



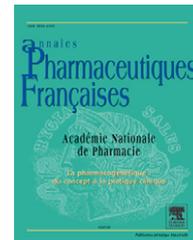
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



SÉANCE THÉMATIQUE : « VACCINS ET VACCINATIONS »

## Aspects spécifiques de la production dans le domaine des vaccins<sup>☆</sup>

Specific aspects of vaccine manufacturing

### D. Speck

*Laboratoire de fermentation et développement des procédés, Sanofi Pasteur, campus Mérieux, Bâtiment A2, 1541, avenue Marcel-Mérieux, 69280 Marcy-l'Étoile, France*

Reçu le 2 octobre 2008 ; accepté le 23 février 2009  
Disponible sur Internet le 5 avril 2009

#### MOTS CLÉS

Vaccins ;  
Complexité ;  
Réglementation ;  
Santé publique ;  
Particularités ;  
Procédés

**Résumé** La production de vaccin à l'échelle industrielle connaît son essor au cours de la seconde moitié du <sup>xx</sup>e siècle. Le vaccin est un médicament qui a la particularité de s'adresser à des sujets bien portants. Les principes actifs qui le composent sont issus d'organismes vivants et se différencient de ceux de la chimie classique par leurs structures moléculaires souvent complexes et parfois mal identifiées. 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 ». La fabrication s'effectue en zones confinées, due aux caractères pathogènes de la plupart des microorganismes impliqués. Les matières premières sont soumises à des contrôles rigoureux afin de garantir l'intégrité des produits vis-à-vis de contaminants viraux ou d'agents transmissibles non conventionnels comme le prion. L'industrie du vaccin est caractérisée par la longueur des cycles de production. La complexité des produits implique celle des contrôles qualité dont l'activité représente en moyenne 75% de la durée du cycle total de fabrication. En tant qu'élément majeur de santé publique, le monde du vaccin est soumis à des à-coups de production en fonction de la demande extérieure, en particulier dans les contextes d'épidémie ou de menaces de bioterrorisme. En parallèle, l'industrie du vaccin doit intégrer les exigences toujours plus pressantes des autorités de santé. Le développement spectaculaire des départements assurance qualité et contrôle qualité, ces quinze dernières années, témoignent de cette évolution.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<sup>☆</sup> Communication présentée à l'Académie de pharmacie lors de la séance thématique « vaccins et vaccinations » du 15 octobre 2008.  
Adresse e-mail : [denis.speck@sanofipasteur.com](mailto:denis.speck@sanofipasteur.com).

**KEYWORDS**

Vaccine;  
Complexity;  
Regulation;  
Public health;  
Processes

**Summary** The industrial development of vaccine manufacturing expanded during the second half of the 20th century. Vaccines are medicines which target healthy people. The active principles of vaccines arise from live organisms and can be distinguished from standard pharmaceutical compounds by their extreme complexity. The properties of vaccines depend mainly of the manufacturing process and it common to state that "the process makes the product". The manufacturing is done in confined rooms because of the pathogenic characters of the organisms involved. Raw materials are subjected to rigorous controls to guarantee the integrity of products towards non-conventional agents like prion. The vaccine industry is characterized by the length of the manufacturing cycle. The complexity of the products implies heavy quality controls, which represent 75% of the total duration of the manufacture cycle. As a key element of public health, the vaccine production can be subjected to variations and adaptations, in particular in the context of outbreaks or bioterrorism. The vaccine industry must integrate the regulatory requirements, which are more and more pressing. The spectacular development of the quality assurance and quality control departments these last 15 years testifies to this evolution.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Le principe de la vaccination est d'induire chez l'individu sain la mémoire de plusieurs rencontres avec un agent infectieux. En effet, pour obtenir un niveau d'anticorps spécifiques capable de protéger l'individu, la vaccination demande généralement plusieurs injections suivies de rappels.

