisés** (seringues, flacons, etc.). Le remplissage aseptique de ces solutions biologiques demande **un strict respect de procédés validés et un personnel très qualifié**. Les **locaux** sont à atmosphère contrôlés (**température, humidité, air filtré stérilement, pressurisation**) et les **contrôles environnementaux** fréquents (**particules, flore microbienne**). Les **équipements** doivent être **nettoyables ou stérilisables**.

La **formulation** et le mélange permettent d'obtenir **un lot homogène de vaccin final vrac**, combinant différentes **valences antigéniques** avec, selon les cas, des diluants, des stabilisants et des adjuvants. Il sera testé ultérieurement par le contrôle qualité pour toutes ses propriétés. Les capacités de remplissage **influent sur sa durée**, qui peut être de plusieurs heures. **Cette étape** doit être rigoureusement contrôlée et validée **afin de minimiser** les risques de contamination.

II.2. LA LYOPHILISATION

La lyophilisation est la **déshydratation** d'une solution gelée, sous vide, par **une évaporation** directe de la glace. Ce processus **préserve la structure moléculaire des antigènes et des germes**. Certains antigènes, tels que ceux des vaccins vivants atténués, trop fragiles pour être conservés sous forme liquide au froid, doivent être congelés (VPO) ou, plus souvent, lyophilisés.

II.3. LA STABILITE DE L'ANTIGENE

Les **antigènes microbiens** sont des **macromolécules** souvent **instables en solution** : leur **potentiel immunogène** tend à **diminuer** au fil du temps et peut souffrir des variations de leurs conditions de conservation. En raison des opérations **de manutention, de transport et de stockage** indispensables pour leur production et leur distribution, **une formulation la plus stable possible est recherchée**.

Actuellement, **de nombreuses mesures permettent d'améliorer la stabilité des vaccins**. Le maintien d'une **température basse, entre +2°C et +8°C**, est requis pour tous les vaccins pour le stockage des encours de fabrication. **D'autres mesures sont prises**, en fonction de la nature de l'antigène : addition de formules ioniques stabilisantes, congélation (VPO), lyophilisation (vaccins méningocoque, BCG, rougeole, fièvre jaune. . .) et obscurité (BCG, rougeole. . .).

II.4. LES CONTROLES

Le **contrôle qualité**, par des **analyses de laboratoire**, indispensables pour des produits biologiques à usage humain, est garant de la qualité des produits intermédiaires et du produit fini concernant **la sécurité, l'activité, la pureté et la stabilité**. Ces analyses témoignent de la reproductibilité effective du procédé de fabrication. Qualité et conformité des procédés de fabrication sont assurées par le suivi rigoureux et documenté des procédures de BPF. À ce titre, **l'assurance qualité garantit la qualification des matières premières, des équipements, des procédés, des opérateurs, des contrôles de l'environnement, des produits entrant dans la fabrication, des principes actifs, du produit final vrac et du produit fini**. Elle est également en charge de la documentation des techniques, des qualifications, des dossiers de lots et des résultats des contrôles. Qualité et conformité des procédés de fabrication sont également assurées par des inspections fréquentes et approfondies des autorités de santé qui peuvent se conclure, comme pour tout médicament, par des notifications allant de la « simple remarque » à la fermeture temporaire du site de production (Fig. 5). Les principaux tests pratiqués sur le produit fini sont listés dans le Tableau 2.

La conformité des résultats de contrôles aux spécifications définies, dûment documentée, est requise pour la libération des lots de vaccins avant leur commercialisation. **Une première libération, la « libération interne »** est faite sur **les résultats des contrôles** qui sont réalisés par **le fabricant** à toutes les étapes de la fabrication. **La seconde est la libération** officielle

par une autorité de santé **au vu des dossiers de lot et des résultats des contrôles** effectués par **des experts indépendants** dans les laboratoires officiels de contrôle. Les procédures de libération des lots sont régulièrement évaluées et les sites de production font l'objet d'inspections approfondies pendant toute la durée de l'AMM. Toute modification des opérations de production ou de contrôle doit être dûment validée et documentée et conduire à une mise à jour des « Procédures Opératoires Standards ». Tout changement significatif est effectué après autorisation des autorités de santé et peut entraîner une modification d'AMM.

