

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2015

THESE 2015 TOU3 2051

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

FOCH MAGALI

LA VACCINATION CONTRE LES ZOONOSES, UNE TECHNIQUE EFFICACE POUR
ERADIQUER CERTAINES PATHOLOGIES MAIS A QUEL PRIX ?

26 Juin 2015

Directeur de thèse : Cécile Arellano

JURY

Président : Cécile Arellano

1er assesseur : Sandra Weber

2ème assesseur : Myriam Bonné

3eme assesseur : Samuel Bartoli





PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1^{er} octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P Thérapeutique	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*) Parasitologie	Pharmacologie Mme
Mme JUILLARD-CONDAT B Bactériologie - Virologie	Droit
M. PUISSET F Biophysique	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S analytique	Biochimie
Mme THOMAS F - Sémiologie	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie
AUTHIER H	
Pharmaceutique M. BERGÉ M. (*)	
Mme BON C	
M. BOUAJILA J (*)	Chimie
Mme BOUTET E	Toxicologie
M. BROUILLET F Pharmacie Galénique	
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S(*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme GIROD-FULLANA S(*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. OLICHON A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PHILIBERT C	Toxicologie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	
ChimieAnalytique	
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires Recherche

Mme COOL C (**)	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
M. PÉRES M. (**)	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie
Clinique	
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie
Clinique	

Attaché Temporaire d'Enseignement et de

Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2014

Remerciements

A ma directrice de Thèse, Madame Arellano Cécile,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, d'y avoir consacré du temps et porté de l'intérêt. Pour votre patience, pour m'avoir conseillée et souvent aiguillée pour faire de cette étude une recherche cohérente et aboutie.

Aux membres du jury :

Madame Weber Sandra, Madame Bonné Myriam, et Monsieur Bartoli Samuel que je remercie pour leur présence parmi les membres de ce jury. Je tiens également, à les remercier de me permettre de travailler chaque jour dans une atmosphère sympathique conviviale.

A ma famille :

A mes parents, mes grands-parents et mon frère, de m'avoir soutenue, d'avoir toujours été présents et à mon écoute, tout au long de mes études.

A mes petites cousines, Aurélie, Camille et Abigaëlle, mes tontons et tatas, qui m'ont soutenue et qui ont toujours été présents avec leur bonne humeur pour passer des moments.

A mes copines, qui sont supers et avec qui j'espère je continuerai à passer pleins de moments inoubliables. Merci les filles, celles de toujours Camille (chou) et Hélène (tatie), ma binôme de ces six années de pharmacie Marie (bibì), mes collègues de la pharmacie, Mathilde, Caroline, Camille, Céline, Cathy, Fanny, petite et grande Laetitia, Marina, Julie, Christine, et les plus récentes, mais non moins importantes Camille (pinguou), Sara, Cécile, Claire, Pauline, Laurie, Kaly, Hanane, Jade, Sandra, Marine, Angélique...pour n'en citer que certaines.

Table des matières

INTRODUCTION	8
I_ La vaccination	9
1) Définition	9
2) Histoire de la vaccination.....	9
3) Infections : les micro-organismes incriminés.....	10
A/Les virus	10
B/ Les bactéries	11
4) Virulence et immunogénicité.....	12
5) Acquisition d'une mémoire immunitaire : mécanisme d'action.....	13
A/ Pénétration du micro-organisme	13
B/ Réponse immunitaire innée 3*.....	13
C/ Réponse immunitaire acquise 3*	16
6) Classification des formes vaccinales 4*	18
A/ Les vaccins contenant un agent infectieux inactivé	18
B/ Les vaccins contenant un agent infectieux vivant atténué	18
7) Crainte publique et perte de confiance envers le monde médical	19
A/ La toute-puissance de l'Homme face aux infections mortelles soumises à controverses	19
B/ Quand les médias s'en mêlent	19
C/ Réglementation et mise sur le marché des vaccins.....	21
D/ Devoir d'information des scientifiques envers le public	25
II_ Traitement de zoonoses : efficacité et points critiques de la stratégie vaccinale	27
1) Vaccination contre les zoonoses.....	27
2) Stratégies développées pour lutter contre une zoonose bien connue : une efficacité discutable	28
A/ Description de l'agent infectieux.....	28
B/ Réservoirs et vecteurs	29
B/ Mode de transmission de l'agent infectieux : B. abortus, B. melitensis ou B.suis.....	31
C/ Signes cliniques.....	33
D/ Traitements.....	35
E/ Méthodes de dépistage.....	38

F/ Stratégie vaccinale.....	42
G/ Situation épidémiologique actuelle en France	46
III _ Une vaccination maîtrisée mais insuffisante pour éradiquer la pathologie	51
1) Principales sources de contamination brucellienne aujourd'hui en France.....	51
A/La faune sauvage : un risque pour les animaux d'élevage	51
B/Les études en laboratoires d'analyses bio-médicales : un risque pour l'Homme	53
2) Nécessité de sensibilisation	54
IV _ La réglementation et les guides pratiques de l'industriel pour la production de vaccins	57
1) Autorités et recommandations internationales	58
A/ Veterinary International Conference on Harmonization (VICH)	58
B/ L'organisation Mondiale de la santé (OMS)	59
C/ L'organisation mondiale de la santé animale (OIE)	60
D/ Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S)	62
2) Autorités et recommandations américaines : Food and Drug Administration (FDA) ...	63
3) Autorités et recommandations européennes	65
A/ La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (EDQM)	65
B/ L'Agence Européenne du Médicament (EMA)	67
4) Autorités et recommandations nationales.....	70
A/ L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).....	70
B/ L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)	71
5) Retour d'expériences émanant de regroupements d'industriels	73
A/ Missions, objectifs et enjeux	73
B/ La Parenteral Drug Association (PDA).....	75
C/ International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE)	75
D/ La Société Française des Sciences et Techniques pharmaceutiques (SFSTP)	76
E/ Les guides « Corporate »	77
V _Points critiques en production : formes vaccinales à usage vétérinaire.....	79
1) L'obtention des souches bactériennes	79
A/ Normes relatives aux établissements producteurs et laboratoires de contrôle.....	79
B/ Protocoles d'études et normes, relatifs à la production du vaccin anti-Brucella abortus souche 19.....	80
2) La production de formes injectables stériles	85

A/ Recommandations pour la fabrication de produits stériles (humains et vétérinaires) des BPF européennes.....	86
B/ Recommandations relatives à la production de médicaments stériles issues de « Guidance for Industry »	96
C/ Publications de la PIC/S relatives à la mise en forme aseptique.....	98
3) L'Assurance Qualité : un système essentiel pour assurer la qualité, sécurité et efficacité des produits finis	100
A/ Règlements et recommandations ICH.....	100
B/ Les outils du système d'assurance qualité	104
VI_ « La santé n'a pas de prix » : réalité ou idéologie ?	110
1) Des actions organisées d'aides aux pays dans le besoin, efficaces mais insuffisantes	110
2) Hétérogénéités internationales : obstacles à la santé publique	112
A/ Inégalités politico-économiques	112
B/ Moyens existants pour faciliter l'accès aux produits de santé.....	114
C/ L'accès aux produits de santé pour tous mais à quelle prix ?.....	115
3) Le monopole pharmaceutique des pays développés détenteurs de brevets.....	117
A/ Accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC)	117
B/ Une protection par les brevets au détriment des plus démunis	118
C/ Des accords internationaux aux pouvoirs politiques et économiques inégaux.....	119
4) Développement du marché des médicaments contrefaits, cas des vaccins.....	120
A/ Médicament contrefait : définition.....	120
B/ Ampleur et enjeux de ce réseau illicite.....	121
5) Un bilan qui place le pharmacien dans une situation cornélienne face à ses obligations.....	123
A/ Contraintes du pharmacien en tant que professionnel industriel	123
B/ Devoirs du pharmacien en tant que professionnel de santé.....	124
CONCLUSION	126
BIBLIOGRAPHIE.....	127

INTRODUCTION

De nos jours, nous pensons être capables de soigner et prévenir l'apparition de certaines maladies grâce à la vaccination. Cependant, dans le cas des zoonoses, maladies touchant dans un premier temps les animaux, puis potentiellement transmissibles à l'Homme ; la vaccination doit être vétérinaire et non humaine. Dans ce sens, vacciner l'ensemble des animaux potentiellement porteurs de zoonose aussi bien sauvages que domestiques ou d'élevage, reste un enjeu de taille.

D'ailleurs plusieurs chercheurs tentent de trouver un moyen sûr et efficace de détecter les zoonoses dès leur apparition dans la faune sauvage, avant que n'ait lieu une épidémie humaine. (1) Malheureusement, cette question est actuellement toujours à l'étude.

Ainsi nous tenterons tout au long de notre démarche de mieux comprendre les différents facteurs qui font que, même lorsqu'un vaccin contre une zoonose donnée existe, cette dernière ne peut être éradiquée aussi facilement.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux vaccins, leur histoire et leur mécanisme d'action.

Dans un deuxième temps, nous nous pencherons tout particulièrement sur le cas de la brucellose, zoonose bien connue et traitée par certains pays mais qui reste d'actualité. Nous verrons tout d'abord la stratégie mise en place pour éradiquer cette pathologie, puis nous étudierons pourquoi les plans d'action développés sont insuffisants à sa disparition.

Par la suite nous tenterons de faire un bilan concernant l'ensemble des normes que doit respecter un producteur de vaccins vétérinaires, ainsi que les différents organismes émettant des recommandations.

Enfin, notre étude nous amènera à constater que le développement d'un plan vaccinal, comme toute action de santé, a un coût et est donc lié selon les pays à différents enjeux politico-économiques.

I_ La vaccination

1) Définition

Un vaccin est une forme pharmaceutique injectable stérile, contenant un organisme microbien, destinée à créer chez l'individu vacciné l'apparition d'anticorps spécifiques pour lutter contre une infection donnée.

Les antigènes contenus dans le vaccin peuvent être d'origine bactérienne ou virale. Ils ont perdu leur pathogénicité afin que le patient ne développe pas les signes cliniques de la maladie. Cependant, ils conservent leur immunogénicité à l'origine de la mise en place d'une réponse immunitaire spécifique, dont l'organisme gardera une trace grâce à l'apparition de lymphocytes B et lymphocytes T mémoire.

Une réponse immunitaire acquise pourra alors être déclenchée lors d'une prochaine infection.

2) Histoire de la vaccination

Au XVIII^e siècle, la variole est une épidémie qui fait des milliers de victimes. Cette infection virale se caractérise par l'apparition plus ou moins étendue de pustules sur la peau et les muqueuses des patients atteints.

Les médecins de l'époque essayaient de créer une immunité, en injectant en sous-cutanée les exsudats issus de pustules varioliques, ou encore prélevaient les squames de patients infectés et les appliquaient sur la muqueuse nasale des enfants dans un but préventif.

Ces stratégies thérapeutiques ayant pour but de créer une immunité acquise contre le virus en déclenchant une infection variolique bénigne chez les patients. Les résultats n'étaient que modérément satisfaisants.

C'est en 1796 que le médecin anglais Edward Jenner, constate que les fermières exposées au virus de la variole bovine appelé « vaccine », étaient immunisées contre la variole.

Dans ce sens, il démontra que le pus d'une vache atteinte de la vaccine, introduit par scarifications dans l'organisme humain protégeait efficacement contre le virus variolique.

C'est ainsi qu'est né le principe de la vaccination, du latin vacca qui signifiait vache.

Par la suite, en 1881, Louis Pasteur réussit à isoler, purifier et inactiver le virus de la rage.

Il énonce alors le principe de la vaccination : **« des virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle ».**

Il continue ses recherches et met au point en 1885, le premier vaccin contre la rage destiné à l'Homme.

Une commission d'enquête internationale a alors été menée, reconnaissant l'efficacité de la forme vaccinale. Depuis cette époque, l'Institut Pasteur a été fondé et les recherches en matière de virologie, immunologie, et génétique n'ont cessées de créer des émules dans la communauté des chercheurs. **1***

3) Infections : les micro-organismes incriminés

A/Les virus

Le virus, du latin *virus*, qui signifie poison, serait à l'origine de la vie sur Terre. Il est considéré comme étant le descendant des ARN auto-réplicatifs

(ribozyme) qui ont évolués en cellules procaryotes puis eucaryotes et enfin en organismes pluricellulaires. D'autres virus seraient issus de cellules parasites s'étant simplifiées à l'extrême, d'autres encore seraient des gènes cellulaires ayant acquis leur indépendance.

Ainsi, le virus seul appelé virion ne possède pas le matériel génétique nécessaire à sa reproduction.

Une cellule humaine ou animale quant à elle, plus évoluée, possède toute une machinerie cellulaire constituée notamment de mitochondries et ribosomes qui permettent la transcription, traduction et réplication du génome.

De cette manière le virus infecte la cellule hôte et détourne son système de survie afin d'assurer son propre développement. La cellule infectée ne peut alors plus mettre en route toute la machinerie cellulaire essentielle à sa reproduction et au maintien des fonctions vitales de l'hôte, ce dernier est alors victime d'une infection virale. **2***

B/ Les bactéries

La bactérie, du grec *bactêrion*, qui signifie petit bâton, est la descendante de cellules primitives dont on retrouve certains fossiles dans des concrétions minérales. Ces bactéries capables de produire de l'oxygène grâce à la photosynthèse sont très probablement à l'origine de l'atmosphère terrestre.

Les bactéries, contrairement aux virus qui se multiplient par simple réplication de leur génome, possèdent un métabolisme qui leur est propre. Elles peuvent aisément se développer dans un milieu riche en nutriments essentiels à leurs besoins élémentaires et dont les conditions de température, de pH, de pression en oxygène sont optimales.

Ainsi la bactérie possède sa propre machinerie cellulaire pour se reproduire. La colonisation du milieu où elles se trouvent dépend alors des conditions environnementales et de sa composition.

Les organismes supérieurs, dont l'Homme et les animaux, sont colonisés par les bactéries. Elles sont présentes en grandes quantités sur la peau, dans l'appareil digestif et la bouche où elles tiennent un rôle essentiel dans la digestion et la production de vitamines.

Ces relations sont en général bénéfiques aux deux partenaires, on parle alors de symbiose ; ou la bactérie peut être indifférente à son hôte et être un simple commensale.

Par ailleurs, certaines bactéries nuisent à la santé de l'organisme infecté et sont alors définies comme pathogènes. Elles prolifèrent le plus souvent en extracellulaire, néanmoins certaines espèces se répliquent en intracellulaire. L'infection peut être localisée ou se généraliser à l'ensemble de l'organisme via la lymphe ou le sang, on parlera alors de bactériémie. **2***

4) Virulence et immunogénicité

La virulence est la capacité à induire une maladie infectieuse. **2***

L'immunogénicité est la propriété de déclencher une réaction immunitaire. **3***

Ainsi la virulence est obligatoirement liée à un phénomène d'immunogénicité, mais la réciproque n'est pas vraie.

En effet, si on prend l'exemple du vaccin, les micro-organismes, atténués ou tués, qu'il contient sont dotés d'un pouvoir immunogène mais dépourvus de virulence.

De cette manière, les antigènes vaccinaux vont déclencher une primo-infection qui donnera lieu à une réponse immunitaire innée, puis une réponse

2* : Cours de Mr. Pasquier, Bactériologie et virologie générale, année 2009-2010.

3* : Cours Mme Bertrand, Immunologie, année 2012-2013.

immunitaire spécifique. Cette cascade de réactions aboutira à la formation de lymphocytes B et T mémoires qui sauront efficacement combattre le pathogène lors d'une seconde infection.

Le patient vacciné a alors acquis une protection immunitaire contre un agent infectieux donné. **3***

5) Acquisition d'une mémoire immunitaire : mécanisme d'action.

A/ Pénétration du micro-organisme

Le pathogène est tout d'abord présent à la surface de l'hôte au niveau de ses épithéliums. Il peut pénétrer à l'intérieur de l'organisme par deux mécanismes :

-**La pénétration passive** qui se fait grâce à une brèche dans l'organisme comme les voies aériennes supérieures, l'appareil urinaire ou une plaie infectée ; cas des virus et de la plupart des bactéries.

-**La pénétration active** quant à elle se fait au moyen de cellules hôtes utilisées comme vecteurs. Par exemple, les bactéries du genre *Salmonella* et *Shigella* utilisent les cellules épithéliales alors que le bacille de la tuberculose utilise les phagocytes. **2***

B/ Réponse immunitaire innée **3***

Une fois le pathogène entré dans le corps de l'hôte, on parle d'infection locale qui va déclencher la mise en place de 3 types de défenses spécifiques de l'immunité innée :

2* : Cours de Mr. Pasquier, *Bactériologie et virologie générale*, année 2009-2010.

3* : Cours Mme Bertrand, *Immunologie*, année 2012-2013.

a- La barrière cutané-muqueuse

Grâce à leurs caractéristiques physiologiques, les épithéliums s'auto-protègent des agressions extérieures grâce à la desquamation ; aux mouvements propres à certains organes comme le péristaltisme intestinal, la toux ou l'éternuement ; et également grâce au renouvellement des fluides liquidiens tels que les larmes, l'urine ou la salive.

D'autre part les propriétés chimiques des sécrétions telles que les lysozymes contenues dans la salive et la sueur, le pH acide des urines, ou les acides gras sécrétés par les glandes sébacées de la peau, sont efficaces pour lutter contre de nombreux micro-organismes.

Par ailleurs, la flore bactérienne saprophyte et l'activation du système du complément sont des facteurs biologiques qui ont également un rôle de défense.

b- La fièvre

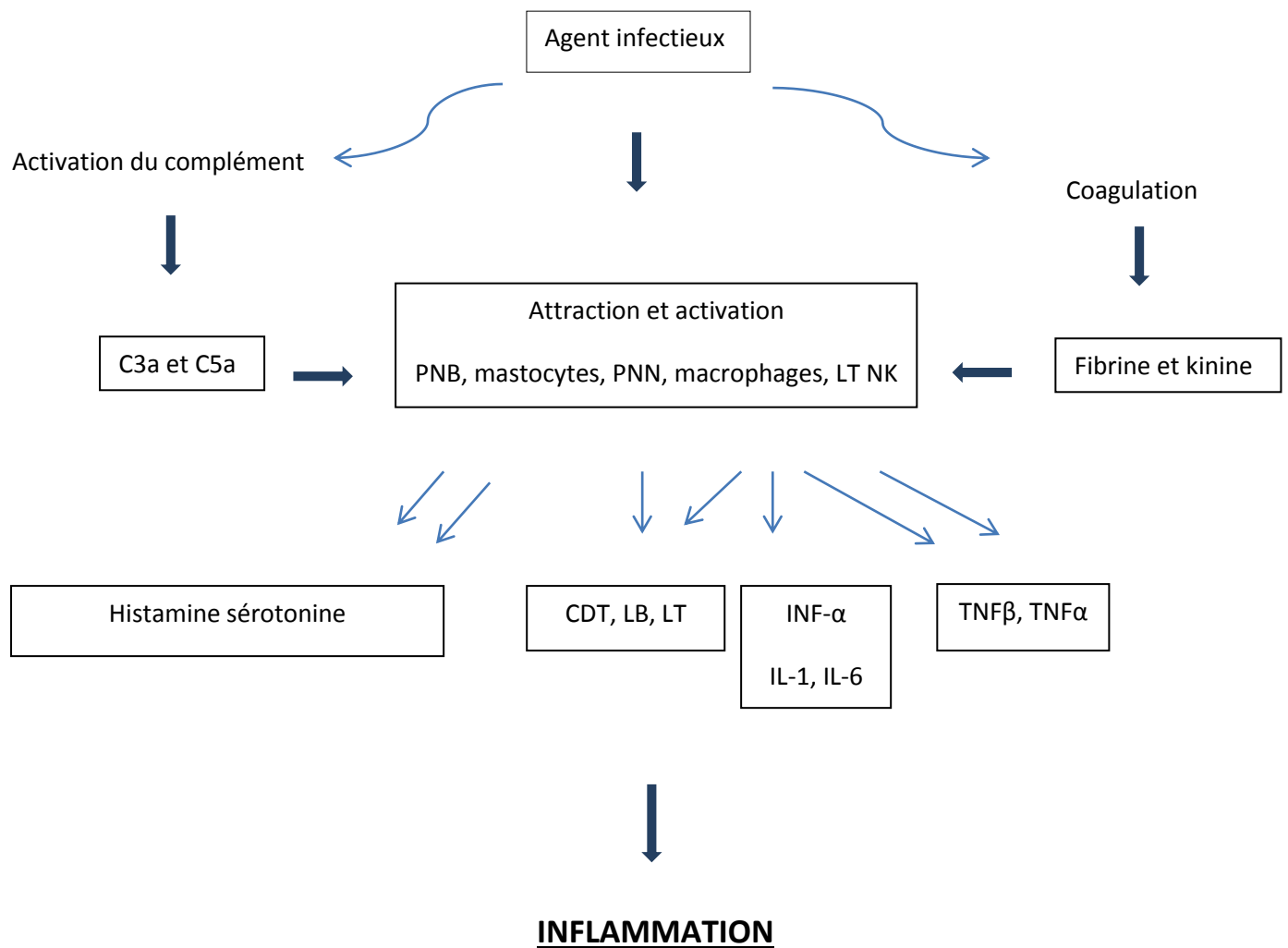
Cette augmentation de température de l'organisme, inhibe la croissance de la plupart des pathogènes et favorise l'apprêtement des antigènes par digestion et présentation des épitopes aux lymphocytes B.

c- Les défenses tissulaires

Elles mettent en jeu, d'une part les cellules tueuses NK (Natural Killer) qui tuent les cellules infectées par sécrétions d'agents chimiques. Et d'autre part, les phagocytes qui vont agir par capture et digestion.