Les premières approches d'immunisation remontent au VII<sup>e</sup> siècle où l'on reporte que des Indiens bouddhistes ingéraient du venin de serpent pour se protéger des suites de morsures éventuelles [1]. C'est au cours du XVIII<sup>e</sup> siècle que les premiers bienfaits de la vaccination seront rapportés à travers les pratiques de « variolisation » déjà développées en Inde et en Chine, puis introduites en Angleterre par Lady Mary Wortley Montagu à son retour de Turquie en 1721. À cette époque, des extraits du virus de la variole préparés à partir de croûtes prélevées sur les malades étaient mis directement en contact avec les muqueuses du nez dans le but de prévenir la maladie. Quelques temps plus tard, les découvertes de Benjamin Jesty et Edward Jenner apporteront une nouvelle dimension à la prévention de la variole après avoir montré que le virus de la variole bovine pouvait protéger contre la forme humaine. Malgré des résultats encourageants, le fait d'introduire à cette époque un agent étranger et pathogène dans un organisme sain restait une pratique mal acceptée, voire choquante [1].

Le siècle suivant sera celui de l'éclosion de la vaccinologie grâce aux importantes découvertes en microbiologie. Les agents pathogènes commencent à être isolés, observés au microscope et surtout cultivés en bouillon de culture ou sur des tissus animaux. Ces progrès permettront la mise au point de vaccins dont l'un des plus célèbres est celui contre la rage.

Fort de ces retentissants premiers succès, le besoin de développer la vaccination comme un véritable outil de santé publique se concrétisera au cours du XX<sup>e</sup> siècle. La première moitié du siècle sera particulièrement féconde comme en témoignent les résultats sur la prévention de la tuberculose, de la coqueluche ou de la fièvre jaune.

Les anatoxines diphtériques et tétaniques de Ramon (1923–27) peuvent être considérées comme les premiers vaccins bactériens modernes [2] et auront des impacts remarquables en particulier dans la prévention du tétanos au cours de la seconde guerre mondiale.

Suivra l'ère de la biologie industrielle à partir de 1950 grâce aux nouvelles techniques de cultures microbiennes et cellulaires qui permettront de produire des millions de doses dans de grands bioréacteurs. Parmi les nouveaux produits développés, on citera le vaccin antipolio, ceux contre la rougeole, les oreillons, la varicelle et la mise sur le marché des premiers vaccins à base de polysaccharides bactériens purifiés suite aux travaux de Gotschlich cité par Rey et Triau [2]. Ces derniers seront utilisés pour la prévention des infections à méningocoques et à pneumocoques. Le concept de vaccin conjugué qui consiste à coupler un polysaccharide à une protéine dite « porteuse » (anatoxine tétanique ou diphtérique en général) pour assurer une immunogénicité efficace chez le nourrisson permettra dans les années 1990 la mise sur le marché d'un vaccin contre les méningites à *Haemophilus*. Les applications du génie génétique pour produire des protéines recombinantes profiteront aussi à l'industrie du vaccin avec la mise à disposition dans les années 1990 du vaccin contre l'hépatite B [3], exprimé sous forme de microparticules dans la levure de boulangerie ou dans les cellules mammifères *Chinese Hamster Ovary* (CHO).

Notre siècle actuel a permis l'enregistrement de plusieurs nouveaux vaccins conjugués contre les infections à pneumocoques et à méningocoques ainsi qu'un nouvel exemple de vaccin recombiné ciblé contre les affections à papillomavirus.

L'avènement de la biotechnologie appuyée par le développement de l'informatique à partir des années 1980 a permis de rendre les procédés encore plus performants, plus sûrs et mieux compris. L'industrie du vaccin a bénéficié de ces progrès mais reste par essence une discipline à part dans l'univers pharmaceutique avec de nombreuses contraintes et particularités que nous allons développer tout au long de cet article.

La première particularité, et non des moindres, est liée au fait que le vaccin est un médicament qui s'adresse en général à des sujets sains, sauf cas particulier comme la rage après forte suspicion de contamination. Les maladies infectieuses comme le tétanos ou la rage conduisent presque toujours à la mort, faute de traitements suffisamment efficaces et lié au fait que les processus sont irréversibles. La seule façon d'éviter ces pertes humaines est donc de vacciner.

## Des produits complexes et fragiles issus du biologique

Un vaccin est un produit biologique contenant un ou plusieurs antigènes. Ils sont fabriqués soit à partir de bactéries ou de virus entiers, soit à partir de leurs constituants (protéines, polysaccharides..) ou de leur produit de sécrétion. Dans le cas des toxines, celles-ci sont inactivées par un traitement chimique (formaldéhyde) tout en préservant la capacité d'induire une réponse immunitaire. À ce principe actif, s'ajoutent suivant le type de vaccin deux classes de composants qui participent à la formulation du produit final : l'adjuvant en charge de stimuler et d'orienter la réponse immunitaire et l'agent stabilisant chargé de maintenir les propriétés du produit sur une longue durée dans des conditions définies. En particulier, les agents stabilisants sont utilisés dans les formes de vaccins appelées multidoses destinées à injecter plusieurs fois le vaccin à partir du même flacon [4].