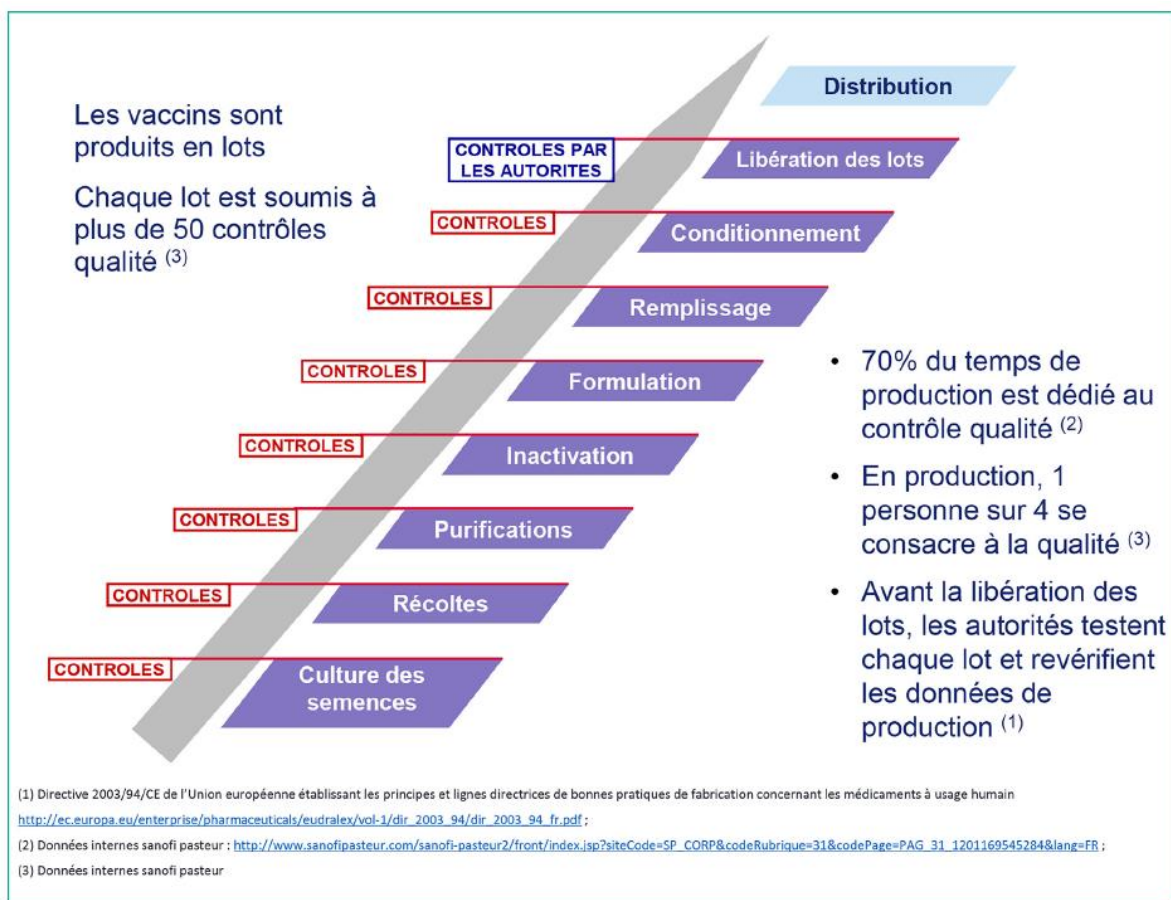


Figure 5. Les contrôles multiples démontrent la reproductibilité du procédé de fabrication garante de la constance du produit fini.

II.5. L'APPROVISIONNEMENT ET LA DISTRIBUTION DES VACCINS

Le conditionnement du produit fini **dépend de sa destination finale**. Or le marché des vaccins est une mosaïque de marchés différents, chacun avec ses spécificités sociales, épidémiologiques, économiques, réglementaires, conduisant à des calendriers de

vaccinations différents, à des couvertures vaccinales différentes et des besoins logistiques différents. Ainsi, **distribuer des vaccins** signifie être capable de fournir **le produit adéquat, sous une présentation appropriée, en quantité adaptée, en conformité avec la réglementation locale, avec un prix, tout en garantissant le respect de la chaîne du froid.** Le **conditionnement** qui aboutit au produit fini **est donc le résultat d'une combinatoire complexe** parmi le nombre de présentations différentes : **multi ou mono-doses, flacons ou seringues, préremplies ou non, leur étiquetage spécifique, les documents attachés au produit — notice patient, et la boîte finale contenant une quantité variable de flacons ou de seringues.** Toutes ces opérations de conditionnement sont soumises à des contrôles stricts et font l'objet d'une documentation.

Les vaccins sont **des produits biologiques fragiles** : certains sont sensibles à la congélation, d'autres à la chaleur ou encore à la lumière. Ils perdent de façon irréversible une part de leur efficacité lorsqu'ils sont exposés à des conditions de conservation inadaptées. **Le respect de « la chaîne du froid »** est une contrainte importante de la fabrication et de la distribution des vaccins. La chaîne du froid est un système utilisé pour stocker et préserver des vaccins en bon état afin de les maintenir dans **les plages de température entre +2° C et +8 °C** depuis leur **lieu de fabrication jusqu'à leur lieu d'administration.** Ainsi, le VPO, très sensible à la chaleur, doit être conservé à l'état congelé pour un stockage de longue durée ou à une température comprise entre +2 °C et +8 °C pendant 6 mois au maximum après décongélation. **Certains vaccins perdent aussi leur efficacité lorsque exposés à la lumière** (vaccins BCG, rougeole, rubéole, oreillons). Pour **les protéger, ces vaccins sont fournis dans des flacons en verre foncé** et doivent être conservés dans leur suremballage aussi **longtemps que possible.** Une fois reconstitués, **la plupart des vaccins lyophilisés perdent rapidement de leur efficacité,** il faut donc **les administrer rapidement.**