Suite à la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par les premières cellules phagocytaires, arrive la réaction inflammatoire aiguë.

Figure 1 : Mise en place de la réponse inflammatoire innée. **3***



De cette manière le système immunitaire inné a une apparition quasi-immédiate et est non spécifique. Il met en jeu des récepteurs de reconnaissance à large spectre : les PRR (Pattern Recognition Receptor ou récepteur de reconnaissance d'un motif moléculaire).

C/ Réponse immunitaire acquise 3*

a- Reconnaissance spécifique : BCR et TCR

Le système immunitaire acquis ou retardé se caractérise par l'utilisation de récepteurs ultra-spécifiques à reconnaissance très étroite. On compte parmi ces récepteurs, le BCR porté par les lymphocytes B et le TCR porté par les lymphocytes T.

b- Une réponse cellulaire spécifique

Des lymphocytes B et T spécifiquement créés pour lutter contre le pathogène responsable de l'infection sont créés.

Ce phénomène a été activé par les cytokines libérées lors de la réponse inflammatoire. Le système immunitaire inné avait alors initié des cascades de réactions chimiques aussi bien intra-cellulaires, qu'extra-cellulaires, qui aboutissent à la mise en place d'une immunité retardée bien ciblée contre l'agent pathogène.

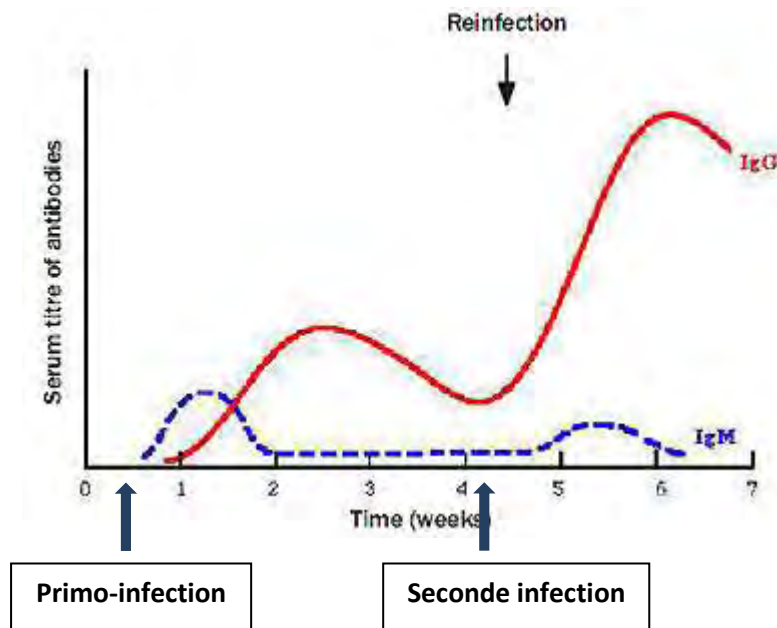
c- Une réponse humorale spécifique

Lors de la réponse immunitaire innée les seuls anticorps sécrétés sont des IgM, mais ces derniers ne sont pas assez performants pour aboutir à une guérison. De cette manière, se met alors en place la sécrétion d'IgG symbolisant l'apparition d'une réponse immunitaire spécifique.

Ainsi, 5 à 6 jours après la primo-infection, les IgM spécifiques atteignent une concentration maximale mais non suffisante pour enrayer l'infection.

Apparaissent alors des IgG spécifiques de la réponse immunitaire acquise et qui vont jouer un rôle prépondérant dans la mémoire immunitaire.

Figure 2 : Sécrétion d'anticorps caractéristiques de la réponse humorale innée lors d'une première infection et humorale spécifique lors d'une seconde infection.



Ainsi lors de la seconde infection, la réponse est plus rapide, ample, intensive et les anticorps ont une affinité accrue contre le pathogène incriminé.

Cette efficacité de réaction contre l'agent infectieux est liée à la création d'un répertoire des lymphocytes B et T mémoires suite à la primo-infection. Ils seront plus à même de réagir efficacement contre l'agresseur lors d'une seconde infection : c'est ainsi que l'organisme crée une mémoire immunitaire.

La vaccination est donc une primo-infection dûment déclenchée. Elle permet la mise en place d'une immunité optimale et performante contre un micro-organisme potentiellement capable de remettre en cause la survie de l'hôte.

6) Classification des formes vaccinales 4*

A l'heure actuelle deux types de vaccins sont majoritairement utilisés dans le cadre de la médication vétérinaire :

A/ Les vaccins contenant un agent infectieux inactivé

Cette catégorie de vaccins nécessite la production de souches d'agents pathogènes inactivés et donc tués par la chaleur ou des agents chimiques tels que le formol ou le β -propiolactone.

De cette manière les agents infectieux sont incapables de se répliquer chez un hôte vacciné, mais conservent leur pouvoir immunogène.

L'impératif à respecter pour ce type de vaccins est de réussir à conserver les épitopes de surfaces du pathogène intacts lors des processus d'inactivation.

B/ Les vaccins contenant un agent infectieux vivant atténué

Ces vaccins contiennent des souches de micro-organismes produites par différents procédés.

D'une part, une culture en milieu hostile qui permet de sélectionner des mutants avirulents. D'autre part, des techniques génétiques par modification de l'information génétique de la souche microbienne en créant une délétion ou modification des gènes de virulence, qui deviennent alors inoffensifs.

L'avantage de ce type de vaccins est d'induire une réponse immunitaire proche de celle causée par l'agent infectieux naturel. Il en résulte une immunisation prolongée de l'organisme, avec la production de lymphocytes mémoires, qui limitent le nombre de rappels.

7) Crainte publique et perte de confiance envers le monde médical

A/ La toute-puissance de l'Homme face aux infections mortelles soumises à controverses

Le vaccin a été créé dans le but de protéger les populations d'infections mortelles.

Cependant, il consiste à injecter le pathogène responsable de l'infection. Les scientifiques et le monde médical parlent de pathogène, inactivé ou vivant atténué.

Ce pathogène est même supposé créer une infection immunogène mais non pathogène. La perte de la virulence du micro-organisme, inclus dans la préparation vaccinale, est donc uniquement réalisée lors de la fabrication et la production du vaccin.

Ce sont donc des êtres humains, capables d'erreurs humaines comme tout le monde, qui ont la responsabilité de rendre inoffensif un agent infectieux mortel, dans le but de protéger la population. Les vaccinés doivent donc avoir une confiance aveugle en les industriels producteurs de ces spécialités pharmaceutiques. Cependant la foi en ces professionnels de santé est en déclin.

En effet, il existe à l'heure actuelle de nombreuses polémiques concernant la qualité, sécurité et efficacité des médicaments. Les diverses interfaces médiatiques voyant ces scandales comme des opportunités uniques de « faire le buzz » s'empressent de diffuser ces nouvelles croustillantes.

Ainsi, les populations ont développé un esprit critique et même de méfiance face aux données scientifiques.

B/ Quand les médias s'en mêlent

Les scandales du « Médiator », ou « Diane », ont nourri l'inspiration des journalistes pour dénoncer les abus des industries pharmaceutiques.

Les médias ont ainsi gagné en crédibilité vis-à-vis de l'opinion publique pour dénoncer des scandales de santé publique.

Néanmoins, il ne faut pas oublier que leur opinion n'est jamais neutre. Aucun journal à scandales n'emploi de scientifiques ou de médecins, pour dévoiler au public les effets indésirables d'un médicament.

En effet si l'on prend l'exemple du vaccin contre l'Hépatite B, la revue scientifique *Neurologie* publie en Octobre 2008, un article créant une polémique autour du risque de développer une sclérose en plaques (SEP) pour les enfants vaccinés par la spécialité EngerixB®, cette spécialité intégrant de l'aluminium dans sa formulation. Cet ion associé à un antigène potentialise la réponse immunitaire à l'origine de la protection vaccinale ; cependant, ses effets indésirables sont très controversés.

Les affirmations de la publication étaient basées sur des résultats ambigus d'une étude menée par le Professeur Marc Tardieu membre de l'unité Inserm 842 "Neuro-oncologie et neuro-inflammation" de Lyon. Il était affirmé dans cette étude qu'un enfant vacciné par l'EngerixB® avait plus de risques de développer une sclérose en plaque dans les trois ans suivant la vaccination.

Ces propos infondés ont été démentis peu de temps après par le Comité national de la pharmacovigilance, le Haut Conseil de santé publique (HCSP), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ainsi que les auteurs de l'étude précédente. Le résultat de l'analyse statistique de ce sous-groupe aurait été simplement fortuit. (2)

La vaccination contre l'hépatite B est actuellement obligatoire seulement pour certaines professions à risques, mais reste fortement conseillée pour l'ensemble de la population, et notamment chez les enfants de 2 mois à 13 ans. (3)

Dans la même lignée, le vaccin contre le papillomavirus est aujourd'hui au cœur de nombreuses polémiques bien que son administration reste fortement préconisée pour les jeunes filles de 11 à 14 ans. (3)

Ainsi le pouvoir des médias est non négligeable. Ils se prononcent en tant que pourfendeur de la santé publique.

Cependant, sans fondements scientifiques assurant la véracité de leurs propos, ils empêchent une partie de la population d'accéder à une prévention médicale salvatrice.

C/ Réglementation et mise sur le marché des vaccins

a- Le dossier d'AMM

Chaque laboratoire pharmaceutique désirant introduire un vaccin sur le marché doit, comme pour tout médicament, déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM), qui sera minutieusement étudié par l'Agence Européenne du médicament (EMA) ou l'Agence Nationale de Sécurité du médicament (ANSM) selon la procédure initiée.

Ainsi, les industriels se doivent de regrouper un ensemble de données concernant, les risques liés à la préparation du produit, en décrivant l'ensemble des impuretés qu'il peut contenir en précisant, bien-sûr, leur toxicité. Doivent ensuite être décrites des données toxicologiques liées à des études non cliniques, puis des études cliniques.

Le dossier d'AMM a pour but d'évaluer la qualité et l'ensemble des risques potentiels de toute spécialité pharmaceutique.

Suite à un examen complet de ce dossier par les autorités de santé, l'autorisation de mise sur le marché peut alors être accordée au demandeur.

Néanmoins, si une description est incomplète ou si un doute persiste quant à une éventuelle défaillance dans la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, le dossier d'AMM est rejeté jusqu'à ce que toutes les exigences soient dûment et clairement renseignées. **5***

b- Publication d'un Avis de la Commission de Transparence

La Commission de la Transparence est une instance scientifique appartenant à la Haute Autorité de Santé.

Elle a pour mission d'évaluer le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service médical Rendu (ASMR) pour chaque spécialité prétendant à une inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Ces indicateurs sont déterminés en prenant en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité ainsi que les effets indésirables du médicament et sa place dans la stratégie thérapeutique.

De cette manière la Commission de Transparence publie des informations pertinentes et indépendantes sur chaque spécialité et ainsi contribue au bon usage du médicament.

c- Un circuit particulier de mise sur le marché des vaccins

En général, pour la demande de mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques les industriels peuvent faire choisir le type de procédure, nationale, par reconnaissance mutuelle ou centralisée, qu'il souhaite en fonction du marché national ou européen visé pour la mise sur le marché. En ce qui concerne les préparations vaccinales, les laboratoires producteurs n'ont pas le choix et doivent suivre la démarche d'une procédure de demande d'AMM centralisée.

Après octroie de l'AMM par les autorités compétentes, les industriels produisent les lots de médicaments conformément aux dispositions décrites dans le dossier d'AMM. Ils libèrent ensuite eux-mêmes les lots de spécialités pharmaceutiques qui seront commercialisées, après contrôle de certains d'entre eux.

De plus, les Laboratoires Officiels de Contrôle (OMCL) de l'ANSM effectuent, entres autres activités, des contrôles des médicaments disponibles sur le marché en prélevant, de façon aléatoire, quelques lots de spécialités.

En revanche, concernant les spécialités vaccinales un échantillon de chaque lot produit doit être envoyé à un OMCL de référence qui aura la charge après contrôle de chacun d'entre eux, de libérer les lots de préparations vaccinales. Dans ce cas, on parle communément de libération paramétrique : concept définit par une libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF.

Ainsi pour l'ensemble des vaccins, une garantie supplémentaire de la maîtrise dans le temps, de la sécurité et de la qualité pharmaceutique est apportée grâce à un concept de libération lot par lot par une autorité indépendante en parallèle du fabricant, en France il s'agit de l'ANSM.

En effet, 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. De plus, 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.

Ce système particulier de libération des lots, place les laboratoires de l'ANSM au premier rang des centres de libération de vaccins en Europe. Près de 40% des lots de vaccins utilisés en Europe et environ 50% des doses de vaccins administrées en France chaque année, sont libérées par l'ANSM. De même, l'Organisation des Nations Unies libère des vaccins lot à lot pour l'Organisation Mondiale de la Santé lors de la mise en place programmes vaccinaux. (4)

Ce circuit particulier de mise sur le marché des spécialités vaccinales, permet un contrôle de tous les lots destinés à être libérés. De cette manière, le système d'assurance qualité des produits vaccinaux est optimal et offre une surveillance accrue des paramètres critiques de chaque préparation, avant leur commercialisation.

d- Institut de Veille Sanitaire et Pharmacovigilance

L'Institut de Veille Sanitaire est une haute instance de santé publique et de surveillance épidémiologique.

Elle se compose de plusieurs Cellules Interrégionales d'épidémiologie (Cires) réparties par région.

Son rôle est de surveiller en permanence la santé des populations. Pour ce faire, elle centralise l'ensemble des données de pharmacovigilance émises. Ces données peuvent émaner : des Agences Régionales de Santé (ARS), des centres hospitaliers, ou même de patients. Toute personne peut déclarer un effet indésirable ou suspect d'un médicament. Ces informations sont minutieusement étudiées par des professionnels agréés.

L'InVS a ensuite pour mission de mettre à jour les connaissances en matière de sécurité sanitaire et d'informer l'ensemble de la population. (5)

Les médicaments ne sont pas des produits de consommation anodins et présentent toujours des effets thérapeutiques bénéfiques associés à des effets indésirables.

Néanmoins, tout médicament présent sur le marché est soumis à de lourdes études et contrôles très pointus, afin de minimiser au maximum ces risques.

Il est donc préférable de suivre les recommandations des autorités de santé publique en ce qui concerne la prévention vaccinale, plutôt que les propos infondés de journalistes ingénus en la matière.

D/ Devoir d'information des scientifiques envers le public

Deux médecins américains, travaillant au sein de l'unité de recherche des maladies infectieuses à l'Hôpital pour enfants de Philadelphie, ont mis en lumière la nécessité de transmission du savoir scientifique. (6)

Néanmoins ce partage de connaissances n'est pas toujours facile. Par exemple, les chercheurs connaissent le principe de fabrication, le mécanisme d'action et les effets indésirables potentiels des vaccins.

Cependant, la théorie seule ne suffit pas à prévoir précisément la réaction immunitaire induite par la préparation vaccinale. En effet, le corps humain n'est pas une machine et n'a pas un système de fonctionnement binaire : $1+1$ n'est pas forcément égal à 2. Chaque cellule réagit en fonction de son environnement et des caractéristiques qui lui sont propres.

De plus, il est bien connu que chaque être est unique, même au sein d'une seule espèce. On ne peut donc pas généraliser un postulat à l'ensemble des individus qui la constituent.

C'est dans ce sens que Larrou B. et Offit P. (6), ont énoncé cinq grandes lignes directrices à suivre, afin que la crainte de la nouveauté ne prive personne du bénéfice des avancées scientifiques :

1* Il faut en toute circonstance soutenir la science et ses principes même si ce n'est pas toujours une tâche facile, cette dernière faisant souvent l'objet de critiques ou de remises en questions.

2* Ne jamais considérer que les destinataires d'un message ne sont pas assez nombreux. Toute connaissance pouvant être transmise doit l'être, même au plus petit nombre.

3* Ne jamais laisser circuler une fausse information sans la démentir ardemment.

4* Ne pas penser que quelqu'un d'autre, de plus qualifié ou de mieux placé à déjà diffusé les renseignements car ce n'est pas le cas. Il faut savoir saisir chaque opportunité pour partager les données issues de la recherche.

5* Se souvenir que chaque scientifique a un devoir d'information et de transmission de son savoir.

Ainsi l'ensemble des professionnels se mobilisent afin de protéger la santé publique.

Les scientifiques, les médecins, aussi bien que les législateurs, ou les industriels, s'accordent pour défendre ce but commun. Néanmoins, cette bulle de confiance qu'ils tentent de préserver est, la plupart du temps, menacée par les propos infondés des médias.

L'opinion publique pose aujourd'hui un œil critique sur les grands principes scientifiques. La population doit donc être rassurée.

De cette manière, il est dans l'obligation de chacun de diffuser les connaissances acquises concernant les progrès médicaux afin qu'ils soient profitables à tous.

Après cette vision globale concernant les fondements et la place de la vaccination dans notre société, nous illustrerons nos propos par l'exemple de la brucellose.

La vaccination existe donc depuis 1885, soit 130 ans. Au fil de toutes ces années, cette avancée médicale a été soumise à controverses comme la plupart des produits de santé, aucun n'étant dénué d'effets indésirables potentiels. Cependant, en parallèle les découvertes en immunologie ont également fait un bond en avant ;

permettant la mise au point de vaccins toujours plus performants contre les micro-organismes qui nous envahissent.

Nous étudierons ainsi dans un second temps, le cas particulier de la brucellose. Zoonose potentiellement mortelle pour les animaux ou les Hommes si elle n'est pas correctement traitée. Cette zoonose, bien connue des pays développés, pourrait de prime abord, être facilement éradiquée. Cependant cette pathologie subsiste, et est même en recrudescence dans les pays en voie de développement, nous tenterons ainsi d'en élucider les causes. Nous analyserons également les moyens mis en place afin que le vaccin anti-brucellique enraye la propagation de la maladie.

II_ Traitement de zoonoses : efficacité et points critiques de la stratégie vaccinale

1) Vaccination contre les zoonoses

Une zoonose est par définition, une maladie portée par un animal et transmissible à l'Homme.

La contamination peut se faire directement, par contact avec l'animal notamment par le sang, la salive, les urines ou autres sécrétions naturelles. Par ailleurs, elle peut se faire indirectement, par ingestion d'aliments souillés.

De cette manière, les vaccins contre les zoonoses telles que la brucellose, la rage ou la tuberculose bovine, sont un véritable atout pour préserver la santé des populations.

Cependant, nombreuses sont les zoonoses contre lesquelles il n'existe pas encore de vaccin. Ce dernier pouvant être considéré comme une « panacée mondiale ». En particulier contre le virus *E. Bola*, qui a fait de plusieurs milliers de morts en fin d'année 2014, et contre lequel aucun vaccin n'a encore été commercialisé.

Parmi les zoonoses, nous nous intéresserons maintenant, à titre d'exemple, à la brucellose, une pathologie bien connue des pays développés ; contre laquelle plusieurs spécialités vaccinales vétérinaires existent, et qui pourtant persiste. Nous étudierons ainsi les différentes formes cliniques de la maladie, les modes de transmissions, la stratégie vaccinale mise en place selon les différents pays, dont nous discuterons l'efficacité.

2) Stratégies développées pour lutter contre une zoonose bien connue : une efficacité discutable

Dans cette partie nous allons développer l'exemple de la brucellose en faisant le point sur les vecteurs connus de l'agent pathogène et son mode de transmission.

Cela nous conduira ensuite à rappeler les traitements et vaccins existants pour cette pathologie et à considérer les aspects épidémiologiques.

A/ Description de l'agent infectieux

L'agent pathogène responsable de la Brucellose est appelé Brucella. Il appartient au type bactérien et existe sous forme de dizaines d'espèces différentes dont les plus menaçantes pour l'Homme sont : *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*.