Les vaccins sont généralement classés en vaccins vivants atténués, vaccins inactivés, vaccins à antigènes purifiés et vaccins recombinants [5]. On distingue aussi les vaccins monovalents vaccinant contre une seule maladie et les vaccins multivalents ou combinés vaccinant contre plusieurs maladies. Un vaccin monovalent contient souvent plusieurs antigènes comme pour la polio (trois types) ou la grippe saisonnière (trois souches) ou le pneumocoque avec 23 sérotypes.

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. Pasteur avait montré l'intérêt d'un tel procédé en diminuant progressivement la virulence du virus de la rage par passages répétés sur moelle épinière de lapin. 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.

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.

La mise au point de vaccins à antigène purifié consiste à isoler l'antigène de la cellule pour en obtenir une forme purifiée qui sera ensuite inactivée s'il s'agit de toxines. Les deux familles de molécules utilisées sont les protéines et les polysaccharides et dans certains cas, le couplage chimique des deux (vaccins conjugués). Les protéines sous forme brute peuvent être soit des toxines secrétées ou libérées dans le milieu de culture par autolyse (cas des toxines diphtériques ou tétaniques), 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 particules* (VLP) possédant des propriétés antigéniques très voisines du virus naturel [5]. 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.

La famille des polysaccharides concerne exclusivement les vaccins bactériens puisqu'ils sont purifiés à partir de bactéries capsulées. Apparaissent les vaccins contre les infections à méningocoques (groupe A, C, W, Y) et à pneumocoques. Notons que dans le cas de l'antigène Vi de *Salmonella thyphi*, il s'agit d'un antigène K d'enveloppe et non d'un antigène capsulaire.

La mise au point de formes conjuguées (association polysaccharide-protéine porteuse) a permis le développement de vaccins pédiatriques à partir des années 1990, comme celui du vaccin Act-Hib® (Sanofi Pasteur) dirigé contre les méningites à *Haemophilus* du nourrisson [6,7]. Plus récemment d'autres vaccins conjugués ont été mis sur le marché français pour prévenir les infections à méningocoques et pneumocoques : Prevenar® (Wyeth), Neisvac® (Baxter), Meningitec® (Wyeth), Menjugate® Kit (Novartis).

Une autre catégorie de préparations vaccinales consiste à associer plusieurs vaccins dans le même flacon ou la même ampoule afin de limiter le nombre d'injections. La classe de ces vaccins combinés peut prévenir jusqu'à six infections (tétanos, diphtérie, polio, coqueluche, hépatite B, méningite à *Haemophilus*). Ces préparations sont compliquées à mettre en place et aussi à fabriquer mais ont un grand intérêt en pédiatrie et sont aussi très employées dans les rappels chez l'adulte.

## « Le procédé fait le produit » : maîtrise de la variabilité biologique

Le principe actif est issu d'organismes vivants et les producteurs ont la mission de délivrer un produit de qualité constante à partir d'outils biologiques et de matières premières exposées par essence à la variabilité.

Le premier paramètre à considérer est le microorganisme producteur, qui subit des cycles de divisions plus ou moins éloignés des conditions naturelles initiales. Il est impératif de figer au plus tôt les propriétés industrielles qu'il possède car celles-ci ne sont pas immuables et peuvent être

perdues si l'on prolonge les cycles de divisions au-delà d'un certain nombre. Pour assurer la conservation de ces propriétés, les industriels fabriquent des lots de semence dont le principe est de préparer une suspension de cellules ou de virus à conserver, puis de la répartir de façon homogène en ampoules. La conservation des cellules sera assurée par lyophilisation ou par stockage à une température de  $-60^{\circ}\text{C}$  ou  $-135^{\circ}\text{C}$  en présence d'un cryoprotecteur chimique, le plus employé étant le glycérol [8]. Afin d'assurer une disponibilité couvrant plusieurs dizaines d'années, les lots de semence sont subdivisés d'une part en lots primaires qui représentent le stock référence de cellules, de virus ou de bactéries et d'autre part en lots de travail, dont chaque ampoule servira à initier un nouveau cycle de production.

