

GRIPPE : actualités

Processus et délais de fabrication des vaccins contre la grippe pandémique : Source OMS

(Grippe pandémique H1N1 2009: actualités en bref n° 7)

6 AOÛT 2009 | GENÈVE -- Après l'identification et l'isolement d'une nouvelle souche de virus grippal susceptible de donner lieu à une pandémie, il faut environ 5 à 6 mois pour pouvoir commencer à se fournir en vaccins homologués. Ce délai est nécessaire parce que le processus de fabrication comporte de nombreuses étapes, chacune d'entre elle nécessitant un certain temps. Nous allons résumer ci-dessous l'ensemble du processus, du début (obtention d'un échantillon du virus) à la fin (disponibilité du vaccin).

Activités dans les centres collaborateurs de l'OMS

1. Identification d'un nouveau virus: Dans le cadre d'un **réseau** mis en place pour la surveillance, des laboratoires du monde entier collectent en routine des échantillons des virus grippaux en circulation et les transmettent pour analyse aux centres collaborateurs de l'OMS de référence et de recherche pour la grippe. La première étape dans la production d'un vaccin contre une grippe pandémique démarre quand un centre détecte un nouveau virus grippal présentant des différences sensibles avec les souches en circulation et transmet cette information à l'OMS

2. Préparation de la souche vaccinale (ou virus vaccinal): il faut tout d'abord adapter le virus à son utilisation pour la fabrication d'un vaccin. Pour le rendre moins dangereux et favoriser la multiplication dans les œufs de poules (la méthode de production utilisée par la plupart des fabricants), le virus est mélangé avec une souche virale standard de laboratoire et les deux sont cultivés ensemble. Au bout d'un certain temps, un **hybride se forme, composé des éléments internes de la souche de laboratoire et des éléments externes de la souche pandémique**. La préparation du virus hybride demande en gros trois semaines.

Les virus vaccinaux sont cultivés sur des œufs parce que c'est un milieu propice à la multiplication des virus grippaux et qu'il est facile de s'en procurer.

3. Vérification de la souche vaccinale: Après sa préparation, il faut tester le virus hybride pour vérifier qu'il produit bien les protéines externes de la souche pandémique, qu'il est sûr et qu'il se développe dans les œufs. Une fois ce processus achevé, qui prend aussi trois semaines environ, **la souche vaccinale est distribuée aux fabricants**.

4. Préparation des réactifs pour tester le vaccin (réactifs de référence): Parallèlement, les centres collaborateurs de l'OMS produisent des substances standardisées (réactifs) remises à tous les fabricants de vaccin pour leur permettre de mesurer les quantités de virus produites et de surveiller le conditionnement correct des doses. Cette étape prend au moins trois mois et constitue souvent un frein pour les fabricants.

Activités chez les fabricants

1. Optimisation des conditions de culture du virus: Les fabricants de vaccin prennent le virus hybride qu'ils ont reçu des laboratoires de l'OMS et testent la multiplication sur les œufs dans diverses conditions pour trouver la meilleure procédure. Cette étape prend trois semaines.

2. Fabrication du vaccin en gros: Dans la plupart des cas, la production des vaccins grippaux s'effectue **sur des œufs de poule fécondés**, de neuf à douze jours. Le virus vaccinal est injecté dans des milliers d'œufs, qui sont alors mis à incuber pendant deux à trois jours pendant lesquels le virus se multiplie. Le blanc d'œuf, qui contient désormais des millions

de virus vaccinaux, est ensuite récolté et le virus séparé. Ce virus partiellement pur est tué en appliquant des produits chimiques. Les protéines externes sont ensuite purifiées et l'on obtient plusieurs centaines ou milliers de litres de protéines virales purifiées, les antigènes ou principe actif du vaccin. Il faut environ deux semaines pour produire chaque lot d'antigènes et l'on peut démarrer la production de nouveaux lots à quelques jours d'intervalle. **La taille des lots dépend de la quantité** d'œufs que le fabricant peut se procurer, inoculer et mettre à incuber. Le rendement par œuf est un autre facteur. Quand un lot a été produit, le fabricant recommence le processus autant de fois que nécessaire pour produire les quantités requises de vaccin.