Ces bactéries sont responsables chez l'Homme d'une brucellose connue également sous le nom de : fièvre de Malte, mélitococcie, fièvre de Bang ou fièvre ondulante méditerranéenne. (7)

B/ Réservoirs et vecteurs

a- Vecteurs maîtrisés : bovins, caprins, ovins, canins

Le réservoir principal de la maladie est représenté par les bovins contaminés par la forme *B. abortus*.

D'autre part, les ovins et les caprins, peuvent transmettre la forme *B. melitensis* qui pose un problème majeur de contamination du lait, notamment dans les pays où l'infection est enzootique. Les ovins peuvent être atteints par la forme *B. ovis* dont la transmission reste, quant à elle, limitée aux brebis et béliers.

En ce qui concerne les animaux domestiques, le chien peut être porteur de *B. abortus*, *B. melitensis*, ou *B. suis*. Ces trois formes sont potentiellement infectantes pour l'Homme. (8) En outre, le chien est également porteur de l'espèce *B. canis*, dont la propagation naturelle n'a lieu que dans la population canine, nous ne nous intéresserons donc pas spécifiquement à cette forme de bactéries.

b- Vecteurs émergents : porcins, sangliers, lièvres, animaux marins

De nouveaux réservoirs apparaissent dans le règne animal. En effet, depuis une trentaine d'années on assiste à une contamination croissante d'élevages porcins atteint par la forme *B. suis*. Cette contamination trouve son origine dans la faune sauvage, par infection de sangliers ou encore de lièvres. (9)

Cette extension du réservoir de brucellose se concentre au niveau de l'Europe, notamment à cause de la présence de lièvres et de chiens domestiques qui jouent un rôle prépondérant dans la propagation de la bactérie *B.suis*. (8)

D'autre part, depuis l'isolement d'un type *Brucella* porté par des mammifères marins en 1994 : *Brucella pinnipediae* et *Brucella cetaceae* ; les chercheurs se sont afférés à étudier et maîtriser la pathogénicité de ces nouvelles souches. Ces deux types de bactéries ne sont pas inoffensifs pour l'être humain. En 2001, deux cas ont été décrits, correspondant à des formes de brucellose aiguë grave. Les signes cliniques étaient une neurobrucellose pour l'un et un granulome intra-cérébral pour l'autre nécessitant de lourdes antibiothérapies pour parvenir à des rémissions complètes.

L'étude de ce réservoir marin ne sera pas développée par la suite. De nombreuses études étant à l'heure actuelle en cours et les connaissances restant encore floues quant à la maîtrise de ces pathogènes.

De plus, il y a eu jusqu'à aujourd'hui, seulement deux cas de brucellose ayant pour origine la faune marine. (10)

Néanmoins, il est important d'avoir connaissance de cette nouvelle faune contaminante, tant d'un point de vue épidémiologique, afin de prévenir une épidémie, que d'un point de vue industriel, afin d'étudier l'opportunité de développer de nouveaux médicaments.

Les principales espèces de *Brucella* et leurs réservoirs sont présentées dans le tableau 1 ci-après.

Tableau 1 : Réservoirs des espèces brucelliennes et pathogénicité pour l'Homme. (11)

Espèce	Biovars	Réservoir	Pathogénicité pour l'Homme
<i>B. melitensis</i>	1-3	Caprins, ovins, camélidés	Très forte
<i>B. abortus</i>	1-6 ; 9	Bovins, camélidés, yacks, buffles	Forte à très forte
<i>B. suis</i>	1-5	Suidés (1-3), lièvres (2), caribous et rennes (4), rongeurs sauvages (5)	Forte pour les biovars 1 et 3, modérée pour le biovar 4, faible pour le biovar 2 et inconnue pour le biovar 5
<i>B. canis</i>	-	Canidés	Faible
<i>B. ovis</i>	-	Ovins	Non pathogène
<i>B. neotomae</i>	-	Rongeurs	Inconnue
<i>B. pinnipediae</i> et <i>B. cetaceae</i>	-	Baleine, dauphins, phoques, morses	Forte pour certaines espèces, inconnue pour les autres

B/ Mode de transmission de l'agent infectieux : *B. abortus*, *B. melitensis* ou *B. suis*

a- *Bovins, ovins, caprins, porcins*

La dissémination au sein des animaux d'élevage, se fait majoritairement par libération de bactéries dans les sécrétions sexuelles des animaux infectés.

Ainsi les animaux appartenant à un même troupeau ou même élevage se transmettent facilement la brucellose.

Les micro-organismes se propagent dans l'environnement et contaminent les espèces aux alentours par les voies aériennes supérieures, l'oropharynx, et la conjonctive.

D'autre part, lors de la parturition, les sécrétions de la mère sont abondantes, il y a libération de fluides organiques en grande quantité, ce qui majore le risque de transmission de l'infection. (8)

b- Animaux domestiques canins

Les chiens sont la plupart du temps contaminés par ingestion d'aliments ou d'animaux sauvages contaminés.

La propagation de l'agent infectieux peut s'effectuer lors de contacts rapprochés mettant en jeu des sécrétions génitales. Néanmoins, aucun cas de contamination n'a été rapporté lors de la vie en communauté de porteurs infectés en présence d'individus sains. (8)

c- Etre humain

Le principal mode de transmission dans la population générale reste la voie alimentaire, notamment par l'ingestion de lait souillé qui pose un problème de santé publique majeur dans les pays en voie de développement. En effet, dans certaines régions le lait constitue une des meilleures sources de protéines.

Néanmoins, on constate que la teneur en micro-organismes viables, dont les bactéries de type *Brucella*, diminue par le simple fait de porter le lait à ébullition (cf. Tableau 2). De même, on note que plus l'affinage d'un fromage est long plus le nombre de germes portés par le produit diminue.

Tableau 2 : Durée de survie des brucelles dans quelques produits laitiers. (11)

Produit laitier	Espèce brucellienne	Température en °C	Durée de survie
Lait	<i>B. abortus</i>	71	5-15 secondes
	<i>B. abortus</i>	38	< 9 heures
	<i>B. abortus</i>	25-37	24 heures
	<i>B. abortus</i>	0	18 mois
Crème	<i>B. abortus</i>	4	6 semaines
	<i>B. melitensis</i>	4	4 semaines
Crème glacée	<i>B. abortus</i>	0	30 jours
Beurre	<i>B. abortus</i>	8	142 jours
Fromages			
• Feta	<i>B. melitensis</i>	-	4-16 jours
• Pecorino	<i>B. melitensis</i>	-	< 90 jours
• Roquefort	<i>B. abortus et melitensis</i>	-	20-60 jours
• Camembert	<i>B. abortus</i>	-	<21 jours
• Cheddar	<i>B. abortus</i>	-	6 mois
• Fromage blanc	<i>B. melitensis</i>	-	1-8 semaines
• Petit lait	<i>B. abortus</i>	5	> 6 jours

Par ailleurs, la brucellose appartient aux maladies professionnelles touchant préférentiellement les vétérinaires ou agriculteurs, ces professions étant souvent amenées à avoir un contact proche avec des animaux d'élevage.

Par exemple, le vétérinaire lors du vêlage, ou un ingénieur chargé de réparer une machine défectueuse, sont fortement exposés à la brucellose, et d'autant plus s'ils doivent travailler avec des objets tranchants.

Par ailleurs, un simple monticule de fumier laissé à l'air libre contamine tout l'environnement proche. En effet, les bactéries brucelliques y survivent pendant plusieurs mois. (8)

La transmission de l'agent pathogène se fait ainsi par contact sur une peau lésée ; ou par des mains souillées lors de contacts avec des sécrétions animales contaminées (produits d'avortement...), portées au niveau des muqueuses ORL ou conjonctive.

Par ailleurs, la maladie est aussi susceptible d'atteindre les personnes travaillant en laboratoire, par inhalation d'air contaminé lors de la manipulation de liquides infectés. (7)

C/ Signes cliniques

a- Bovins, caprins, ovins

Ces espèces sont touchées au niveau du tractus génital, engendrant dans la plupart des cas, un avortement si la femelle est gravide. Chez, ces dernières, on note aussi une infection des glandes mammaires, expliquant la contamination du lait et en partie, la propagation de la pathologie.

Chez les mâles on observe plus particulièrement une orchite ou une épididymite, parfois responsables de stérilité.

La plupart des veaux nés d'une mère contaminée se rétablissent spontanément et ne sont pas potentiellement plus sensibles à la contraction de la brucellose à l'âge adulte. (8)

b- Animaux domestiques canins

Les chiennes sont atteintes de stérilité ou d'avortement si elles sont en période de gestation.

Les mâles quant à eux, présentent couramment une épididymite avec dermite scrotale. Leur sperme est alors généralement anormal contenant des leucocytes ou des agrégats de spermatozoïdes.

On peut également observer chez les deux genres une bactériémie au long terme qui peut durer deux ans, voire plus longtemps.

Des cas de discospondylite des vertèbres lombaires ou d'uvéites récurrentes, ont également été rapportés lors d'infections dues à *Brucella* chez les chiens. (8)

c- Etre humain

Chez l'Homme, la contraction d'une bactérie brucellique est dans la plupart des cas asymptomatique.

Néanmoins, le schéma de propagation de l'agent infectieux est le même que chez les animaux. Ils disséminent tout d'abord dans le système lymphatique, puis arrive la bactériémie, enfin l'agent infectieux atteint les organes génitaux.

Ainsi les premiers signes cliniques patents sont ceux d'une bactériémie aiguë, dont notamment : une fièvre ondulante, une asthénie, des sueurs nocturnes, des arthralgies et myalgies. Ces symptômes persistent durant 15 à 20 jours. (7)

La bactériémie est caractéristique de la forme aiguë de la pathologie. Si l'infection reste latente et devient chronique, on retrouve des complications semblables aux symptômes plus localisés retrouvés dans les espèces animales. (8)

Les formes cliniques sont alors des infections ovariennes, des orchio-épididymites, des infections ostéo-articulaires comme la spondylodiscite, ou encore une atteinte cardiaque qui est responsable de 0,6% des cas de létalité liés à la brucellose chez l'être humain. De façon plus atypique, les bactéries brucelliques peuvent atteindre le foie, ou la sphère neurologique, (7) comme le démontre l'exemple de contamination par la forme *Brucella* issue d'un réservoir animal marin. (10)

De cette manière, on peut donc conclure que pour chaque espèce, les conditions de transmission de la pathologie sont dépendantes du climat et des mesures d'hygiène en vigueur dans un environnement donné.

D/ Traitements

a- Bovins, caprins, ovins, porcins

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement symptomatique pour les animaux d'élevage. Ainsi, en cas de dépistage positif d'un animal, le protocole appliqué est l'abattage.

Cette mesure est souvent économiquement coûteuse pour les agriculteurs qui voient leur élevage décimé.

C'est pour cette raison que la prévention par vaccination est essentielle dans les pays où la pathologie n'a pas encore été éradiquée. (8)

b- Animaux domestiques canins

Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement antibiotique reconnu comme étant officiellement efficace pour traiter les chiens porteurs d'une forme de *Brucella*.

En effet, même si certains schémas thérapeutiques, encore au stade expérimental, permettent d'atténuer les signes cliniques présentés par l'animal, ce dernier restera excréteur de la bactérie tout au long de sa vie.

Le protocole en vigueur est donc le même que pour les animaux d'élevages et recommande l'abattage de tout chien dont les tests sérologiques ont révélés une contamination positive à une bactérie de type *Brucella*. (8)

De telles mesures sont prises afin d'enrayer autant que possible le risque de dissémination des micro-organismes, voire d'épidémie.

c- Etre humain

Le traitement de choix recommandé par l'OMS et par l'ANSM est l'association suivante :

→ Rifampicine 900mg en administration PO (Per os, voie orale) en 1 prise par jour le matin.

→ Doxycycline 200mg en administration PO en 1 prise par jour le matin.

Ce traitement permet de contrer au mieux une brucellose aiguë et donne un taux très faible de rechutes.

Pour les enfants de plus de huit ans le schéma d'administration est le même mais les doses sont à adapter en fonction du poids :

→ Rifampicine 10 à 20 mg/kg/j (sans dépasser la posologie de l'adulte) en administration PO en 1 prise par jour le matin.

→ Doxycycline 4 mg/kg/j (sans dépasser la posologie de l'adulte) en administration PO en 1 prise par jour le matin.

L'administration de ce schéma thérapeutique est basculé par voie intraveineuse (IV) en cas d'aggravation de l'état de santé du patient.

Dans le cas particulier où l'état général du patient s'aggrave, une alternative thérapeutique existe pour le traitement de l'adulte, ou de l'enfant de plus de 8 ans, par administration de :

→ Doxycycline 4 mg/kg/j en perfusion lente de 60 minutes par voie IV, en 2 prises par jour.

→ En association avec la Gentamicine 3 à 5 mg/kg/j par voie intramusculaire (IM) ou IV en 2 administrations par jours, et pendant 7 jours seulement ! Les aminosides étant fortement néphrotoxiques et otoxiques.

Quel que soit le patient traité, le traitement dans son ensemble (sauf indication contraire) dure 21 jours, en cas de traitement prophylactique suite à une exposition à risque (professionnels exposés). Il est de 45 jours pour les personnes ayant déclaré de façon symptomatologique la maladie.

De plus, le traitement décrit ci-dessus a une efficacité bien établie et reconnue par l'ANSM, l'INRS, et l'OMS qui s'accordent pour le présenter comme le traitement de première ligne. (7) (8) (12)

Concernant les femmes enceintes, l'ANSM et l'OMS ne font pas de distinction, le traitement de choix reste l'association Rifampicine + Doxycycline sans changement de posologie. Alors que l'INRS recommande l'association Triméthoprim + Sufaméthoxazole qui est le traitement de première ligne pour les enfants en bas âge.

En effet, pour les enfants de moins de 8 ans les recommandations officielles préconisent l'administration de médicaments selon le schéma suivant :

→ Rifampicine 10 à 20 mg/kg/j en 1 à 2 prise PO par jour (sans dépasser la posologie usuelle de l'adulte).

→ En association avec le Co-trimoxazole : Triméthoprim 6 à 8 mg/kg/j et Sulfaméthoxazole 40 mg/kg/j, à prendre en deux prises par jour.

La durée du traitement est toujours de 21 jours en cas de traitement prophylactique suite à une exposition à risque, et de 45 jours en cas d'infection déclarée.

En cas d'aggravation de l'état général du patient, le traitement est basculé par voie IV aux mêmes posologies. (12)

E/ Méthodes de dépistage

a- *Bovins, ovins, caprins, porcins*

Le dépistage des animaux d'élevage est délicat, et révèle souvent de faux-positifs. Décrits ci-dessous les tests les plus couramment employés (8) :

1*Le test immuno-enzymatique

Les méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA, les plus fiables sont également les plus coûteuses, elles ne peuvent donc pas être appliquées à chaque animal d'un troupeau pour une simple suspicion d'infection.

Dans la plupart des cas, les données cliniques sont confirmées par des tests sérologiques basiques, à partir de prélèvements de lait, de sécrétions vaginales, ou de tissus.

2*Le test à l'anneau : Ring Test

C'est un test de routine fiable qui permet de déceler la bactérie dans le lait de vache. Cette technique est seulement valable pour la forme bovine de la bactérie et est aujourd'hui la plus commode et la plus économique, pour le dépistage des troupeaux laitiers bovins infectés.

Cette méthode consiste à ajouter une goutte d'antigène brucellique coloré à l'hématoxyline, dans 1 ml de lait prélevé dans une éprouvette.

En cas de test positif, l'antigène s'agglutine aux globules graisseux présents dans la crème du lait présente en surface. Ainsi on observera une coloration bleutée sur le haut de l'éprouvette. D'autre part, si le test est négatif les antigènes resteront disséminés dans le lait prélevé et on ne verra pas apparaître d'anneau bleu en surface.

3*Le test de réaction allergique

C'est une méthode relativement fiable et plus facile à mettre en œuvre que les tests immunologiques, en particulier d'un point de vue économique. Ces tests peuvent être utilisés pour l'ensemble des espèces animales ainsi que pour l'Homme. Les allergènes utilisés sont des brucellines. Il existe à l'heure actuelle deux principaux types de spécialités : une préparation protéinique mise au point à l'Institut National de Recherche Agronomique (INRA), et les hydrolysats de cellules de *Brucella*, employés majoritairement en Europe et en Chine.

Les tests immunologiques plus poussés, par agglutination d'IgM spécifiques ou par épreuves de fixation du complément, sont réalisés plus particulièrement lors de vente de bétail, notamment dans le cadre de marchés internationaux.

Néanmoins, la fiabilité critique des tests, liée à l'immunité acquise des animaux lors de la vaccination, viennent souvent fausser ces analyses.

b- Animaux domestiques canins

Les chiens présentant un risque infectieux pour l'Homme sont porteurs des formes : *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*.

Les tests diagnostiques en vigueur sont donc les mêmes que pour les animaux d'élevage. (8)

c- Etre humain

Chez l'Homme le dépistage de brucellose peut être réalisé par trois tests immunologiques distincts :

1*La séroagglutination de Wright

Test de référence spécifique au dépistage de la brucellose. Il correspond à un test d'agglutination des anticorps sur tube.

Grâce à des dilutions successives du sérum prélevé sur le sujet potentiellement malade, il est possible de titrer le taux d'anticorps. Ainsi, on va être en mesure de déterminer si le patient a contracté une bactérie de type *Brucella*, en détectant la réponse immunitaire enclenchée pour lutter contre l'infection.

Ce test est donc un test quantitatif. De plus, sa valeur prédictive est faible car il existe de nombreuses réactions croisées avec d'autres anticorps présents dans le sérum humain.

Mais ce test peut être réalisé très tôt, et peut, potentiellement, diagnostiquer un cas de brucellose, dès deux semaines après l'infection. Il est donc particulièrement intéressant pour déceler les formes cliniques aiguës. (7)

Le test de Wright est également pratiqué sur le bétail notamment lors de marchés internationaux, afin de prouver que les animaux vendus sont indemnes et qu'il n'y pas de risque de contamination pour le pays acheteur. (13)

2*Le test ELISA

Cette méthode correspond à une agglutination des antigènes ou des anticorps présents dans le prélèvement sérique. Ainsi les molécules agglutinées seront ensuite spécifiquement révélées par une réaction immuno-enzymatique qui permettra de quantifier le taux d'antigènes ou anticorps présents dans le sérum.

C'est une technique de dépistage plus sensible et plus spécifique que le test de Wright. Cependant, elle ne peut pas être réalisée aussi précocement, et est donc particulièrement utile pour déceler les formes chroniques de la maladie. (7)

3*Le test au rose de Bengale

Le rose de Bengale est une molécule iodée de couleur rose qui va permettre de révéler spécifiquement les antigènes brucelliques agglutinés sur plaque.

Cette méthode est également appelée « épreuve à l'antigène tamponné », c'est un test qualitatif dont la sensibilité et la spécificité sont tout de même négligeables. (7)

Le test au rose de Bengale peut dans certains cas être utilisé pour diagnostiquer des animaux d'élevage. Ainsi ce test permet de séparer la population indemne de brucellose, de la population suspecte. Sera ensuite pratiquée une épreuve de fixation du complément pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

Cependant ces analyses étant assez coûteuses, on leur préférera en routine des alternatives plus économiques pour le diagnostic du bétail. (13)

Ainsi, qu'ils soient pratiqués sur des échantillons de sérums humains ou animaux, la fiabilité de ces tests est limitée, des études statistiques ayant démontré que des faux-positifs étaient régulièrement retrouvés. (14)

En effet, ces études sérologiques ont une très mauvaise spécificité en raison de la diminution de la prévalence de la pathologie au sein de l'espèce humaine, et la valeur prédictive positive (VPP) d'une sérologie positive, est plus que faible.

Une amélioration des tests diagnostiques semble aujourd'hui nécessaire. Dans ce sens, la réalisation systématique d'un isolement de la bactérie par hémoculture, ou l'envoi des échantillons suspects au CNR pour une PCR du sang

total, sont des mesures à envisager pour l'avenir si l'on souhaite être plus performants. (11)

F/ Stratégie vaccinale

a- Différents vaccins existants

Aucun vaccin destiné à l'Homme n'a été mis au point à l'heure actuelle. Cependant, il existe deux vaccins contre la brucellose destinés aux animaux, employés couramment, ainsi qu'une nouvelle spécialité dont l'efficacité n'est pas encore établie.

Dans un premier temps, avaient été mis au point des vaccins inactivés, qui, jugés trop peu efficaces, ont été abandonnés au profit de vaccins vivants atténués :

1* B19 : vaccin vivant de souche *B. abortus* naturellement atténuée, destiné principalement aux bovins.