L'autre risque de variabilité concerne celui des matières premières utilisées dans le procédé de production, en particulier celui entrant dans la composition des milieux de culture pour assurer la croissance du microorganisme. Après contrôle à réception, chaque lot de matière première doit répondre à des spécifications précises avant d'être introduit dans un cycle de production. Les matières premières d'origine biologique tels que les hydrolysats de protéines d'origine animale ou végétale méritent particulièrement l'attention des producteurs car étant moins bien caractérisées du fait de leur complexité, des différences entre lots peuvent apparaître et affecter le rendement du produit final. Pour minimiser ce risque, la rédaction d'un cahier des charges, la mise en place d'un contrat d'approvisionnement et l'organisation d'un audit qualité chez le fournisseur sont des pratiques incontournables.

Si la maîtrise de la qualité des matières premières est un prérequis, tout aussi important est le choix du procédé et sa conduite pendant la fabrication. Les choix de la technologie vont conditionner l'efficacité du produit et son degré de pureté. Choix du microorganisme ou de la lignée cellulaire, choix du mode et de la durée de culture, choix du mode de récolte de l'antigène. D'autres questions concernent les étapes de purification : quels supports de chromatographie à utiliser pour le purifier ? Quels stabilisants et quels adjuvants vont-ils entrer dans sa formulation finale ?

La modification d'une étape du procédé si anodine qu'elle paraisse (par exemple, la modification de la durée de culture) ou le remplacement d'une matière première peuvent avoir des impacts sur la qualité finale du produit et conduire par exemple à un polysaccharide de poids moléculaire différent risquant de ne plus posséder la même immunogénicité (données personnelles).

Ainsi, toute anomalie ou déviation du procédé décrit dans l'AMM doivent être tracées et commentées et toute modification doit faire obligatoirement l'objet d'un dossier de variation qui comporte un argumentaire du changement pour certifier qu'elle ne remet pas en cause la qualité et la sécurité du produit. Si le changement introduit est estimé trop important (nouvelle composition du milieu de culture, nouvelle lignée cellulaire), il peut être redemandé une étude clinique.

Les procédés doivent être aussi adaptés à des produits fragiles, susceptibles de subir des dégradations si la chaîne du froid n'est pas respectée.

## Aspects de la biosécurité

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 biocontamination 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 2002 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.

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) [4].

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.

L'émergence d'autres agents transmissibles non conventionnels comme le prion a engendré des initiatives particulières vis-à-vis des matières premières entrant dans le milieu de culture (peptones animales, sérum de veau... ) ou utilisées ultérieurement dans la formulation comme agent protecteur (gélatine, albumine bovine... ). Une politique de substitution de toute matière première d'origine animale a été menée dans un grand nombre de sociétés productrices de vaccins : pendant la période de transition ou quand les changements souhaités n'ont pas pu aboutir techniquement, un renforcement de la documentation sur l'origine des matières d'origine animale a été déployé et mise en pratique par l'envoi d'un formulaire à tout fournisseur afin

de documenter l'origine de celles-ci, leur mode d'obtention et les autres composants entrant dans leur fabrication.

## Un temps de cycle variable et long

En dehors de la fabrication proprement dite qui comprend les étapes de culture, de purification, de formulation, de répartition et de conditionnement, le produit subit un ensemble de contrôles qui représente en moyenne 75 % du temps de cycle de fabrication. D'autres étapes peuvent se rajouter suivant le type de vaccin tel que le processus d'inactivation suivi de la mise en quarantaine. Par exemple, pour produire un lot de polio injectable, il faut quatre semaines de montée cellulaire, deux jours de multiplication virale, puis deux jours de purification et 15 jours d'inactivation. À ce stade, le produit est mis en quarantaine et il faut deux à trois mois avant les résultats des contrôles pour sortir le lot de la production. Le temps de cycle d'un lot de production polio dure donc au moins six mois (données industrielles).

L'autre exemple concerne la production du vaccin contre L'*Haemophilus influenzae* type B conjugué qui dure dix mois mais 90 % de ce temps est alloué aux opérations de contrôles, contre 10 % pour la fabrication proprement dite.