3. Contrôle de la qualité: Pour pouvoir l'entreprendre, il faut d'abord que les laboratoires de l'OMS aient fourni les réactifs nécessaires, comme nous l'avons décrit plus haut. On teste chaque lot et on vérifie la stérilité de l'antigène pas encore conditionné. Cela prend deux semaines.

4. Conditionnement et mise en circulation du vaccin: Les lots sont dilués pour obtenir la concentration voulue en antigènes, puis on procède au remplissage et à l'étiquetage des flacons ou des seringues. Sur un certain nombre de produits finis, on vérifie:

- la stérilité
- la concentration en protéine
- l'innocuité (essais sur l'animal)

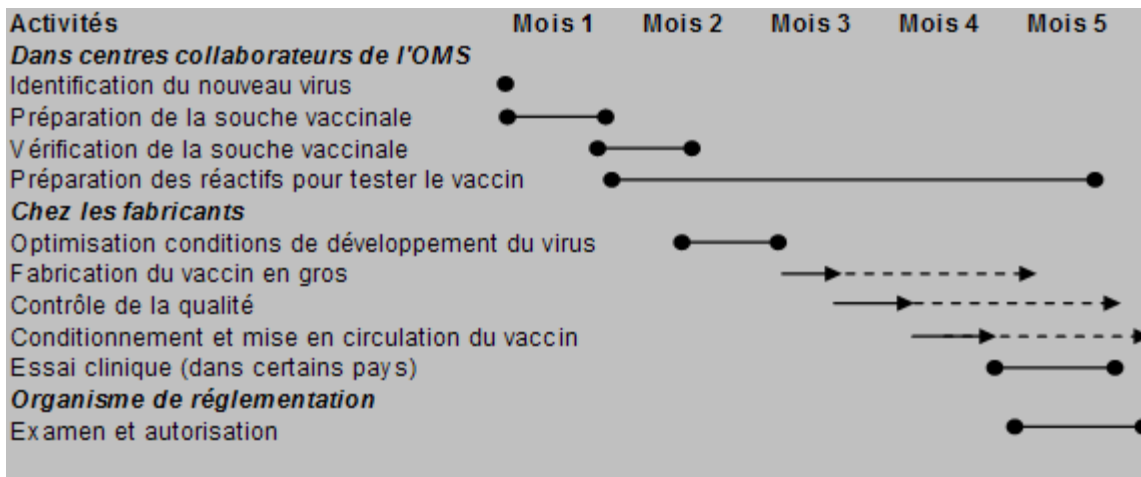
Ce processus prend deux semaines.

5. Études cliniques: Dans certains pays, chaque nouveau vaccin antigrippal doit être testé sur **un petit nombre de personnes** pour montrer que son action est bien celle escomptée. Certains pays n'imposent pas cette étape, car de nombreux essais cliniques ont déjà été faits pour la préparation de vaccins annuels comparables et l'on part du principe que le nouveau vaccin contre la grippe pandémique aura des propriétés similaires.

Activités au niveau des organismes de réglementation – homologation réglementaire

Avant de pouvoir vendre et administrer le vaccin à la population, une **homologation** réglementaire est requise. Chaque pays a sa propre réglementation et son organisme responsable dans ce domaine. Si le vaccin est préparé en suivant le même processus que les vaccins antigrippaux saisonniers, dans les mêmes usines, cela peut être très rapide (un à deux jours). Dans certains pays, les organismes de réglementation imposent des essais cliniques avant d'homologuer le vaccin, ce qui ajoute un délai supplémentaire avant que le vaccin puisse être disponible.

Dans le meilleur des cas, l'ensemble du processus peut être achevé en **cinq à six mois**. Les premiers vaccins contre la grippe pandémique peuvent alors être distribués et administrés.



Légende: Les flèches en pointillés précédées de flèches en traits pleins indiquent le délai requis la première fois qu'une activité est réalisée (traits pleins) puis quand elle est répétée (en pointillés). Les lignes continues indiquent que l'activité en question se déroule en un temps limité.