2* Rev.1 : vaccin vivant de souche *B. melitensis* obtenue par mutation induite en laboratoire, généralement indiqué pour les ovins et les caprins.

Ces deux vaccins ont une efficacité reconnue et sont internationalement utilisés.

Un vaccin commercialisé depuis 1996, le RB 51 est constitué d'une souche rugueuse de *B. abortus* spontanément atténuée. Une étude réalisée en Argentine a prouvé son efficacité chez les bovins ayant reçu du B19 lors d'une primo-vaccination. (15)

Néanmoins, des recherches sont encore en cours pour prouver l'efficacité de cette nouvelle spécialité. En effet, bien que permettant d'obtenir une immunité acquise chez certains bovins, ses effets indésirables sont nombreux, notamment : des infections du placenta et l'excrétion en grande quantité d'anticorps anti-brucellique dans le lait des animaux vaccinés. (16)

Les deux spécialités vaccinales, B19 et Rev.1, ont une efficacité reconnue dans le monde entier et constituent aujourd'hui les deux piliers de la vaccination anti-brucellique.

Pour une efficacité maximale, il est recommandé d'administrer ces préparations dès le plus jeune âge des animaux.

L'injection se fait par voie sous-cutanée. La réponse immunitaire enclenchée durera jusqu'à l'âge adulte et même chez certains animaux, on pourra retrouver des anticorps anti-brucellique même une fois l'âge adulte atteint.

Ce dernier point pose un problème de diagnostic car comme décrit précédemment, les tests pour identifier la maladie sont basés sur le principe d'agglutination des anticorps. (17)

En France, si un animal est caractérisé comme porteur de la Brucellose, il est abattu et la plupart du temps, le troupeau entier auquel il appartenait aussi.

Cette problématique met donc en vis-à-vis : un enjeu sanitaire, afin de préserver la santé publique grâce à une stratégie vaccinale préventive, opposé à un enjeu économique, lié à l'abattage systématique du troupeau si un animal est diagnostiqué séropositif.

b- Protocole vaccinal propre à la situation sanitaire de chaque pays

A l'heure actuelle, il existe trois politiques vaccinales bien distinctes :

1* La vaccination généralisée de toute la population animale à risque de contracter la brucellose.

2* La prophylaxie mixte qui consiste en l'abattage des animaux reconnus comme malades, combinée à une vaccination sélective des animaux selon un groupe d'âge ou une zone géographique donnée selon le taux de prévalence.

3* L'abattage sanitaire seul, uniquement pour les pays dont le taux d'infections est inférieur à 1% des étables.

Tableau 3 : Stratégies de contrôle de la brucellose en fonction de la situation épidémiologique (15) :

Situation épidémiologique	Stratégie de contrôle et mesures d'accompagnement	Méthodes de surveillance	Résultats recherchés
A Prévalence élevée chez les animaux ; incidence clinique élevée chez les humains	Vaccination de masse Appui aux Services vétérinaires Utilisation rationnelle des ressources Contrôle des déplacements	Sérologie décevante (tests appropriés) Bactériologie Suivi de l'incidence chez l'homme	Passer à B
B Prévalence modérée	Prophylaxie mixte	Recensement et identification des animaux Contrôle sérologique Suivi bactériologique Communication active Coopération avec le ministère de la Santé	Passer à C
C Prévalence faible (< 1 %)	Prophylaxie sanitaire	Surveillance dans les étables et aux abattoirs Suivi sérologique Enquêtes dans les groupes cibles	Atteindre D
D Absence de la maladie	Contrôle des mouvements	Surveillance des indicateurs de risque	Maintenir cet état

Néanmoins, le choix de la stratégie vaccinale ne se limite malheureusement pas aux données épidémiologiques mais dépendra de trois grandes lignes directrices :

- 1- La prévalence de la maladie chez les animaux et chez l'Homme.
- 2- Le contexte socio-économique qui n'est pas le même par exemple pour la Normandie française et pour le Nord de l'Afrique.
- 3- La volonté politique d'éradiquer définitivement la maladie ou simplement de la contrôler à un niveau de prévalence acceptable.

Afin d'aider les différents pays à choisir la meilleure politique sanitaire, différents points précis doivent être analysés :

- 1- La structure de l'élevage et la manière dont il est entretenu au quotidien.
- 2- La capacité des services sanitaires vétérinaires et des vétérinaires privés à assurer un suivi épidémiologique permanent du bétail.
- 3- D'un point de vue politique, la prise de conscience ou non, de la nécessité de mener un programme de lutte sur de nombreuses années.
- 4- L'évaluation des ressources financières disponibles et de la possibilité d'obtenir des ressources supplémentaires, grâce à des organisations sanitaires telles que l'OMS.
- 5- Le degré de collaboration entre le ministère de la Santé et celui de l'Agriculture.
- 6- La sensibilisation de l'ensemble des éleveurs de l'intérêt de mise en place d'un programme de lutte à grande échelle, avec des règles strictes et sur le long terme.

Les recommandations concernant les posologies vaccinales sont par contre identiques au plan international :

- B19 pour les bovins à une dose ordinaire de 60×10^9 unités formant une colonie (CFU), par voie sous-cutanée chez les femelles impubères ; ou à une dose plus faible de 5×10^7 CFU, par voie sous-cutanée ou conjonctivale chez les adultes.
- Rev.1 pour les ovins et les caprins, à une dose de 10^9 CFU, à administrer de préférence par voie conjonctivale.

La vaccination devra être répétée tous les un ou deux ans à un rythme régulier, jusqu'à une diminution satisfaisante de la prévalence de la maladie et jusqu'à ce que les causes de l'épidémie, socio-économiques ou environnementales, s'améliorent.

En parallèle de la stratégie vaccinale, devront être menées des actions de formation et sensibilisation de toute la population, des éleveurs aux professionnels de santé, afin d'acquérir des gestes et des habitudes sanitaires efficaces pour enrayer la maladie, et ainsi, éviter une recrudescence. (15)

G/ Situation épidémiologique actuelle en France

a- Stratégie vaccinale efficace : un pays immunisé

La brucellose est une pathologie qui a été identifiée pour la première fois à Malte en 1887. Elle est alors décrite comme une fièvre de Malte. (17)

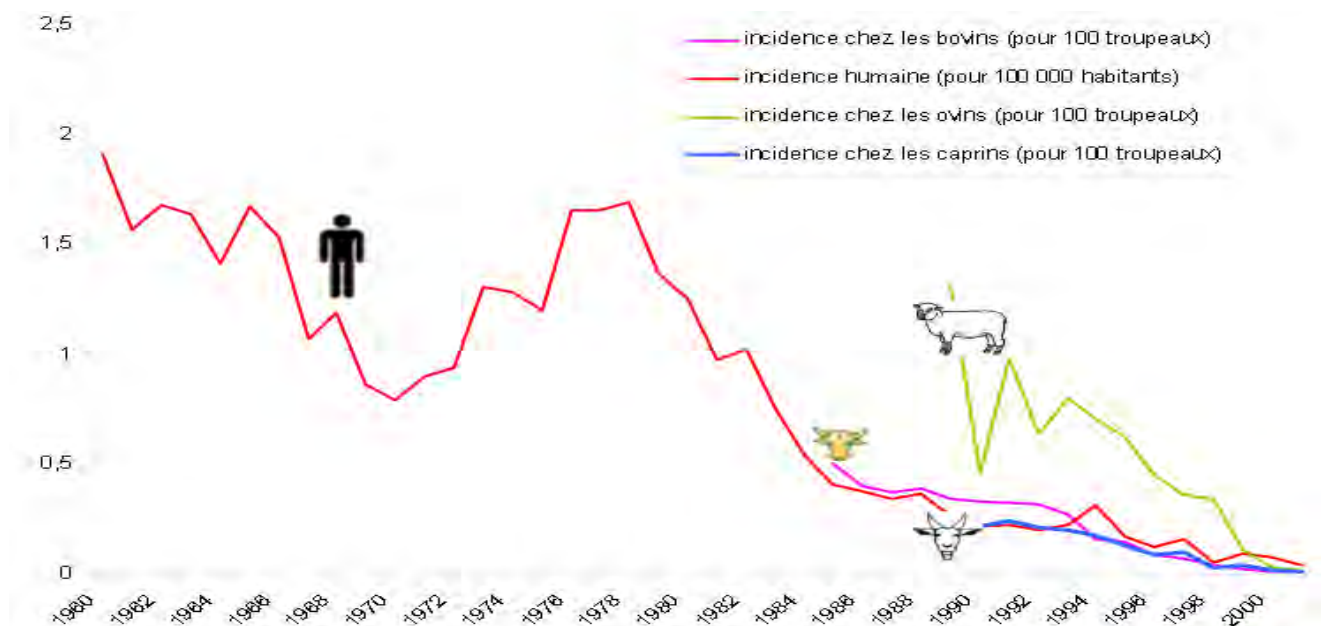
Peu à peu, la maladie s'est propagée au sein des populations animales et humaines, elle présentait alors une menace pour leur bien-être.

Ce fléau inquiétant les services de santé publique, des recherches ont été menées et ont permis d'aboutir à la mise au point de vaccins vétérinaires efficaces, afin d'éradiquer cette pathologie potentiellement mortelle, aussi bien pour les animaux que pour l'Homme.

De cette manière, la vaccination est devenue obligatoire en France en 1975, puis a été interdite en 1984.

Ainsi, pendant ces neuf années, la maladie a été supprimée du territoire français (7), comme le confirme la figure 3 ci-dessous issue d'une étude menée par l'Institut de Veille Sanitaire français entre 2002 et 2004 :

Figure 3 : Evolution de l'incidence de la brucellose chez l'Homme et les ruminants, en France. (11)



La décision de stopper la vaccination a de ce fait été basée sur des critères épidémiologiques. Mais nous allons voir qu'elle repose également sur des critères économiques.

En effet, la vaccination a été interdite car jugée inutile, mais pas uniquement. Les tests diagnostiques détectant les anticorps contenus dans le sérum prélevé sont souvent trompeurs : un animal vacciné peut se révéler positif à un test d'agglutination d'anticorps, et pourtant ne pas être porteur de la maladie. L'animal diagnostiqué comme malade devait alors être abattu de même que l'ensemble de son troupeau. Ces erreurs de dépistage, trop coûteuses pour les éleveurs ont donc contribué à l'arrêt de la vaccination.

b- Une immunité sanitaire apparente : risques de réinfection.

Ainsi, la France était un pays parfaitement indemne de brucellose depuis 2003 ; sans pour autant être à l'abri de réinfections. En effet, en 2012 deux foyers de brucellose bovine ont été confirmés sur le territoire français.

Le premier situé dans le Nord pas de Calais, a été identifié suite à l'alerte donnée par les autorités belges aux autorités françaises. Un troupeau belge, dont certains animaux avaient récemment été vendus à un éleveur français, avait été identifié comme porteur de la forme *B.abortus*. Le risque d'épidémie a donc été stoppé précocement grâce à l'efficacité des services sanitaires belges. L'épidémie n'a pas eu le temps de se propager en France, la Belgique quant à elle, a confirmé par la suite cinq autres foyers contaminés.

Le deuxième foyer se situait en Haute-Savoie dans une exploitation laitière. Le diagnostic d'une contamination par *B. melitensis* a été posé suite à un avortement. Suite aux enquêtes menées, on suppose que cette contamination venait de la faune sauvage, au sein de laquelle on retrouve encore aujourd'hui des souches *Brucella* isolées appartenant au même groupe génétique.

Néanmoins, suite à l'abattage du cheptel infecté en 2012 aucun autre cas de contamination n'a été mis en évidence. La faune sauvage, notamment les chamois et bouquetins, constituent ainsi une source potentielle de contamination qui n'est ni dangereuse ni inquiétante pour l'instant. (18)
Toutefois, des épidémiologistes travaillent sur le sujet pour prévenir une nouvelle épidémie à *Brucella*.

La France est donc parmi les pays les moins touchés par la brucellose car, son système de surveillance est permanent, efficace et d'une rapidité optimale en cas d'alerte sanitaire.

Cependant ce n'est pas le cas de tous les pays car le contexte socio-économique français est, disons-le, plutôt privilégié.

Dans ce sens, en 2012, la France a eu la chance d'avoir acheté du bétail contaminé à un pays, en l'occurrence la Belgique, ayant un système de vigilance sanitaire efficace. Les états membres de la Communauté européenne, étant dans l'obligation de respecter des règles concernant les échanges intracommunautaires de bétail, dans le but de lutter contre la transmission de maladies. (19)

Par ailleurs, les ventes de bétails se font parfois avec des pays d'Afrique plus fortement touchés par la brucellose et qui, de plus, n'ont pas un contexte socio-économique propice à une veille sanitaire optimale.

Le risque de contamination contre la brucellose est donc toujours bel et bien présent en France. De par les marchés internationaux de bétail, mais aussi par la faune sauvage que l'on ne maîtrise pas ; et qui, contrairement à l'Homme, n'a aucune notion de frontière. Certaines hypothèses décrivent la faune sauvage comme responsable de la réémergence de la brucellose en 2012. (20) (21)

Ainsi, la faune sauvage serait un relai silencieux de contamination brucellienne. Cependant, il est difficile de comprendre la transmission de la brucellose inter-espèces. En effet, la contamination bactérienne se fait par voies vénériennes. De ce fait, l'hypothèse qu'un ongulé sauvage, tel que le bouquetin, transmette la brucellose à un bovin n'est pas évidente, mais reste tout de même envisageable. (21)

De cette manière, si la faune sauvage est réellement la cause de ces récentes infections brucelliques, il est rassurant de connaître l'origine de diffusion du micro-organisme. Cependant, il est impossible de surveiller les animaux en liberté de manière aussi rapprochée que les animaux d'élevage.

Cette source de transmission de bactéries brucelliennes inquiète donc quelque peu les épidémiologistes, car on ne sait pas à l'heure actuelle, comment maîtriser ce réservoir, qui présente tout de même une menace potentielle.

c- Protocole sanitaire appliqué à l'heure actuelle en France

Tout d'abord les mesures préventives consistent à :

- Respecter des mesures d'hygiène strictes dans les élevages.
- Effectuer régulièrement des tests de dépistage en routine.
- Surveiller tout avortement suspect.

- Sensibiliser et former l'ensemble des professionnels aux risques de la brucellose.

Dans un deuxième temps, les mesures prises lors de la suspicion d'une infection sont :

- La mise sous surveillance : des animaux suspects, des personnes vivant aux alentours, des produits issus de cet élevage notamment si c'est une exploitation laitière. Les produits déjà sur le marché sont rigoureusement analysés et la vente de produits issus de l'élevage est interdite dès lors qu'un animal est potentiellement atteint.

- Les animaux malades sont mis en quarantaine afin de ne pas propager l'infection.

Enfin, en cas de confirmation du diagnostic de brucellose les actions à mener sont :

- Déclaration obligatoire de la maladie à l'Institut de Veille Sanitaire (aussi bien pour les animaux que pour l'Homme).

- Les animaux contaminés sont systématiquement abattus et la plupart du temps le troupeau entier.

- Les produits issus de cet élevage sont détruits ou subissent un traitement thermique afin d'éliminer toute bactérie potentiellement présente.

- Les locaux et effluents autour de l'exploitation agricole sont minutieusement nettoyés afin de ne pas contaminer l'environnement et éviter la propagation de l'infection dans la faune sauvage ou aux troupeaux voisins. (18)

De cette manière la France avait le statut de pays « officiellement indemne » de brucellose depuis 2005.

Cette éradication de la maladie a été possible grâce à la mise en place de vaccins efficaces et de mesures sanitaires drastiques.

Néanmoins en 2012, deux foyers de brucellose ont été identifiés sur le territoire français.

La France a donc été indemne de brucellose durant 7 ans. Dans ce sens, nous pouvons constater que, oui, la vaccination a le pouvoir d'éradiquer la maladie. Néanmoins la pathologie a refait surface sur le territoire français.

Ainsi nous étudierons par la suite pourquoi la vaccination anti-brucellique que l'on croyait être « la panacée », s'est révélée impuissante face à certains risques de contamination.

III _ Une vaccination maîtrisée mais insuffisante pour éradiquer la pathologie

1) Principales sources de contamination brucellienne aujourd'hui en France

A/La faune sauvage : un risque pour les animaux d'élevage

Suite à l'hypothèse que nous venons de dérouler concernant un réservoir sauvage, contaminant et non maîtrisé, de nombreuses investigations ont été réalisées.

D'après le Bulletin épidémiologique publié en Décembre 2013 par l'INVS en partenariat avec l'ANSES, on peut affirmer que la principale source de Brucellose en Haute-Savoie est portée par les bouquetins. (21)

En effet, suite à la contamination de 2012, une étude rapprochée des ongulés sauvages a été réalisée en Haute-Savoie.

Chez les bouquetins, aucun cas de sérologie positive à la brucellose n'avait été identifié avant 2012 en France. Cependant, suite au programme de suivi de la faune sauvage lancé en Septembre 2012, l'espèce s'est révélée être fortement atteinte par la maladie.

Sur 77 bouquetins capturés dans le massif de Bargy entre Octobre 2012 et Juin 2013, 38% ont été diagnostiqués porteurs de brucellose.

Par ailleurs au cours de la même étude, sur 55 chamois testés, un seul a été identifié atteint de brucellose. Et 30 cerfs et 44 chevreuils dépistés, se sont avérés sérologiques négatifs.

Ces derniers résultats sont venus confirmer les études épidémiologiques antérieures concernant les cervidés, parmi lesquels seuls quelques cas exceptionnels ont été dénombrés en France entre les années 1980 et 2000. De plus ils n'avaient eu aucun impact épidémiologique jusqu'alors.

Cependant, les résultats de ce programme de surveillance ont été particulièrement surprenants concernant les chamois. Des études réalisées suite à des contaminations dans le massif des Alpes, avaient diagnostiquées 40 cas au total entre 1990 et 2001.

Cette contamination diffuse Alpine, avait peu à peu disparue en même temps que l'abattage des élevages contaminés. (21)

Nous pouvons alors supposer que la résurgence de la brucellose en Haute-Savoie va se résorber tout comme celle identifiée auparavant dans les Alpes.

Néanmoins depuis les deux cas de brucellose de 2012, un cas de brucellose bovine contaminé par une forme *B.suis* a été identifié en Janvier 2014. Cette vache en provenance de Seine-Maritime était arrivée dans le Puy de Dôme fin Novembre 2013 avec 4 autres animaux.

Dès que le diagnostic a été posé, l'animal a été abattu. Par ailleurs, la forme *B.suis* est très peu pathogène pour l'Homme et pour les ruminants. De plus, les tests sérologiques étant négatifs pour l'ensemble des autres animaux, elle a été le seul animal tué. En effet, il existe actuellement une dérogation en France concernant l'abattage du cheptel entier si la contamination n'est ni de type *B.abortus*, ni de type *B.melitensis*. (22)

La forme *B.suis* est quant à elle particulièrement surveillée au sein de l'espèce des sangliers qui représente à ce jour la population majoritairement porteuse de cette forme bactérienne de brucellose. (20)

B/Les études en laboratoires d'analyses bio-médicales : un risque pour l'Homme

En France, entre les années 2002 à 2011, tout comme les animaux d'élevage, l'Homme n'a été que très peu touché par la brucellose.

Au cours de cette période, 219 cas ont été recensés sur le territoire français. Parmi eux, 183 cas soit 84%, étaient dus à la consommation de produits laitiers infectés, ou à un contact direct avec des animaux contaminés, et ce, suite à des séjours dans des pays où la brucellose est en situation épidémique inquiétante.

Si l'on fait abstraction des voyageurs ayant ingéré des produits laitiers contaminés, ou qui ont été en contact direct avec des animaux malades ; la population la plus fortement contaminée était celle des professionnels de laboratoire manipulant des formes pathogènes de bactéries brucelliennes. En effet, ils représentaient 14 des 219 cas, soit 6% des personnes atteintes.

Les autres infections étaient liées à des rechutes, ou de causes inconnues. (21)

Ainsi, la manipulation bactérienne en laboratoire d'analyses bio-médicales constitue la première cause de contamination de brucellose dans les zones dites indemnes. Ce constat est d'autant plus inquiétant que la maladie est en voie d'éradication sur le territoire.

En effet, en conséquence le nombre de médecins ayant déjà été confrontés à des cas concrets de brucellose diminue, ils sont donc de moins en moins à même de réussir à reconnaître rapidement la pathologie.

De plus les laboratoires ne sont que très peu prévenus du risque de contraction de brucellose, et des gestes de prévention à adopter. (20)

De cette manière, il est impératif de faire un rappel sur les recommandations du guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA) afin de limiter au maximum l'infection du personnel manipulateur.