Une fois le lot de vaccin libéré par le pharmacien responsable, le véritable feu vert pour la commercialisation est donné par l'Afssaps qui contrôle à nouveau chaque lot libéré par le site pharmaceutique. Au total, le cheminement du lot s'étend de neuf à 20 mois suivant le type de vaccins, le délai le plus court étant attribué au vaccin grippe saisonnier et le plus long concerne les vaccins combinés, à cause de leur complexité de fabrication et des contraintes de libération que doit respecter chaque composant antigénique. L'ensemble de ces opérations nécessite plus de 900 références de produits, qui doivent toutes se conformer à des spécifications précises.

## Des investissements coûteux

La durée de développement d'un vaccin est estimée actuellement de dix à 15 ans pour un budget total moyen estimé à un milliard d'euros. Le développement clinique est particulièrement long notamment pour la phase 3 chargée de démontrer l'efficacité du vaccin à grande échelle sur plusieurs milliers ou dizaines de milliers de sujets. Certaines études récentes comme celles conduites par Merck and Co. Inc. visant à qualifier un vaccin contre les rotavirus ont nécessité le recrutement de 70 000 enfants pour un coût de 150 millions de dollars sur cette seule étude.

Se rajoute aux coûts d'études cliniques, la prise en compte de l'unité de production, englobant outre le bâtiment lui-même, ses équipements, ses utilités et toutes les procédures de qualification et de validation qui doivent se conformer aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (cGMP pour les États-Unis). À noter que l'Europe et l'OMS disposent aussi de GMP qui ne sont pas strictement identiques, ni entre elles, ni avec celles de la FDA.

Il faut prévoir un montant compris entre 100 et 200 millions pour la mise à disposition d'un bâtiment validé et

fonctionnel et une durée de quatre à six ans depuis l'avant projet jusqu'à la mise sur le marché des premières doses.

## De nouvelles avancées et des pratiques innovantes

Les progrès de la biologie moléculaire ont donné naissance à de nouveaux types de vaccins dont l'antigène n'est plus produit par l'organisme pathogène. Les exemples du vaccin hépatite B exprimé dans les cellules CHO ou dans la levure de boulangerie, ou plus récemment celui de l'antigène du papillomavirus exprimé dans la levure ou dans des cellules d'insecte témoignent du souci d'isoler et purifier le principe actif conduisant à des vaccins mieux caractérisés et mieux tolérés.

La capacité de certains virus à induire une forte réponse immunitaire est mise à profit pour leur faire exprimer des protéines étrangères. C'est l'exemple du vaccin contre la dengue qui est en cours de développement et dont les antigènes sont exprimés par le virus de la fièvre jaune ou l'exemple de la famille des *Poxviridae* utilisant un poxvirus du canari pour exprimer des protéines hétérologues (VIH par exemple).

Le vaccin idéal vise à protéger contre le plus grand nombre de maladies en une seule injection qui soit la moins douloureuse possible et ne présente aucun effet indésirable. Toute une série d'initiatives visent à se rapprocher de cet objectif : mise sur le marché de vaccins combinés, formes plus purifiées et réduites à la molécule du principe actif, développement de nouvelles techniques d'administration vaccinales pour remplacer l'aiguille (systèmes de patch).

Le besoin de sécurité imposé par les agences vise à obtenir un produit mieux caractérisé fabriqué à partir d'un procédé parfaitement maîtrisé et documenté. Pour cela, des outils de caractérisation aussi résolutifs que la résonance magnétique nucléaire (RMN) sont devenus des éléments courants pour appuyer le développement de nouveaux vaccins ou pour argumenter la biocomparabilité entre deux produits ayant subi des changements de procédés de production.

D'autres pratiques continuent à se déployer, comme l'utilisation de contenants et même de bioréacteurs à usage unique afin de répondre aux préoccupations traditionnelles liées à la validation du nettoyage.

L'amélioration des sondes et des capteurs couplée à des outils informatiques plus performants permettent l'acquisition des données mais aussi le contrôle et la modélisation du procédé avec l'espoir à long terme d'évaluer la conformité du produit en se basant sur l'acquisition exhaustive des données de culture en ligne (*Process Analytical Technology*) [9].