Néanmoins, manquent à cet ouvrage, des recommandations concernant la prise en charge spécifique des personnes ayant été exposées à des échantillons contaminés par des brucelles. Des protocoles modèles ne sauraient tarder à être proposés étant donné la situation épidémiologique actuelle. (11)

2) Nécessité de sensibilisation

La sensibilisation en matière de pathologie, consiste à informer les populations sur les caractéristiques d'une maladie, afin de l'identifier et la soigner le plus rapidement possible, de sorte qu'elle ne se propage pas à d'autres individus ou animaux.

Elle consiste également à promouvoir les bons gestes au cours d'analyses ou de contrôles de routine afin qu'en cas de diagnostic positif, la personne chargée de l'étude ne risque pas de contracter l'infection.

De cette manière, les vétérinaires sont les professionnels les mieux informés en matière de brucellose. En effet, chargés à l'heure actuelle des visites sanitaires bovines, ils ont la responsabilité de sensibiliser les éleveurs à la déclaration obligatoire des avortements.

Ainsi, des enquêtes sanitaires organisées par les autorités françaises comme l'InVS ou l'ANSES, mettent les vétérinaires au premier plan dans le but de diffuser les informations concernant les risques et enjeux sanitaires liés à la brucellose. (24)

D'autre part, nous avons déjà pu constater que la sensibilisation auprès du personnel de laboratoire était insuffisante et source de nombreuses contaminations. Néanmoins, ce manque de rigueur dont nous avons aujourd'hui mesuré l'ampleur des dégâts, ne saurait tarder à être rectifié par la mise en place de recommandations officielles au sein du guide de bonne exécution des analyses bio-médicales. (11)

Dans ce sens, d'autres professionnels de santé tels que les opérateurs en usine de production de vaccins vétérinaires anti-brucelliques, sont également exposés à un fort risque de contamination.

Par ailleurs, le voisin d'un éleveur de bovins, totalement ingénue en matière de santé animale, peut être exposé à un risque d'infection brucellienne aux alentours de son propre lieu de vie, sans même en avoir conscience.

A l'identique, un consommateur français achetant sur le territoire français ou au cours de voyages, des produits laitiers fabriqués en zone endémique, n'ont souvent aucune connaissance concernant le risque possible de contamination par une brucelle.

Ces derniers risques de contamination brucellienne sont certes moindres, mais tout de même présents.

Dans ce sens, la maladie étant en voie d'éradication en France, la plupart d'entre nous ne connaissent pas les symptômes caractéristiques de la maladie, ce qui retarde d'autant plus sa prise en charge et sa guérison.

La sensibilisation des maladies rares en zones considérées comme indemnes est indispensable au maintien de la santé publique, en particulier lorsque des pays voisins sont toujours considérés comme endémiques.

De cette manière, l'OMS classe la brucellose dans la catégorie des zoonoses négligées.

L'organisation Mondiale de la Santé définit ce groupe de pathologies, comme des maladies infectieuses pour lesquelles les animaux sauvages ou domestiques, jouent un rôle essentiel dans la perpétuation et la prolifération de l'agent infectieux dans la nature, et dans sa transmission à l'être humain.

En chiffres, 61% des agents pathogènes pour l'Homme, et 75% des agents pathogènes émergents, sont d'origine zoonotique. De ce fait, les zoonoses négligées sont d'une importance majeure et méritent qu'on leur prête plus d'attention pour le bien de la santé publique.

En effet, l'impact sanitaire et socio-économique des zoonoses telles la brucellose, dans les pays en voie de développement se fait de plus en plus ressentir. Il y a donc une nécessité urgente de réagir face à cette menace avant que la situation, ne se dégrade, et ait des conséquences dévastatrices, aussi bien pour le pays qui perd de l'argent en étant obligé d'abattre l'ensemble des animaux porteurs de la pathologie, que pour la population humaine, exposée à un fort risque de contraction de la maladie.

C'est pour cette raison que l'OMS lance en Septembre 2005 un avis général de mobilisation contre les zoonoses négligées, en expliquant leur origine et leurs conséquences néfastes pour l'Homme, ainsi que le contexte économique des pays touchés. (25)

De cette manière, les stratégies politiques à but sanitaire ne sont pas une priorité sur l'ensemble des pays du globe. Cependant, des efforts de mobilisations et de sensibilisation internationaux doivent être réalisés afin de protéger l'Homme et les animaux du danger présenté par les zoonoses.

Ainsi pour résumer la brève étude que nous venons de réaliser concernant le cas particulier de la brucellose, la résurgence de la maladie est en partie liée à la divergence des pays en matière de politique sanitaire, à la propagation des animaux au-delà des frontières, et à une diffusion insuffisante au grand public des risques de contamination et moyens de prévention.

Par ailleurs, les pays ne mettent pas tous des vaccins à disposition de la population pour lutter contre la zoonose. Ce fait, s'explique en partie par la réglementation stricte et le niveau d'exigences techniques élevé, qui régissent la production de vaccins. En effet, ces exigences drastiques nécessitent la mise en place d'outils de fabrication toujours plus performants, gérés par un personnel possédant des connaissances scientifiques toujours plus pointues, et donc, impliquant des investissements toujours plus conséquents.

Ainsi, nous étudierions par la suite, la réglementation permettant d'assurer la production de vaccins sûrs et efficaces.

IV_ La réglementation et les guides pratiques de l'industriel pour la production de vaccins

Le vaccin B19 anti-brucellique sera pris pour exemple dans les descriptions suivantes.

Afin d'assurer la production de vaccins vétérinaires, les guidelines et directives de plusieurs autorités doivent être prises en compte.

En effet, sur le plan international les recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale de la santé) et de l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale) doivent être respectées.

Par ailleurs, d'un point de vue européen et national, ce sont les « Bonnes Pratiques de fabrication » émises par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et approuvées par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui sont à appliquer pour la production de vaccins sur le territoire français.

1) Autorités et recommandations internationales

A/ Veterinary International Conference on Harmonization (VICH)

Les VICH sont des recommandations officielles mondialement reconnues, visant à atteindre une harmonisation internationale dans l'interprétation et l'application des exigences concernant les médicaments vétérinaires.

Leur but est de réduire les duplicata de tests pour la recherche, le développement ou l'enregistrement des médicaments destinés aux animaux.

Créée en 1990, cette institution internationale réunit les autorités réglementaires ou émettant des recommandations concernant les industries pharmaceutiques, de l'Europe, des Etats-Unis et du Japon.

Elle offre de nombreux avantages comme d'éviter le chevauchement des essais cliniques, minimiser les tests expérimentaux chez l'animal, rationaliser le processus d'évaluation réglementaire des demandes de nouveaux médicaments, et de réduire les temps et ressources de développement. (26)

De cette manière, les VICH ont pour but de protéger la santé animale au niveau mondial, en standardisant les normes exigées pour tout médicament vétérinaire commercialisé, en offrant le partage international des découvertes en matière de recherche et développement.

B/ L'organisation Mondiale de la santé (OMS)

L'OMS est une autorité directrice et coordinatrice, des travaux concernant le domaine de la santé, pour l'ensemble des pays appartenant aux Nations Unies. Cette institution spécialisée de l'Organisation des Nations Unies a été créée en 1948 et son siège se situe à Genève en Suisse.

Elle a pour mission de diriger l'action sanitaire mondiale, en mettant en place des programmes de recherche en santé, en instaurant des normes et critères officiels, tel que pour la production de médicaments.

Son rôle est aussi d'émettre des opinions politiques fondées sur des données concrètes, d'apporter un soutien technique à l'ensemble des pays membres, et enfin d'être sans cesse en alerte face à l'évolution de la santé publique. (27)

Ainsi, au XXI^e siècle, l'OMS est le pourfendeur d'un accès équitable aux soins dans le monde entier.

De cette manière, l'OMS publie régulièrement des « Séries de rapports techniques » au sein desquels sont énoncées les procédures à suivre en matière de production de médicament et dans le cas présent, de vaccins à usage vétérinaire.

Il est clairement précisé dans les rapports techniques, que les pays désirant adopter les normes officielles de l'OMS comme base de leur réglementation nationale ou régionale, doivent ajouter une clause spéciale autorisant la modification de ces normes de fabrication s'ils le souhaitent.

Ces modifications seront entérinées, uniquement si elles garantissent la production d'un vaccin dont le degré d'innocuité et d'efficacité, est au moins égal, à celui qui est assuré par les normes définies initialement par l'OMS.

Dans ce sens, des preuves concrètes doivent être apportées à l'autorité nationale ou régionale de contrôle du pays demandeur de rectifications. (28) De plus, l'OMS recommande fortement que lui soit transmis tout écart aux normes initialement

définies, accompagné d'un exposé détaillé expliquant les raisons de telles corrections. (29)

C/ L'organisation mondiale de la santé animale (OIE)

L'OIE est une organisation intergouvernementale chargée d'améliorer la santé animale dans le monde entier.

Cette institution, dont le siège se situe à Paris en France, existe officiellement depuis 2003, et est issue de l'Office internationale des épizooties, créée quant à elle en Janvier 1924, d'où l'organisation tire son acronyme OIE.

On constate donc que la nécessité de combattre les maladies animale au niveau mondial, est une préoccupation de longue date.

En effet, la ténacité de certains agents infectieux, combinée à l'émergence de nouvelles pathologies, ne laissent aucun répit à ce groupe de travail chargé de trouver de manière rapide et efficace, des solutions aux problèmes de santé animale dans le monde entier.

L'OIE établit des normes, lignes directrices, et recommandations à vocation internationale dans le but de faciliter le commerce des animaux et des produits d'origine animale en limitant au maximum les risques pour la santé publique ou pour la santé animale, et ce, sans imposer de restriction commerciale injustifiée.

Ainsi, l'Organisation Mondiale du Commerce considère les principes émanant de l'OIE, comme une référence en matière de normes relatives à la santé animale et aux zoonoses.

L'OMC s'engage formellement à respecter chacun des décrets de l'OIE dans le cadre de l'Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires, norme internationale officielle reconnue par les deux parties.

L'OIE publie deux codes, terrestre et aquatique, et deux manuels, terrestre et aquatique, qui constituent les textes reconnus référents par l'OMC. (31)

Concernant le vaccin brucellique B19, seuls nous intéressent les ouvrages terrestres.

Dans un premier temps, le *Code Terrestre* est un recueil de normes visant à améliorer la santé et le bien-être des animaux terrestres ainsi que la santé publique vétérinaire dans le monde.

Il réglemente les échanges internationaux d'animaux terrestres et l'utilisation de produits issus d'animaux terrestres.

Son usage est principalement destiné aux professionnels vétérinaires, bien qu'y soient décrits des textes comme le « Transfert international et confinement en laboratoire d'agents pathogènes des animaux ». Cet ouvrage ne figurera pas parmi les textes principaux, dont doit tenir compte un industriel lors de la production d'un vaccin à usage vétérinaire.

Par ailleurs, le *Manuel Terrestre* vise également à faciliter le commerce international des animaux ainsi que des produits d'origine animale, et à améliorer les services de santé animale partout dans le monde.

Il décrit, d'une part les méthodes de diagnostic et d'autre part les procédures de production et de contrôle des vaccins et d'autres produits biologiques validés au plan international.

Cet ouvrage s'adresse quant à lui, plus particulièrement aux laboratoires chargés de diagnostics vétérinaires et de la surveillance de la santé animale, ainsi qu'aux industriels chargés de produire et distribuer des vaccins.

On y retrouve par exemple :

- les « Lignes directrices pour les normes internationales applicables aux banques de vaccins » (chapitre 1.1.10).

- l' « Application des biotechnologies au développement des vaccins à usage vétérinaire », ligne directrice 3.3.
- un protocole détaillant la technique à suivre pour la fabrication du vaccin B19 : chapitre 2.3.4. que nous étudierons plus en détail par la suite. (32)

D/ Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S)

PIC/S est l'abréviation utilisée pour décrire la « Pharmaceutical Inspection Convention » (PIC) et la « Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme » (PIC Scheme) en un seul terme.

Le premier étant un traité faisant office de texte opposable, alors que le second est une convention plus flexible signée entre plusieurs autorités de santé de différents états membres, dans le but d'échanger des recommandations en matière d'exigence sanitaire, pour les produits de santé et lors d'inspections de sites de production.

Ce regroupement d'agences réglementaires internationales qui rassemble une trentaine de pays, a été fondé le 2 Novembre 1995.

Le point de départ de ce mouvement, a été la mise en lumière d'incompatibilités entre les textes de la Pharmaceutical Inspection Convention, qui existent depuis 1970, avec les lois émanant de la Commission Européenne.

En fait, il était impossible pour des pays européens appartenant à la PIC et à la Commission Européenne, de signer des accords avec des pays non européens, eux aussi appartenant à la PIC.

En effet, seule la Commission Européenne est en mesure de signer des contrats avec des pays hors de l'Europe. De plus, la commission Européenne ne faisant elle-même pas partie de la PIC, il lui était impossible de définir de telles ententes.

Ainsi, la PIC (Pharmaceutical Inspection Convention) était une convention regroupant des lois officielles reconnues par les pays signataires, lors d'inspections mutuelles entre les états membres.

Par la suite, a donc été mise en place en 1995 le « PIC Scheme » (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), qui est un texte non officiel s'adressant plus particulièrement aux autorités de santé. Elle a pour but de faciliter le partage des recommandations concernant les inspections des établissements producteurs de produits de santé.

Elle tend donc vers une harmonisation commune des exigences lors de marchés internationaux, dans le but de protéger au mieux la santé publique. (33)

2) Autorités et recommandations américaines : Food and Drug Administration (FDA)

La FDA est une des plus anciennes institutions américaines. Elle a été créée en 1930 suite à la mise en place de la loi « Pure Food and Drugs Act » de 1906, visant à interdire le commerce interétatique de produits alimentaires ou médicamenteux falsifiés ou mal identifiés.

C'est le chimiste Harvey Washington Wiley, chef chimiste du Bureau de Chimie du Département de l'Agriculture qui a été la force motrice pour développer ce mouvement de protection de la santé publique lors de marchés internationaux. Cette préoccupation n'ayant pas encore été prise en considération par les autorités de santé auparavant, c'était donc une première en la matière.

Ainsi, la FDA est chargée d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain ou vétérinaire, des produits d'origine biologique, des dispositifs médicaux, de la chaîne d'approvisionnement alimentaire du pays, des cosmétiques et des produits émettant des radiations.

Par ailleurs, elle a pour mission de soutenir les avancées scientifiques et de diffuser les informations qu'elle a en sa possession, dans le but de permettre à chacun d'assurer au mieux son maintien en bonne santé.

Elle joue également un rôle majeur dans le contrôle du marché du tabac notamment auprès des jeunes consommateurs.

De cette manière, la FDA est l'autorité sanitaire de référence chargée de préserver la santé publique outre-atlantique. (34)

D'autre part, concernant le monde des industries pharmaceutiques, la FDA est également présente au premier plan par la publication de recommandations et normes officielles, publiées au sein des GMP.

En effet, dans le monde anglophone les bonnes pratiques de fabrication sont communément appelées « Good Manufacturing Practices » ou GMP.

Aux Etats-Unis, la première version de GMP a été publiée en 1962, alors que la France a mis en vigueur des BPF seulement en 1978.

Ainsi, toujours à la pointe du progrès les GMP américaines sont reconnues comme ayant un niveau d'exigence supérieur aux BPF européennes.

En effet, la FDA met au premier plan le souci de la santé du consommateur.

De plus, elle est la première agence à prendre en compte et à intégrer dans ses GMP les découvertes faites par les industries du monde entier dont elle a connaissance lors de ses nombreuses inspections.

La FDA et ses GMP a ainsi développé une image d'exemple et de modèle à suivre. Ne laissant rien de côté, l'exigence de la FDA est maximale, ou du moins, reconnue plus stricte que celle des autorités européennes.

Tout écart aux réglementations en vigueur est scrupuleusement étudié, la cause est analysée et doit faire l'objet d'une action correctrice afin qu'une telle déviation n'ait pas lieu une nouvelle fois.

Les autorités américaines tentent ainsi de sensibiliser tout professionnel travaillant dans l'industrie du médicament, à effectuer un travail de haute qualité en mettant en place sans cesse de nouvelles actions, afin de toujours protéger au mieux la santé du consommateur.

La FDA détient ainsi un leadership mondial encore non-égalé.

3) Autorités et recommandations européennes

A/ La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (EDQM)

L'EDQM, est une organisation créée en 1964 et dont le siège est à Strasbourg.

Sa mission est de protéger la santé publique grâce au développement, à la mise en application, et au contrôle de la mise en application, de normes de qualité définies dans la Pharmacopée Européenne.

Les règles définies dans cet ouvrage sont juridiquement contraignantes pour les pays signataires de la Convention relative à la mise en place d'une Pharmacopée Européenne ; et sont par ailleurs, mondialement reconnues comme des références scientifiques.

De cette manière l'EDQM œuvre pour la promotion et la protection de la santé humaine et animale.

D'une part, grâce à la diffusion de normes officielles regroupées dans la Pharmacopée Européenne concernant la fabrication et le contrôle de la qualité des médicaments.

D'autre part, au travers de l'émission de principes d'éthique, de sécurité et de qualité, dans le cadre de la transfusion sanguine, la transplantation d'organes, tissus ou cellules. L'EDQM coordonne également l'ensemble des Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCL) ; lutte contre la contrefaçon des produits médicaux et les activités criminelles associées, en collaborant avec les autorités nationales. De plus, elle établit des politiques visant à un suivi pharmaceutique sûr et efficace en Europe grâce à des directives.

La Pharmacopée Européenne actuellement en vigueur est la version 8.0 publiée en Janvier 2014. Elle définit des méthodes pour évaluer la composition qualitative et quantitative des médicaments.

Grâce aux monographies, elle offre la possibilité de réaliser différents essais de manière à caractériser, d'un point de vue physique ou chimique, le produit fini, les excipients et matériaux utilisés pour le conditionnement, dans le but d'exclure tout risque de contamination (35), comme par exemple, des techniques pour évaluer la qualité de l'immunosérum contenu dans le B19.

Ces tests ne sont cependant pas systématiquement réalisés en routine. En effet, la totalité des tests à effectuer, si l'on regroupe l'ensemble des substances et matériaux utilisés dans la préparation d'une seule spécialité, seraient beaucoup trop coûteux en temps et en argent pour une entreprise pharmaceutique.

De cette manière, une fois un protocole de fabrication validé et certifié conforme par des équipes de contrôle et d'assurance qualité, des procédures sont rédigées afin que la fabrication du médicament se fasse en routine.

De ce fait, l'étude de la répétabilité de la qualité du procédé de fabrication réalisé au travers des procédures, permet d'alléger l'ensemble des analyses à effectuer. Les tests effectués en routine sont alors sélectionnés pour vérifier la qualité constante des médicaments fabriqués.

Par ailleurs, si l'industriel produit un vaccin pour le commercialiser en dehors de l'Europe sur le marché américain ou japonais ; il lui sera alors recommandé de prendre connaissance du contenu des pharmacopées américaines ou japonaises qui peuvent, en certains points, différer légèrement des européennes.

B/ L'Agence Européenne du Médicament (EMA)

L'EMA est une organisation créée en 1995, dont le siège se situe à Londres. L'agence est le garant de l'évaluation scientifique des médicaments destinés à la population Européenne, quelle que soit l'industrie pharmaceutique qui a fabriqué le produit.

Dans ce sens, elle lutte pour la promotion et la protection de la santé humaine et vétérinaire.

Elle regroupe un réseau de 4 500 experts, répartis dans l'ensemble des pays de l'Espace Economique Européen, tous membre de l'EMA.

Parmi ses missions, on retrouve tout d'abord, la délivrance de l'Autorisation de Mise sur le Marché de toute spécialité commercialisée sur le territoire européen, lors d'une demande d'AMM par procédure centralisée, procédure obligatoire pour les produits issus de biotechnologies comme les vaccins.

L'ensemble des experts vont alors analyser minutieusement, point par point chaque ligne du dossier, constitué par la firme désirant commercialiser un médicament. Il y aura une étude de la qualité des matières premières et articles de conditionnement, des réactions mises en œuvre pour la fabrication, des données pré-cliniques, cliniques et toxicologiques.

Dans ce sens les experts vont tenter d'évaluer la sécurité du médicament et sa balance bénéfice-risque avant toute autorisation de commercialisation au grand public.

Le dossier d'AMM fait ainsi office de texte de référence pour la production de toute spécialité pharmaceutique.

Dans le monde entier l'ensemble des industriels, producteurs du produit en question, ont cette référence commune qu'est le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Il est ensuite de la responsabilité de l'autorité chargée d'analyser le dossier d'AMM pour chaque pays concerné, de demander, si nécessaire, des précisions sur certains aspects du médicament en tant que produit fini, ses principes actifs, excipients ou matériaux de conditionnement.

D'autre part, l'EMA est responsable d'actions de pharmacovigilance. En effet, elle est chargée de récolter l'ensemble des effets indésirables des médicaments après leur commercialisation. Ainsi, en cas de risque trop important pour la santé de la population, elle peut décider du retrait d'une spécialité pharmaceutique du marché Européen. On parle alors de saisine.

En outre, elle est chargée d'un suivi épidémiologique des pathologies afin de soutenir la recherche méthodologique, et de continuer à suivre l'intérêt pour la santé publique d'un médicament après sa commercialisation.

De plus, spécifiquement en ce qui concerne les médicaments vétérinaires, l'EMA est responsable de l'établissement de limites sûres en ce qui concerne les résidus de médicaments dans les aliments provenant d'animaux.

Par ailleurs, l'EMA coordonne les inspections des différents sites qui fabriquent, contrôlent, étudient ou utilisent des spécialités pharmaceutiques. Ces inspections s'appuient alors sur trois ouvrages de référence :

- Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
- Les Bonnes pratiques Cliniques (BPC)
- Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Au sein de l'EMA, c'est en particulier le Comité des Médicaments Vétérinaires (CMVP) qui est chargé de s'occuper des dossiers, analyses et réglementations concernant les médicaments vétérinaires. (36)

Ainsi, une entreprise pharmaceutique productrice de vaccins vétérinaires sera en particulier concernée par les Bonnes Pratiques de Fabrications européennes si le produit est destiné à être vendu sur le marché européen.

En revanche, si le produit est destiné à un marché américain ce seront alors les GMP, décrites précédemment, qui feront office de texte de référence opposable.

De cette manière, il est parfois délicat pour un industriel désirant commercialiser son produit dans le monde entier, d'être conforme à l'ensemble des lois en vigueur pour chaque pays.

C'est donc pour cette raison que de nombreuses organisations internationales cherchent à diffuser des guides universels, afin d'harmoniser les recommandations concernant la production de produits de santé dans le monde entier.

Pour en revenir aux Bonnes Pratiques de Fabrication européennes, elles se divisent en deux grandes parties, la première est réservée aux médicaments à usage humain. Nous nous intéresserons donc tout particulièrement, en ce qui concerne un industriel pharmaceutique producteur de vaccins vétérinaires, à la seconde partie, axée sur les bonnes pratiques de fabrication des substances actives, aussi bien pour les médicaments à usage humain que vétérinaire.

Au sein des BPFs sont énoncées des normes concernant chaque étape de fabrication du produit. Notamment, la tenue des bâtiments, la formation du personnel, la gestion des matières premières, la validation des procédés, la distribution, la répartition et le suivi post-commercialisation. (37)

Dans ce sens, les BPFs constituent l'ouvrage de référence utilisé par un industriel. De plus, bien qu'il existe une traduction française, cette dernière pouvant être légèrement interprétée, et, de ce fait, modifier les intentions de la version originale, c'est donc le texte européen qui fait office de référence opposable en cas de contrôle.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication émises par l'Agence Européenne du Médicament sont ainsi transposées en droit français par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), mais qui n'est pas l'autorité de référence en matière de médicaments vétérinaires. Ce rôle est dédié à l'ANSES dont les missions sont décrites ci-après.

4) Autorités et recommandations nationales

A/ L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

Créée par la loi du 29 Décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle succède à l'Agence Française de sécurité sanitaire des médicaments et produits de santé (AFSSAPS), dont elle a repris l'ensemble des fonctions et engagements.

L'ANSM a vu son pouvoir et son champ d'action élargis pour une meilleure efficacité dans le but de préserver la santé humaine et vétérinaire.

Les missions de l'ANSM se résument par mots clés à autoriser, surveiller, contrôler, inspecter sur site et informer. Aussi bien sur le territoire français, qu'au travers de plans d'actions internationaux ou Européen. L'agence est particulièrement active pour lutter contre la circulation de contrefaçons de produits de santé.

Par ailleurs, elle est responsable du suivi épidémiologique des pathologies, et de la pharmacovigilance des produits après leur commercialisation. Elle est le garant du

respect des normes en vigueur sur le territoire français, et notamment des Bonnes Pratiques de fabrication. (38)

De cette manière, comme décrit précédemment, c'est l'ANSM qui est chargée de transposer les Bonnes pratiques de fabrication Européennes en droit français et de publier dans le Journal Officiel des Bonnes Pratiques de Fabrication.

A l'heure actuelle, les Bonnes Pratiques de Fabrication françaises ne diffèrent pas des européennes. Elles en sont une traduction et donc une interprétation pour la population française.

Les normes qu'on y trouve ont une valeur de loi et sont alors des textes opposables.

Ainsi, dans le cadre de la production de vaccins vétérinaires seules les parties II, et III de l'ouvrage sont applicables, la première partie étant réservée aux médicaments à usage humain.

Néanmoins, l'ANSES, plus particulièrement spécialisées dans la gestion et le contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires a également publié des « Bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires » constituées de normes et lignes directrices de fabrication destinées aux industriels producteurs de produits de santé pour les animaux.

B/ L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

L'ANSES a été fondée en Juillet 2010 par la fusion de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation (AFSSA) et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET).

C'est un établissement public à caractère administratif, placé sous la tutelle des ministres de la Santé, l'Agriculture, l'Environnement, le Travail, et la Consommation.

Son but premier est d'assurer la sécurité sanitaire humaine dans les secteurs de l'alimentation, l'environnement, et le travail.

Elle est également chargée de protéger la santé et le bien-être des animaux, protéger la santé des végétaux, et évaluer les propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments.

L'agence joue un rôle prépondérant dans l'évaluation des risques. Elle exerce ainsi des missions de veille, d'alerte de pharmacovigilance et d'épidémiologie.

De plus, l'agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) est l'autorité compétente en matière d'évaluation et de gestion du risque des médicaments vétérinaires en France. Elle appartient à l'ANSES et tient son siège à Javené en Ille et Vilaine.

Elle a pour missions :

- d'évaluer les dossiers de demandes d'AMM au niveau national ou européen, et étudier les limites maximales de résidus de médicaments dans les denrées animales.

- de récolter les effets indésirables post-commercialisation, contrôler la qualité des médicaments vétérinaires, et surveiller les établissements pharmaceutiques producteurs ainsi que la publicité réalisée sur les produits destinés aux animaux.

- d'autoriser la mise en œuvre d'essais cliniques, l'ouverture d'établissements pharmaceutiques, d'exploitation, de fabrication, de distribution des médicaments vétérinaires ainsi que leur importation, leur utilisation temporaire ou exportation à l'étranger. (39)

C'est d'ailleurs l'ANMV qui est l'autorité officielle nationale mandatée périodiquement pour auditer les sites de production de médicaments à usage vétérinaire. A cette occasion, l'agence a la responsabilité de vérifier que les

spécialités pharmaceutiques sont produites conformément à l'ensemble des réglementations en vigueur, sur le territoire d'implantation du site de production.

De cette manière, en vue de l'application de ses principes, l'ANMV met en place des bases de données techniques et scientifiques, dont notamment les « Bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires ». Ces bonnes pratiques tendent de plus en plus à s'uniformiser avec les bonnes pratiques de Fabrication émises par l'agence Européenne du médicament. (40)

La santé animale, au même titre que la santé humaine, ne doit pas être négligée. En effet, à l'heure actuelle la faune sauvage animale, aussi bien que les animaux d'élevage, que domestiques ou sauvages, constituent une source immense de contamination et de diffusion d'agents infectieux.

C'est pourquoi, il faut être intransigeant concernant les règles à respecter concernant la production de médicaments vétérinaires, au même titre que pour les médicaments à usage humain.

Dans ce sens, la moindre défaillance dans le système d'assurance qualité et de contrôle de la qualité, pourrait engendrer l'apparition d'une épidémie, ou d'un micro-organisme résistant chez les animaux. Ces conséquences néfastes toucheraient obligatoirement la population humaine, et auraient des conséquences désastreuses pour la santé publique.

5) Retour d'expériences émanant de regroupements d'industriels

A/ Missions, objectifs et enjeux

Comme nous avons pu le constater les recommandations concernant la production de produits de santé émanent de sources diverses et variées.

Pour les industriels, les textes opposables qu'ils sont dans l'obligation de respecter d'un point de vue législatif, sont les Bonnes Pratiques de Fabrication (ou Good Manufacturing Practices) ainsi que la Pharmacopée, applicable dans le pays où le produit sera commercialisé.

D'autre part, concernant les ICH, ce ne sont pas des textes reconnus comme opposables. Cependant, il est plus que conseillé pour un industriel, d'en prendre connaissance et de faire en sorte qu'elles soient appliquées au sein de son entreprise.

Par ailleurs, l'ensemble des autres recommandations existantes émanent d'autorités officielles comme l'OMS ou d'organisations moins solennelles telles que l'OIE. Il est alors du ressort de l'industriel de connaître et d'appliquer ou non, l'ensemble de ces textes.

Néanmoins, lors d'inspections par des autorités de santé, il pourra toujours être reproché à un professionnel de production du médicament, de ne pas avoir respecté une recommandation clairement rédigée et publiquement publiée.

Pour cette raison, afin d'assurer le bon fonctionnement des industries pharmaceutiques dans le monde entier et dans un but commun de protection de la santé publique, des organisations réunissant des professionnels de l'industrie pharmaceutique originaires de différents pays, ont été créées.

Elles luttent ainsi pour l'harmonisation des lois et des pratiques.

De plus, elles apportent un soutien aux industriels lorsqu'ils sont confrontés à une problématique cornélienne. Par exemple, dans le cas où l'application d'une recommandation officielle ne permet pas d'obtenir un médicament de qualité, d'efficacité et de sécurité optimales.

Ainsi, les institutions existantes auront pour rôle d'analyser la situation et de proposer à l'entreprise en difficulté la solution la mieux adaptée au regard des lois en vigueur, mais surtout dans le but de protéger la santé publique.

B/ La Parenteral Drug Association (PDA)

La Parenteral Drug Association est une organisation à but non lucratif fondée en 1946. Elle regroupe plus de 10 000 membres à travers le monde entier.

La PDA est l'institution de référence internationale en matière de produits injectables par voie parentérale. Elle a pour mission de développer des informations pratiques ainsi que des techniques scientifiques, et de faire progresser la science et la réglementation applicable aux produits pharmaceutiques ou biopharmaceutiques, grâce à la mobilisation de l'ensemble de ses experts.

Elle propose ainsi des rapports techniques décrivant la stérilisation par la vapeur ou la validation des filtres stérilisant, auxquels un producteur de spécialités vaccinales va prêter une attention toute particulière.

Concernant les médicaments injectables, la PDA offre une vision globale concernant les populations, la science, la réglementation, et le management d'entreprise, dans le but d'accompagner au mieux les industries produisant des spécialités destinés à être injectées. (41)

D'ailleurs la FDA adhère à ses principes sans retenue, de même pour la Commission Européenne, qui reste cependant moins explicite sur le sujet.

C/ International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE)

L'ISPE est la société internationale pour l'ingénierie pharmaceutique. Elle regroupe plus de 20 000 membres tous exerçant des professions scientifiques ou techniques dans le monde de l'industrie pharmaceutique, du technicien de production, au responsable assurance qualité du site.

C'est la plus grande association à but non lucratif au monde. Elle rend ainsi service à la totalité de ses membres en développant des projets scientifiques, techniques, et réglementaires sur l'ensemble du cycle de vie des produits pharmaceutiques.

De cette manière, l'ISPE a pour but de promouvoir des compétences techniques et pédagogiques auprès de ses actionnaires, grâce à des interfaces présentées en forums qui permettent l'échange d'idées et d'expériences pratiques.

Ici, le partage du savoir-faire et du vécu sur le terrain est une base de données essentielle au bon fonctionnement des industries.

De cette manière, grâce à l'ensemble des données qu'elle regroupe, l'organisation publie des recommandations concernant la conception des locaux, les systèmes de ventilation ou encore les systèmes de production d'eau. (42)

D/ La Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP)

La SFSTP est également une association à but non-lucratif. Active depuis plus de 60 ans, cette organisation a son siège à Paris.

Elle regroupe 800 adhérents appartenant au monde de la santé, qui peuvent être des industriels pharmaceutiques, des professionnels hospitaliers, des directeurs d'autorités de santé ou encore des professionnels de laboratoires.

Tous travaillent dans le but d'identifier et résoudre les problématiques qui se posent et de proposer la mise en place de démarches d'amélioration.

Grâce à la mise en place de systèmes de communication performants, ces actions sont menées aussi bien sur le plan régional, national, qu'international.

De cette manière, la société contribue au partage des pratiques scientifiques et techniques mises en œuvre dans l'industrie pharmaceutique.

Elle publie des recommandations pratiques qui font figure d'oiseau rare au milieu de cette foule de lignes directrices, parmi les autres documents décrits précédemment qui donnent, quant à eux, des informations plus générales.

Ainsi la reconnaissance de l'organisation comme une base de données de première importance est implicite au niveau français et européen.

Fondée selon un système de volontariat d'échanges et de partages de convictions, elle est portée par l'ensemble de ses acteurs déterminés à faire de l'industrie pharmaceutique une entreprise d'une qualité, une sécurité et une efficacité, toujours plus performantes. (43)

E/ Les guides « Corporate »

Face à ce flot de lois, recommandations, lignes directrices, guides de bonnes pratiques, conseils, les entreprises ont toutes les clés en main pour établir leur propre référentiel de normes et procédures applicables ; on parle alors de « guide Corporate ».

Le « guide Corporate » est ainsi applicable à l'ensemble des sites d'un même groupe d'entreprises. Il peut alors avoir une valeur nationale ou internationale, selon l'étendue de l'entreprise dans le monde.

Le but de ce référentiel n'est donc pas d'atteindre une harmonisation internationale de l'ensemble des industries pharmaceutiques existantes, comme tentent de le faire les textes décrits précédemment.

Dans le cas présent, le « guide Corporate » s'adresse aux différents acteurs d'une même entreprise pharmaceutique, afin que tous travaillent ensemble dans un but bien défini, selon des règles et pratiques communes.

La question délicate qui se pose est donc de savoir si l'industriel doit se référer de préférence aux textes officiels communs à tous, ou aux écrits émanant de sa propre entreprise et faisant foi dans le cadre de la réalisation de ses fonctions qui sont définies par l'industrie.

C'est ainsi qu'intervient le poids de la hiérarchie qui peut être ou non bénéfique à la production de médicaments de qualité, efficacité et sécurité optimales.

En effet, tout industriel a un devoir de jugement et d'esprit critique face aux ordres qui lui sont donnés et donc face au « guide Corporate » de l'entreprise au sein de laquelle il travaille.

Son but premier n'étant pas d'obéir à la lettre à une autorité supérieure catégorique, mais de contribuer au bien-être et à la protection de la santé de l'ensemble des populations !

Ainsi, un large panel de référentiels s'offre aux industriels producteurs de spécialités vaccinales. Il est donc de la responsabilité de chacun de prendre connaissance de l'ensemble des ressources mises à sa disposition, et de les utiliser à bon escient à chaque instant, au décours de son activité professionnelle.

Néanmoins, la théorie ne coïncide pas toujours avec la pratique. En effet, la production d'un vaccin nécessite la réalisation d'étapes dites critiques, qui peuvent, oui ou non, se dérouler conformément à leur description dans les textes officiels.

Dans ce sens, nous nous efforcerons tout au long de la partie suivante de trouver des réponses précises au sein des textes cités précédemment, afin de résoudre des problématiques qui se posent lors de la production de spécialités vaccinales à usage vétérinaire. Par la suite, nous verrons que les textes ne prévoient pas les aléas de la production et ses problématiques du quotidien ; c'est alors, à ce moment précis, qu'intervient l'assurance qualité.

Le vaccin B19 sera gardé comme exemple.

V_Points critiques en production : formes vaccinales à usage vétérinaire

1) L'obtention des souches bactériennes

A/ Normes relatives aux établissements producteurs et laboratoires de contrôle

On retrouve ces recommandations au sein de la « Série de Rapports techniques N°323 » publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé. (29)

Ici, la préoccupation n'est pas de contrôler le produit fini mais les substances biologiques entrant dans la composition d'un médicament.

En effet, le contrôle au stade de fabrication est une question d'ordre national, alors que les tests réalisés sur le produit fini présentent un enjeu pour plusieurs pays lors de marchés internationaux.

Ainsi, afin de garantir une qualité optimale du produit fini, ont été énoncées par l'OMS des normes qui s'adressent aux établissements producteurs des souches vaccinales et aux laboratoires de contrôle.

Dans ce sens, le but de ces écrits est d'harmoniser la qualité, sécurité et efficacité des spécialités vaccinales en circulation dans le monde entier.

Des recommandations internationales en matière d'analyses des produits biologiques manquaient jusqu'alors, seules les études menées sur le produit fini étant standardisées pour le commerce interétatique.

De cette manière, on y retrouve des conseils concernant les formations et sensibilisations du personnel, la tenue des locaux, le nettoyage et la stérilisation.

La tenue de l'animalerie est également précisée. En effet, les animaux utilisés comme producteurs de souches vaccinales doivent être suivis de près afin de ne pas

contaminer le milieu environnant. De plus, ils doivent être soignés avec précaution afin de ne pas tomber malade et de pouvoir continuer à jouer leur rôle de source bactérienne. Leur régime alimentaire est également surveillé et ces animaux ne doivent à aucun moment, présenter les signes cliniques de la maladie.

Est ensuite précisé le mode de prélèvement des bactéries d'intérêt qui doit se faire en milieu stérile, dans une salle réservée à cet usage. De même, chaque étape de la production, que ce soit la répartition, ou les tests réalisés sur les différents récipients, devra se dérouler dans une salle spécifique et stérile.

Viennent après les recommandations concernant la documentation, qui doit être menée tout au long du processus de fabrication afin d'assurer la traçabilité du produit, les normes d'étiquetage, d'échantillonnage ou encore de distribution.

B/ Protocoles d'études et normes, relatifs à la production du vaccin anti-*Brucella abortus* souche 19

Nous nous intéresserons dans cette partie à trois documents en particulier :

- **L'annexe 2 de la « Série de rapports techniques N°444 »** (28). On y retrouve en introduction une brève description de la brucellose ainsi que des conseils d'administration du vaccin. Puis dans une première partie sont énoncées des normes générales relatives à la fabrication du vaccin ; et dans une deuxième partie, des exigences plus spécifiquement destinées aux laboratoires de contrôle.
- **L'annexe 3 de la « Série de rapports techniques N°594 »** (44). On retrouve au sein de ce document des épreuves à réaliser sur les lots de semence, puis sont décrits des tests applicables sur ces lots de semence ou le produit fini : l'épreuve de sensibilité chez le cobaye, l'épreuve d'antigénicité et l'épreuve d'immunogénicité. Ces trois tests sont ici décrits explicitement alors qu'ils avaient été simplement énoncés dans le document précédent.

- **Manuel terrestre de l'OIE : Chapitre 2.4.3 Bovine brucellosis (45).** Ce document reprend les caractéristiques des différents types de bactéries du groupe *Brucella* afin de les identifier. Il décrit les différents tests diagnostiques : leur méthode de production et leur mise en œuvre. En fin de document, on trouve des recommandations spécifiques à la production de la souche 19 du vaccin anti-*Brucella abortus*, ainsi que des protocoles détaillés de tests pour vérifier la qualité et l'innocuité de la souche vaccinale.

L'avantage de ce dernier texte fourni par l'OIE est qu'il reprend des analyses présentées par l'OMS, ou en explique de nouvelles. Et surtout, chaque protocole est présenté en détail. Chaque étape est décrite, que ce soient les manipulations à effectuer, les produits à utiliser, ou les conditions de température à respecter. Tout est mis en place pour faciliter la tâche à la personne chargée de réaliser le contrôle ; contrairement aux documents de l'OMS, qui donnent des indications beaucoup plus vagues.

Soulignons que l'OMS, émet un flot perpétuel de recommandations pour un seul et même produit. Toutes ces références n'étant pas présentes dans un document unique, certaines étant définies dès le début de la mise sur le marché du produit, d'autres étant instaurées plus tardivement en réponse à des problématiques rencontrées.

L'industriel doit donc être sans cesse en alerte de l'émergence de nouvelles exigences ou recommandations car leur évolution est continue ; et elles ne peuvent à aucun moment, être considérées comme une science exacte et figée.