## Conclusions

De par ses spécificités, l'accès au marché du vaccin n'est pas simple et fait réfléchir un grand nombre de sociétés face à l'investissement financier, au temps de mise en route demandé et aux contraintes réglementaires toujours plus présentes. Au contraire des produits de la pharmacie traditionnelle, le vaccin n'est pas dans la tourmente des produits génériques. Sa fabrication nécessite un large savoir-faire (le

procédé fait le produit) et il est indispensable de posséder les bonnes lignées cellulaires et les isolats viraux ou bactériens prélevés initialement sur des échantillons humains.

Après les formidables progrès réalisés au cours des deux siècles passés, la mise à l'échelle industrielle de la production de vaccins permet de sauver chaque année plus de trois millions de vies humaines [5]. Les pays industrialisés ont bénéficié avant tout de ces progrès et ont vu disparaître progressivement des affections comme la rage, le tétanos, la diphtérie ou la polio pour n'en citer que quelques-unes.

Cela ne doit pas nous faire oublier qu'il reste encore de nombreux défis à relever dans les années à venir : les grands groupes pharmaceutiques investissent pour soutenir un doublement de leur capacité de production d'ici 2012–2015 et doivent s'aligner continuellement sur les recommandations de l'OMS pour participer aux campagnes de vaccination, en liaison avec les autorités de santé et les experts. L'arrivée de groupes tel que *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI, largement financé par la fondation Bill et Melinda Gates) apporte des sources de financement importantes (750 millions de dollars en 2005) pour permettre la vaccination des enfants dans les pays les plus démunis et pour investir dans la recherche de vaccins contre les maladies tropicales (dengue, paludisme) [10]. Ces financements constituent un moteur important dans les stratégies de recherches des grandes compagnies pharmaceutiques. Des résultats significatifs d'une telle approche ont déjà été obtenus dans la lutte contre la fièvre jaune en Afrique. Les pays industrialisés sous l'égide de l'OMS apportent également un soutien important pour permettre le transfert de technologie pour la production du vaccin grippe afin de se préparer à la lutte contre une éventuelle pandémie [11]. Les informations publiées par l'industrie pharmaceutique ces derniers mois révèlent des progrès spectaculaires dans la production de ce vaccin, grâce à l'emploi de nouveaux adjuvants qui permettent une augmentation de capacité d'un facteur 6.

Beaucoup de pays d'Asie ont fait d'immenses progrès et sont devenus des producteurs importants, non seulement locaux mais également internationaux après l'obtention de

la certification de l'OMS, label qui garanti la qualité des produits répondants aux normes internationales publiées par cet organisme. À titre d'exemple, l'Inde est devenue le principal producteur de vaccin contre la rougeole et un acteur majeur de la production des vaccins rentrant dans le programme élargi de vaccination. La Chine s'appête à participer à cet effort de production pour son marché local et pour l'exportation, notamment vis-à-vis d'un vaccin contre l'encéphalite japonaise.

## Références

- [1] Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin: Vaccines, 5<sup>th</sup> ed. 2008. Saunders, an Imprint of Elsevier.
- [2] Rey M, Triau R. Les Vaccins. Sem. Hôp. Paris 1986; 3823–48.
- [3] Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccines. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 158–82.
- [4] Gomez PL, Robinson JM, Rogalewicz J. Vaccine manufacturing. In: Plotkin: Vaccines, 5<sup>th</sup> ed. 2008. Saunders, an Imprint of Elsevier.
- [5] Ulmer JB, Valley U, Rappuoli R. Vaccine manufacturing: challenges and solutions. Nat Biotechnol 2006;24:1377–83.
- [6] Mulard L, Alonso JM, Fournier JM. Vaccins polysidiques. Paris: Elsevier; 2002 [pp. 37–54].
- [7] Fritzell B. Vaccins polysaccharidiques contre *Haemophilus influenzae* b conjugué à la protéine tétanique – Tolérance et immunogénicité chez les nourrissons. Immunol Med 1991;8:176–84.
- [8] Maintenance of microorganisms and culture cells. A manual of laboratory methods Academic Press 1991.
- [9] Davies B. The development of PAT in biotech manufacturing. Pharmaceutical Technology Europe 2006:18.
- [10] Rogier CR, Orlandi-Pradines E, Fusaï T, Pradines B, Briolant S, Almeras L. Vaccins contre le paludisme: perspectives et réalité. Med Mal Infect 2006;36:414–22.
- [11] Kieny MP, Costa A, Hombach J, Carrasco P, Pervikov Y. A global pandemic influenza vaccine action plan. Vaccine 2006;24:6367–70.