Ainsi nous ferons une brève description des conditions d'administration, méthodes de fabrication, et tests de contrôles, applicables au vaccin anti-*Brucella abortus* souche 19, afin d'illustrer ces trois textes.

a- Indications générales concernant l'agent vaccinal *Brucella abortus* souche 19

La souche B19 est définie comme possédant un pouvoir pathogène faible mais une immunogénicité élevée chez les bovins. De plus, l'agent infectieux utilisé pour la préparation de la spécialité vaccinale ne doit pas se transmettre d'un animal à l'autre. (28)

b- Indications générales concernant l'administration de la préparation vaccinale

D'autre part, il est précisé que le vaccin s'utilise de préférence chez des sujets jeunes, et que le respect de mesures d'hygiène strictes tout au long de la vie de l'animal, potentialise son efficacité. (28)

c- Données de stabilité de la préparation vaccinale

Le vaccin doit être conservé à l'abri de la lumière à une température de 5°C +/- 3°C. De même, le vaccin liquide ne pourra pas être utilisé dans un délai supérieur à 4 mois suivant la date de la première récolte, et la forme lyophilisée ne pourra pas être mise en œuvre plus de 24 mois après la date de la réalisation de la lyophilisation. (28)

d- Normes générales relatives à la production de la souche bactérienne *Brucella abortus* souche 19

Nous savons que la souche *Brucella abortus* S19 conserve les caractéristiques de la forme *B. abortus* biovar 1. Mais, cette souche S19 doit également avoir une culture indépendante de la présence en CO₂, et doit être sensible à la benzylpenicilline, au bleu de thionine, et à la i-érythritol aux concentrations définies.

Ces caractéristiques permettent de sélectionner le plus précisément possible les bactéries qui seront destinées à rentrer dans la composition du vaccin. (44) et (45)

e- Tests applicables aux lots de semence et au produit fini

Doivent être réalisées des épreuves d'identité, de stérilité, de dissociation. Ce dernier test consiste à mettre en culture les bactéries contenues dans la préparation finale. Le produit est acceptable uniquement si la culture donne des colonies lisses dans une proportion d'au moins 95%. (28) (45)

Viennent ensuite trois tests d'une importance capitale. (28) (44) Ces tests sont :

1* L'épreuve de réactivité et antigénicité chez le cobaye appelé test de sécurité dans le document de l'OIE.

Ce test de sécurité n'est pas obligatoirement réalisé en routine, mais est fortement recommandé pour vérifier l'innocuité, et quantifier l'apparition d'effets indésirables provoqués par l'administration du vaccin.

Le protocole à suivre pour réaliser ces tests est clairement détaillé, en précisant le nombre d'animaux à utiliser, leurs espèces, et les posologies des administrations, dans le document (45) de l'OIE de façon plus précise que dans le document (44) de l'OMS. Nous nous appuierons ici plus particulièrement sur le document de l'OIE (45) qui est le plus récent.

Dans un premier temps, ce test assurant la sécurité du vaccin consiste à administrer 2 ml de la préparation vaccinale à 2 porcs de Guinée et 5 souris, et de suivre leur état de santé durant 7 jours. Pour que le résultat soit satisfaisant, les animaux ne doivent présenter aucun signe clinique de la maladie tout au long de cette période.

Puis dans un deuxième temps, la potentiel dermo-nécrotique du vaccin doit être étudié. Est ainsi réalisée une injection intradermique de 0,1ml de la préparation vaccinale diluée au 1/10^e, à trois porcs de Guinée. Cette injection doit être réalisée 3

fois, à 5 jours d'intervalle et aucune réaction cutanée ou allergique ne doit être observée.

2* L'épreuve d'antigénicité chez le veau (44)

Cette épreuve est réalisée sur 10 veaux non vaccinés contre la brucellose. Tout d'abord, il faut effectuer un prélèvement sanguin à chacun de ces veaux. Leur injecter par voie intra-dermique la préparation vaccinale anti-brucellienne S19. Et réaliser un second prélèvement sanguin pour chaque animal vacciné 21 à 35 jours après l'injection. La préparation vaccinale est reconnue comme conforme uniquement si l'épreuve d'agglutination révèle un taux d'agglutines compris entre 40 et 400 UI/ml ; tandis que les échantillons prélevés avant vaccination doivent être négatifs pour ce test.

3* L'épreuve d'immunogénicité chez le cobaye (44)

Pour ce test, il est recommandé de sélectionner un groupe de 12 animaux cobayes pesant de 350 à 400g. Puis injecter par voie intramusculaire à chacun, 1/15^e de la dose vaccinale recommandée pour le veau. Il est fortement conseillé de choisir des cobayes femelles plus facilement infectées par *B.abortus*.

Puis après un temps d'attente de 6 à 8 semaines, injecter par voie intramusculaire à chacun des 12 animaux, 1ml d'une suspension contenant 5000 unités (environ 20%) de *B.abortus* d'une souche virulente connue. Réaliser cette même injection sur 6 cobayes analogues non vaccinés au préalable.

Après 5 à 6 semaines, sacrifier les animaux, broyer et mettre en culture leur rate.

Le test est satisfaisant uniquement si la souche *B.abortus* est retrouvée sur toutes les rates d'animaux témoins, et absente des rates des animaux vaccinés.

Par ailleurs, l'OIE décrit quelques tests supplémentaires qui semblent non-négligeables pour assurer la qualité, sécurité et efficacité du vaccin. Nous nous intéresserons tout particulièrement au test de pathogénicité résiduelle.

Ce test est inexistant dans les documents fournis par l'OMS. Il consiste à inoculer en sous-cutané 0,1ml de la préparation vaccinale à 32 souris femelles, à les tuer, à broyer leur rate et la mettre en incubation durant 5 à 7 jours. L'animal sera considéré comme atteint de brucellose, uniquement si 1 UFC de *Brucella* est observé à la fin de la culture. Le cas échéant, le vaccin, déclenchant la maladie chez l'animal, n'aura pas un pouvoir pathogène suffisamment faible pour être inoffensif, et devra être modifié.

Cette étude contribue à assurer la sécurité du vaccin, ce dernier devant posséder seulement un pouvoir immunogène sans rendre le patient malade. (45)

Le Manuel Terrestre publié par l'OIE (45) reprend ainsi des tests évoqués un peu plus tôt par l'OMS, y apporte des précisions pour faciliter leur mise en œuvre, les protocoles étant expliqués dans les moindres détails, et y ajoute des compléments si nécessaire.

Dans ce sens, l'objectif de l'ensemble de ces trois textes complémentaires (28) (44) (45) est, à terme, d'inciter les entreprises productrices à la mise en pratique, en routine, de ces épreuves qui sont non négligeables pour assurer, la qualité, sécurité et efficacité du vaccin anti-*Brucella abortus* S19.

2) La production de formes injectables stériles

Les formes injectables stériles telles que les vaccins nécessitent la mise en place de mesures drastiques lors des différentes étapes de production du médicament.

Nous nous intéresserons tout particulièrement à trois sources documentaires qui décrivent avec précision l'ensemble des précautions à prendre en compte lors de la fabrication d'un produit dans des conditions aseptiques.

Parmi eux, l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication européennes, un texte de référence opposable, qui est particulièrement important.

Des textes publiés par les « Guidances for Industry » ainsi que les textes de la PIC/S reprennent certains points décrits dans les BPF européennes, en y apportant quelques précisions.

Bien qu'ils ne soient pas des textes opposables, à l'heure actuelle ces documents sont non négligeables pour une entreprise pharmaceutique désireuse de fabriquer ses produits dans les meilleures conditions.

Notons également que, l'annexe 5 des BPF européennes intitulé « Manufacture of Immunological Veterinary Products », énonce des normes spécifiques d'hygiène, de validation de procédé et d'assurance qualité, concernant la production de produits immunologiques vétérinaires destinés à devenir des médicaments, telles que les souches vaccinales, mais nous ne détaillerons pas ce document.

A/ Recommandations pour la fabrication de produits stériles (humains et vétérinaires) des BPF européennes

L'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes intitulé "Manufacture of sterile medicinal products" (46) énonce un ensemble de normes à respecter afin de produire des médicaments stériles.

La stérilité se définit comme l'absence de tout micro-organisme, pyrogène ou particule.

Elle dépend avant tout de l'attitude adoptée par le personnel de production qui doit constamment mesurer et contrôler ses gestes. Le système d'assurance qualité joue

également un rôle clé pour la mise en place de normes et de procédures à respecter. Nous traiterons ce dernier aspect plus en détail un peu plus loin.

a- Généralités sur l'aseptie

Pour rentrer dans le vif du sujet, sont décrits ci-après, les sept grands axes généraux à respecter lors d'une mise en forme aseptique.

1-Le maintien de la propreté des salles, équipements et de l'environnement doit être permanent. L'air doit être filtré de manière à éliminer toutes les particules dépassant un certain seuil. Est ensuite décrit, les différentes zones d'atmosphère stérile A, B, C, D.

2-Une salle spécifique doit être réservée à chaque étape de production. On distinguera d'une part les opérations pour lesquelles le produit subit une stérilisation finale, et celles qui sont réalisées dans des conditions aseptiques tout au long du processus.

3-Chaque étape de production doit être réalisée dans une salle dont la stérilité de l'air correspond à une classe qui lui est propre, et qui ne peut être étendue à l'ensemble du processus.

4-Pour chaque salle, un statut « At-rest » et un statut « In-operating » doit être défini. Le terme « At-rest » désigne l'état de propreté de la salle prête à commencer une nouvelle étape de production, mais sans opérateur présent à l'intérieur. Au contraire le statut « In-operating » représente l'état de propreté de la salle lorsqu'un processus de fabrication est en cours et que le personnel est présent à l'intérieur.

5-Pour la production de médicaments stériles on distingue ainsi 4 grades :

-Grade A : Il correspond aux conditions les plus strictes. Il est utilisé lorsque le produit doit à un moment ou un autre, être en contact avec l'air ambiant. Le flux d'air laminaire doit être maintenu entre 0,36 et 0,54 m/s. La constance de ce renouvellement de l'air doit être explicitement démontrée et validée.

-Grade B : Cette zone correspond aux salles directement attenantes aux salles de zones A, où sont réalisées les opérations les plus critiques.

-Grade C et D : Ce sont des zones de propreté acceptable pour réaliser des étapes de productions moins critiques lors de mises en forme aseptiques.

Ces grades de stérilité doivent être établis conformément aux normes définies par l'EN ISO 14644, qui a mis en place un tableau récapitulant les caractéristiques de chaque zone, comme décrit dans le tableau 1 présenté ci-dessous :

Tableau 4 : EN ISO 14644 classant les salles de grade A, B, C ou D en fonction du nombre de particules maximales autorisées pour un échantillon d'au minimum 1m³ d'air :

	Maximum permitted number of particles per m³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
Grade	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

On constate que la classe A est bien celle qui correspond aux critères les plus strictes car elle autorise le plus petit nombre de particules dans l'air. De plus, on note que seulement pour cette classe, les mêmes exigences sont attendues pour le statut « At rest » ou « In-operation », alors que les classes B, C, D présentent des normes plus permissives lorsque la production est en cours de réalisation.

6-On retrouve également dans l'annexe 1, des recommandations concernant le monitoring de la stérilité de l'air. Les zones A doivent obligatoirement faire l'objet d'un suivi régulier, les exigences décroissant avec le grade des classes. Les études doivent être réalisées en fonction du risque qualité mis en jeu pour le produit.

Les appareils de contrôle doivent être composés de plusieurs compteurs, chacun correspondant à une gamme de taille de particules. La longueur et les

coudes au niveau des tuyaux ne doivent pas être négligés car ils peuvent empêcher certains composés d'atteindre le détecteur, et donc d'être comptabilisés.

7-Par ailleurs, lors de mises en forme aseptique, la protection du personnel garantissant l'absence de contamination, la stérilité des surfaces en contact avec le produit ainsi qu'un suivi de la contamination microbiologique, doivent également être suivies en routine pour chaque lot de produit. Les normes à respecter sont présentées dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Document issu de la Pharmacopée européenne indiquant les normes microbiologiques à respecter pour les surfaces stériles en cours de production :

Grade	Recommended limits for microbial contamination (a)			
	air sample cfu/m ³	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours (b)	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Ainsi, l'ensemble des données assurant la protection du personnel, la stérilité des matériaux, et de l'environnement, au cours du processus de fabrication seront prises en compte lors de la revue du dossier de lot avant la libération du produit.

b- Les isolateurs et la technologie Blow / Fill / Seal

D'autre part, il existe des systèmes clos, au sein desquels est réalisé l'ensemble du processus de fabrication et qui permettent d'alléger les normes de stérilité concernant l'environnement.

Dans un premier temps les isolateurs, qui grâce à des parois étanches isolent le produit de l'air extérieur. De cette manière, l'air au sein de l'isolateur doit avoir une

stérilité de classe A, mais l'air autour doit simplement répondre aux exigences d'une classe D. De plus, l'Homme n'intervient pas pour effectuer des manipulations, tout est fait par la robotique. Ainsi, on minimise le risque de contamination mais il faut que le procédé soit fiable. C'est-à-dire, que la machine fonctionne en continue et que les parois aient une étanchéité infaillible sans risque de fissure.

Par ailleurs, la technologie blow/fill/seal présente aussi de nombreux avantages car le conteneur est thermoformé, rempli et scellé par une seule et même machine qui utilise un air de grade A. Mais ce procédé concerne plus particulièrement les unidoses stériles en matière plastique et non les vaccins.

c- Etape finale de production des produits stériles

En ce qui concerne le remplissage final, il peut être réalisé dans une atmosphère de classe C ou D, si le risque de contamination est minimal.

Cependant, si le produit ne subit pas une étape de stérilisation finale, dans les cas où le remplissage se fait lentement, que les contenants ont un large col, ou que le produit est exposé quelques secondes à l'air ambiant avant d'être scellé, alors l'air doit correspondre aux exigences d'une classe A.

Dans le même esprit, la préparation de solutions aseptiques, qui serviront au cours du processus de fabrication, peuvent être préparées en zone C ou D, si elles subissent une étape de stérilisation par la suite. Sinon la préparation aseptique doit se faire en zone A, entourée d'une atmosphère de zone B.

d- Le personnel de production

En ce qui concerne le personnel, il doit suivre des formations spécifiques et régulières. Toute personne intervenant avant, après ou au cours du processus de fabrication doit être sensibilisée quant aux risques de contaminations créés par chaque geste. Dans ce sens, chaque personne a un rôle qui lui est propre et, en

aucun cas, ne doit intervenir lors d'une étape sur laquelle elle n'est pas attendue. Par exemple, un microbiologiste manipulant des tissus animaux ou germes, ne doit en aucun cas intervenir lors du mélange d'une préparation, même en cas d'urgence, cette personne présentant un haut risque de contamination.

De même, les éléments portés par chacun des opérateurs sont minutieusement définis. Il existe une tenue particulière comprenant une combinaison, charlotte, chaussures, sur-chaussures, gants ou masques, établie pour chaque zone d'atmosphère stérile A, B, C ou D. Le port de ces vêtements, le fait de les enlever ou les nettoyer, doivent faire l'objet de procédures claires et explicites. Il est également interdit de porter une montre, des bijoux ou même du maquillage pour tout opérateur de production.

e- Quelques pré-requis

Afin de minimiser le risque de contamination certains paramètres sont à prendre en compte lors de la conception des salles de fabrication. En effet, tout doit être conçu de manière à pouvoir être nettoyé le plus facilement possible. Les matériaux utilisés doivent être lisses, étanches et résistants lors de la succession d'opérations de désinfections, qu'ils vont subir. De plus, doivent être bannis, les recoins inaccessibles, les étagères, corniches armoires difficiles d'accès. Les éviers ou systèmes d'évacuation d'eau, sont à proscrire dans les zones A et B.

De même, le contrôle de l'air ambiant doit être permanent. Afin de minimiser l'entrée de particules, la pression atmosphérique sera supérieure de 1,0 à 1,5 Pascals en zone stérile, par exemple, de grade A, par rapport à la zone environnante, de grade B. Il doit être tout de même vérifié que ce flux d'air entre les différentes zones ne perturbe pas la circulation de particules portées par les opérateurs ou présentes sur le matériel.

D'ailleurs, dans le but de limiter ce flux d'éléments étrangers, chaque salle stérile doit être attenante à un sas d'entrée qui doit répondre aux mêmes exigences de propreté. Et pour chaque salle, une seule porte doit être ouverte à la fois sinon le courant d'air créé expose l'ensemble de la chambre de production à un haut risque

de contamination. C'est pour cette raison que des dispositifs de contrôle de pression atmosphérique et des alarmes, doivent être installés dans chaque pièce destinée à la préparation d'un médicament stérile.

f- Les équipements

Pour le matériel de production, il doit pouvoir être déplacé en dehors des zones stériles afin d'être nettoyé, contrôlé ou réparé. La désinfection d'un appareil au sein d'une salle stérile, nécessite obligatoirement le nettoyage de la salle par la suite, même si cette dernière était propre au préalable.

Les dispositifs de traitement d'eau doivent être conçus de manière à limiter le risque d'accumulation de germes ou de micro-organismes. En particulier pour l'eau destinée aux préparations injectables, il est conseillé de maintenir une température minimale de 70°C, tout au long du circuit de distribution.

Dans ce sens, l'ensemble des équipements intervenant dans un processus de stérilisation, de traitement, d'eau ou d'air doivent être régulièrement nettoyés, contrôlés et leur efficacité validée de manière périodique.

g- Le nettoyage

Des procédures de nettoyage périodiques doivent être clairement définies concernant les produits et matériaux à désinfecter. Pour une stérilisation efficace, plusieurs agents désinfectants doivent être employés. Un contrôle périodique de l'émergence de résistance doit être entrepris.

Les produits de nettoyage doivent eux-mêmes faire l'objet d'un suivi régulier, afin de vérifier qu'ils sont exempts de tout agent-infectieux. De même, après leur préparation une date limite d'utilisation doit être définie pour chaque détergent.

h- Processus de fabrication

Chaque étape du processus de fabrication d'un médicament stérile doit limiter le risque de contamination du produit.

Une validation du processus de production doit être réalisée trois fois consécutives pour une primo-validation. Puis elle sera réalisée de manière périodique par la suite. Ce test de validation, consiste à mettre en œuvre le procédé de fabrication en conditions réelles et de tester à chaque étape les différents matériaux utilisés à l'aide de milieux de culture enrichis en nutriments. Dans le meilleur des cas, l'objectif est qu'aucun micro-organisme ne parvienne à pousser. Dans le cas contraire, des normes sont établies en fonction du nombre de colonies comptées.

Toute contamination indique une défaillance du système et une investigation doit être menée afin de trouver la cause et d'y apporter une mesure corrective.

De même, doivent être minutieusement contrôlés : les systèmes de circulation d'eau ; le personnel présent, leur nombre ainsi que leurs gestes ; le maintien des équipements à l'état stérile même lors de manipulations en cours de production ; ainsi que le protocole applicable à la stérilisation de composants, conteneurs, ou tout matériel jouant un rôle dans la chaîne de fabrication.

Par ailleurs, tout nouveau produit utilisé comme agent stérilisant doit faire l'objet d'une validation adéquate.

i- La stérilisation

Pour tout produit, le procédé de stérilisation doit être validé, et contrôlé périodiquement. Si la technique à appliquer n'est pas décrite dans la Pharmacopée européenne, elle doit être choisie avec précaution selon les caractéristiques physico-chimiques du produit. La méthode de choix étant une stérilisation par la chaleur.

Un suivi de la contamination microbienne est un indicateur d'efficacité du procédé. Néanmoins, ce sont les données du fabricant qui font office de référence. D'autre part, les produits en statut « stérile » ou « en attente de stérilisation » doivent être distinctement identifiés et toute opération de stérilisation doit être tracée.

En ce qui concerne la stérilisation par chaleur, elle doit faire l'objet d'une validation d'une procédure spécifique, indiquant tous les paramètres nécessaires à sa réalisation. La chaleur doit être minutieusement contrôlée à l'aide de sondes, placées dans l'autoclave. Lors du refroidissement, des mesures spécifiques sont à prendre en considération afin d'éviter toute contamination.

Pour la mise en œuvre d'une chaleur humide, on surveillera la pression en plus de la température. Pour les éléments à stériliser qui ne sont pas enfermés dans des conteneurs scellés, ils doivent être enveloppés dans un emballage qui laisse passer l'air et pénétrer la vapeur. Toutes les parties de l'élément en question devront subir le processus de stérilisation à une température spécifique et pendant un temps donné.

D'autre part, pour la chaleur sèche, la chambre de stérilisation doit être dotée d'un système de circulation d'air approprié et doit conserver une pression toujours supérieure à l'air extérieur, afin d'éviter tout risque de contamination. Pour cette méthode la validation consiste en un test mettant en œuvre la recherche d'endotoxines, le procédé étant censé éliminer les pyrogènes.

Par ailleurs, la stérilisation par radiation est, la plupart du temps, destinée à des produits ou contenant thermosensibles. La mise en place d'un tel procédé doit obligatoirement faire l'objet d'études expérimentales préalables. Afin d'assurer son bon déroulement, des dosimètres quantifiant les radiations émises ainsi qu'un suivi microbiologique, sont mis en œuvre. Une procédure validée doit être instaurée pour chaque produit afin de définir les paramètres critiques, comme l'intensité des radiations ou le temps d'exposition.

De manière plus spécifique, la stérilisation par l'éthylène dioxyde ne doit être réalisée que lorsqu'aucune autre technique de stérilisation n'est applicable. Pour être efficace, le gaz doit être directement en contact avec les cellules des micro-organismes contaminants. Ainsi l'élément stérilisé ne doit pas détenir de contaminant enfermé en interne. A la fin du procédé, la ventilation doit être suffisante de manière à éliminer les radiations résiduelles.

Comme pour les autres méthodes, la température, l'humidité, la pression doivent être précautionneusement déterminées, chaque cycle doit être tracé, et un contrôle en cours de processus doit être réalisé. Ces informations devront ensuite figurer dans le dossier de lot.

j- Filtration des produits médicaux qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur contenant final

Lorsque les médicaments ne peuvent être stérilisés dans leur conditionnement final, on utilise alors la méthode de filtration stérilisante à l'aide d'un filtre de granulométrie d'au minimum 0,22µm. Cette technique élimine efficacement les bactéries et moisissures, mais pas tous les virus et champignons. Une stérilisation par la chaleur peut alors être mise en œuvre en complément.

De plus, cette technique utilisée seule, étant beaucoup moins fiable que toutes les autres, on pourra utiliser deux filtres successifs pour plus d'efficacité. La dernière filtration devant être réalisée au plus proche du conditionnement final. La conformité des filtres doit être vérifiée avant et après toute étape de filtration, ils sont généralement changés entre chaque étape. La masse du composé filtré doit être analysée afin de s'assurer qu'il n'y a eu aucune perte. Dans ce sens la filtration ne doit, en aucun cas, changer la composition du mélange.

k- Etape finale de production d'un produit stérile

La mise en forme finale doit se faire dans des conditions stériles correspondant à la zone A, et ce, jusqu'à la fermeture finale du flacon pour les produits les plus à risque de contamination. Après remplissage, la capsule en aluminium ainsi que le bouchon doivent être posés aussi rapidement que possible, et dans le meilleur des cas, sans intervention humaine.

En fin de processus le produit fini est scrupuleusement analysé et contrôlé afin de vérifier sa conformité.

l- Le contrôle qualité

Le contrôle du produit final n'est qu'une partie de l'ensemble des analyses réalisées et faisant l'objet d'une traçabilité lors de la fabrication. Toutes ces informations devront être étudiées dans leur ensemble avant de décider de la libération du lot.

Les échantillons prélevés pour la mise en stérilité doivent tenir compte de la taille du lot produit, mais aussi du risque de contamination qui lui est associé. Pour les produits remplis de manière aseptique, un échantillon devra être mis en étude après chaque étape du procédé. De plus, pour des produits stérilisés par la chaleur, un échantillon exposé à la température la plus basse sera conservé afin d'effectuer des contrôles, pour s'assurer que la stérilisation a bien été efficace. (43)

B/ Recommandations relatives à la production de médicaments stériles issues de « Guidance for Industry »

Les « Guidances for Industry » sont des textes non officiels émanant de la FDA. (47) Ils ont pour rôle d'informer et conseiller les industriels pharmaceutiques dans leurs activités professionnelles au quotidien.

De plus, lors d'audits internes ou externes, l'inspecteur peut les utiliser en tant que documents de référence. En effet, ces textes décrivent la démarche recommandée pour la mise en œuvre de méthodes spécifiques, afin d'assurer la production de médicaments d'une qualité optimale. On peut alors demander à l'industriel, le cas échéant, pourquoi n'a-t-il pas respecté ces recommandations ? Et quelles sont ses arguments pour affirmer que sa démarche est préférable ?

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à un document relatif aux produits stériles « Guidance for Industry : Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice » (48). Ce document est semblable à l'annexe 1 des BPF européennes.

En effet, on y retrouve notamment des normes concernant le nombre de particules ou micro-organismes acceptables dans l'air, les règles d'hygiène applicables au personnel, l'importance de respecter le temps prédéterminé pour chaque étape du procédé de fabrication, ou d'autres spécifications similaires auxquelles sont apportées des précisions.

Par ailleurs, ce document propose une comparaison détaillée entre un processus de stérilisation finale et une préparation aseptique tout au long du procédé. Il présente la description du processus de validation d'un procédé aseptique, ou encore l'importance de déterminer l'identité des germes par une méthode de génotypage lors d'une contamination importante, plutôt que par technique de phénotypage qui sera réservée aux processus de routine.

Intéressons nous maintenant à un texte qui s'adresse plus particulièrement aux producteurs de spécialités vaccinales « Guidance for Industry : Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product » (49).

Celui-ci énonce des spécifications concernant le principe actif, notamment le profil des impuretés potentielles ainsi que des normes plus spécifiques au produit fini,

comme le prélèvement d'échantillons pour déterminer la durée de stabilité du produit ; ou encore une note rappelant qu'il est essentiel que toute méthode ou composant entrant en jeu dans le processus de fabrication, ne doit pas être nuisible pour l'environnement.

Sont également présentées les attentes envers les industriels pharmaceutiques ainsi que l'organisation de l'entreprise. On relève notamment des conseils techniques, concernant le procédé d'autoclavage du produit réparti, le système d'air conditionné requis (HVAC : Heating Ventilation and Air Conditioning system), également présentés dans les BPF européennes ; ou des recommandations concernant la mise en place de systèmes informatiques performants.

De cette manière les « Guidance for industry » viennent mettre en lumière les principes de base présentés dans les BPF européennes, et les complètent par des informations techniques ou pratiques essentielles pour tout industriel producteur de spécialités pharmaceutiques.

C/ Publications de la PIC/S relatives à la mise en forme aseptique

Parmi les publications diffusées par cet organisme, on rencontre des documents concernant plus particulièrement la mise en forme aseptique, on rencontre les documents « Isolators Used For Aseptic Processing And Sterility Testing » (50) ou encore des commentaires relatifs aux modifications de l'annexe 1 des GMP en 2008 « GMP Annex 1 Revision 2008, Interpretation of Most Important Changes for the Manufacture of Sterile Medicinal Products ». (51)

Là encore, on note que les BPF européennes font office de référence ; néanmoins, elles sont abstraites et générales. Afin de les rendre applicables par l'ensemble des pays membres, la PIC/S propose ici une interprétation claire et lisible des rectifications apportées en 2008 aux GMP. Dans ce sens, la PIC/S ne tente pas de modifier les écrits des BPF, mais de faciliter la tâche de l'industriel lorsqu'il se trouve dans l'obligation de les respecter.

Ainsi, la PIC/S, tout comme les « Guidance for Industry », tente de souligner les éléments clés à mettre en œuvre ainsi que les facteurs de risque nécessitant une vigilance constante, de façon à assurer une qualité, efficacité et sécurité maximale du produit fini.

Cette démarche est également mise en œuvre par la PIC/S à propos de l'ICH Q9 traitant du Quality Risk management. (52)

Ainsi en complément de l'ICH Q9, le document de la PIC/S illustre clairement les principes de base du Quality Risk Management, à l'aide de schémas et de définitions explicites.

Ce document insiste sur le fait que lors d'une analyse de risques, il faut bien différencier les données en début et en fin du processus de production, attribuer à chaque équipement ou matière première un risque spécifique, afin de savoir si le risque global inhérent au processus de fabrication est acceptable ou non. (52)

Dans le cadre de la réalisation d'une mise en forme aseptique d'un produit stérile, l'analyse de risques semble primordiale avant, après, ou même pendant le processus de fabrication. En effet, l'industriel doit à l'aide des nombreux documents mis à sa disposition, mettre en place un procédé de fabrication en théorie stérile. Mais la théorie ne suffit pas toujours à assurer des résultats conformes aux spécifications dans la pratique. C'est pourquoi l'assurance qualité joue un rôle important dans la gestion du risque qualité, afin de garantir la qualité du produit fini et préserver la santé des consommateurs.

Ainsi nous déroulerons dans la partie suivante, les différents guides et outils dont dispose l'assurance qualité pour produire des vaccins sûrs et efficaces en toute circonstance.

3) L'Assurance Qualité : un système essentiel pour assurer la qualité, sécurité et efficacité des produits finis

A/ Règlements et recommandations ICH

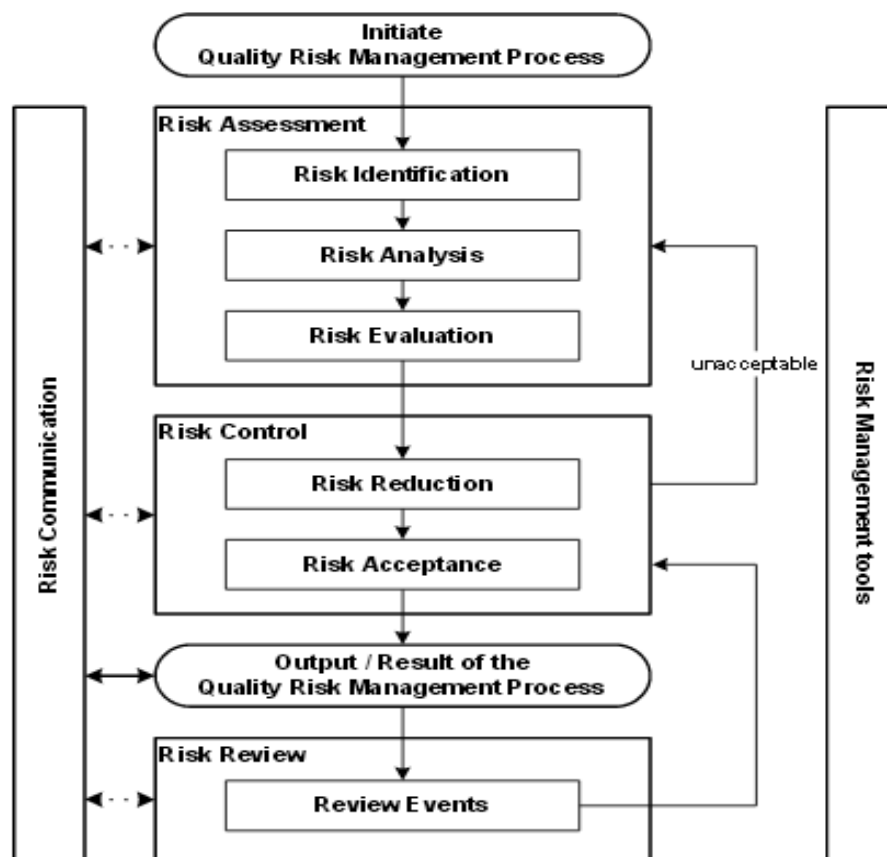
Comme évoqué précédemment, les BPF européennes décrivent le système d'assurance qualité d'une entreprise pharmaceutique, au travers de l'ICH Q9 Guideline on « Quality Risk Management » (53) et l'ICH Q10 Guideline on « Pharmaceutical Quality system »(54).

Néanmoins, dans son ensemble, la totalité du contenu des BPF est un recueil de recommandations, pour assurer la qualité des diverses activités effectuées sur un site de production de médicaments, et dont l'équipe responsable de l'assurance qualité doit avoir connaissance.

a- ICH Q9

Dans un premier temps l'ICH Q9, décrit le processus à suivre pour identifier un risque qualité, savoir s'il doit être corrigé ou s'il est accepté, ainsi que la manière dont il doit être tracé, afin d'évaluer la qualité du procédé de fabrication. Ce système est résumé par la figure 4 ci-dessous issue de l'ICH Q9.

Figure 4 : Vision d'ensemble d'un procédé typique de gestion du Risque Qualité (ICHQ9) (53).



On constate que deux systèmes englobent l'ensemble du processus.

D'une part la communication du risque « Risk communication » qui, dans le contexte d'une production, fait directement référence à la formation et la sensibilisation des opérateurs de production, sur les risques et manipulations critiques, qui mettent en jeu la qualité du produit fini. Aucun écart ne doit être négligé et tout résultat de mesure anormal ou suspect doit être tracé et diffusé à l'ensemble des personnes intervenant au cours de la fabrication du produit. L'ensemble des données de production, permettant par la suite aux responsables assurance qualité, de réaliser la libération du lot, en évaluant la qualité du produit fini et les risques éventuels pour la santé publique.

D'autre part, les outils de management du risque « Risk Management tools » font référence aux outils mis en œuvre avant, après, et pendant le processus de

fabrication pour assurer la qualité du produit. Nous détaillerons ces méthodes dans la partie suivante (B/Les outils du système d'assurance qualité).

L'ICH Q9, présente également différents outils permettant le suivi de la qualité comme le système HACCP « Hazard Analysis Critical Control Points » qui consiste en l'analyse des dangers et la détermination des points critiques, pour leur maîtrise.

Par ailleurs, l'ICH Q9 met en évidence l'importance de l'instauration d'un système de maîtrise du risque qualité, faisant collaborer le département réglementaire avec la production. En effet, la mise en application d'une norme issue d'une autorité de santé ne prévient pas obligatoirement l'apparition d'un risque. Cependant, l'identification d'un risque qualité peut conduire à la mise en place d'une nouvelle spécification en interne, propre à un procédé de fabrication. (53)

b- ICH Q10

L'ICH Q10 quant à lui, propose un modèle de système d'assurance qualité pour toute entreprise pharmaceutique.

De cette manière l'ICH Q10 tient compte dans ses recommandations de l'ICH Q8 concernant le développement de produits pharmaceutiques, et de l'ICH Q9 qui comme décrit précédemment, concerne le management du risque qualité, les principes qualité de base émis par l'International Standards Organisation (ISO), ainsi que le Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP).

Ainsi ce document tente de mettre en place un référentiel concernant la structure du système d'assurance qualité, à disposition des industriels pharmaceutiques, à l'échelle mondiale.

Le document est construit en quatre temps.

Tout d'abord, l'organisation du système qui décrit la place de l'ICH Q10 face aux autres documents et recommandations, ainsi que son rôle et les objectifs qu'il vise à atteindre pour le maintien d'une qualité optimale au sein de l'entreprise.

Puis, on y retrouve les responsabilités indues aux membres de l'équipe d'assurance qualité, comme la mise en place d'une politique commune, d'un planning opérationnel, de ressources accessibles, et de diffuser les informations à tous les employés présents sur le site de production.

Concernant les processus de production et de gestion de la qualité du produit, est abordée la notion d'amélioration continue, présentée au travers d'une description des transferts de production, de la production discontinuée, des méthodes de suivi de la qualité, la mise en place d'actions correctives et préventives (CAPA), changements ou revues qualité annuelles produits (PQR).

Enfin, est mise en avant la nécessité d'une amélioration continue du système d'assurance qualité lui-même. En effet, en fonction des résultats obtenus, grâce au suivi constant des paramètres, inhérents à la qualité des différentes activités liées à la production des médicaments, le système d'assurance qualité se doit de proposer des solutions, toujours plus performantes pour garantir la qualité et la sécurité du produit fini. De plus, l'équipe d'assurance qualité doit être attentive à la mise en place de nouvelles réglementations. (54)

c- Normes ISO

Par ailleurs, l'International Standards Organisation, organisation fondée en 1947, a émis depuis sa création 19 500 normes internationales, et est ainsi le premier émetteur mondial de normes internationales d'application volontaire.

Concernant le système d'assurance qualité, l'ISO diffuse plusieurs textes dont : l'ISO 9000:2005, qui décrit la mise en place d'un planning afin d'atteindre les objectifs qualité fixés ; ou l'ISO 9001 :2008, dont le certificat est accordé uniquement aux entreprises qui répondent aux exigences établies par le document, en matière de management de la qualité et de performances organisationnelles. (55)

Ainsi les BPF, guidelines ICH, normes ISO, ou les textes issus d'autres institutions ou organisations comme la PIC/S, sont des textes de référence pour la mise en place d'un système d'assurance qualité efficace, encadrant, entre autres, les opérations de production.

En effet, seules les BPF sont des textes opposables, mais chacun de ces écrits propose une approche nouvelle, ou une précision concernant la gestion d'un point critique. Dans ce sens, un industriel se doit de prendre connaissance de l'ensemble des textes mis à sa disposition, afin d'en tirer le meilleur et d'instaurer un système d'assurance qualité le mieux adapté à l'entreprise dont il est membre, en fonction des risques et problématiques rencontrées.

Il devra alors contribuer au développement de la politique d'assurance qualité, propre à son entreprise. Et aura alors la charge d'actualiser et diffuser les procédures du manuel qualité à l'ensemble des employés, quel que soit leur poste.

B/ Les outils du système d'assurance qualité

Dans le but de manager correctement un système d'assurance qualité de nombreux outils sont à disposition des professionnels.

a- Enregistrement des déviations

Tout d'abord nous nous intéresserons aux déviations. Ce sont des écarts à des normes écrites. Chaque déviation constatée doit être minutieusement tracée, enregistrée et conservée au sein d'un fichier spécifique réservé à la collecte des déviations. Elle doit être classée selon son origine, sa gravité, la date de survenue, l'écart et la mesure prise en conséquence doivent également être présentés.

La nature des déviations peut être très diverse. En effet, des mesures analytiques, comme le contrôle de la densité, dont les résultats sont hors des spécifications à de nombreuses reprises peut, conduire à l'identification d'une déviation du procédé de fabrication par rapport aux normes en vigueur.

Par ailleurs, la réception d'un carton de matières premières endommagé ou sali par des traces de pas, correspond également à une déviation car les cartons doivent normalement être intacts afin de protéger au mieux le produit. Cependant, la question sera ici, de savoir si la matière première a été endommagée ou non, et s'il on doit accepter ou refuser la livraison. Le plus judicieux serait, dans ce cas précis, de refuser la marchandise mais pour des raisons de délai de production et de livraison aux clients parfois strictes, on peut être amenés à décider de garder et mettre en œuvre la marchandise.

D'autre part, si un opérateur fait par exemple tomber sa charlotte dans une cuve contenant un médicament en cours de préparation, il sera alors du ressort de l'assurance qualité de retranscrire la déviation, et de décider si le produit préparé doit être gardé ou non.

C'est pour cette raison qu'il est primordial de tracer l'ensemble des déviations car par exemple si un résultat hors spécifications apparaît lors des études microbiologiques, et si l'on sait que la charlotte d'un opérateur était tombée dans la cuve ; il est alors fort probable que le lot soit détruit. Quand le procédé de production se déroule sans encombre et qu'il arrive à son terme, toutes les déviations observées devront ensuite apparaître dans le dossier de lot du produit concerné. Ce sera alors encore une fois à l'équipe de l'assurance qualité, de décider de la libération du lot produit, en étudiant minutieusement l'ensemble des opérations et résultats analytiques.

b- Les actions correctives et préventives (CAPA)

Dans ce sens, si une déviation survient de façon trop récurrente, des mesures correctives et préventives devront alors être mises en place, on les appelle : CAPA, Corrective Action Préventive Action. Ces actions doivent être conservées et tracées au sein d'un dossier spécifique. On les classera en fonction de leur date d'apparition en précisant l'origine de la CAPA, l'écart, l'action menée en conséquence. Sera ensuite désigné responsable d'action, chargé de la mettre en application le plus rapidement possible. On évaluera par la suite l'efficacité de l'action, grâce au constat

de la disparition de l'écart de départ. Si celle-ci n'est pas effective, alors un second plan d'action devra être programmé et mis en œuvre.

Les CAPA sont également classées en fonction de leur criticité et l'on préférera s'occuper de la réalisation d'une CAPA récente critique, que d'une ancienne CAPA non résolue d'importance mineure.

Ces actions constituent ainsi un élément essentiel au processus d'amélioration continue de l'entreprise.

c- Les changements

Par ailleurs, lorsqu'une simple action corrective ne suffit pas à stopper un procédé défectueux, il faut alors envisager la mise en place d'un changement. Le changement correspond à un plan d'action à plus grande échelle que la CAPA, mais ne diffère pas beaucoup de cette dernière.

En effet, un changement correspondra à un changement de fournisseur de matière première, ou au remplacement d'un équipement défectueux, alors que la CAPA est plus de l'ordre du remplacement d'une pièce cassée. Cependant, le changement devra lui aussi être enregistré et tracé au sein d'un fichier spécifique. Il sera ensuite classé en fonction de la date de décision, tout comme la CAPA.

S'il concerne une étape importante du processus de production, une revalidation du procédé devra alors être envisagée. En effet, le changement devant apparaître au sein du dossier de lot, on peut alors se poser la question de savoir si le procédé mis en œuvre jusqu'alors conserve ou non sa validité.

d- La validation des procédés

Dans ce sens, nous ferons une brève parenthèse concernant la validation. Chaque étape intervenant dans un procédé de production d'un médicament doit être

validée. Par exemple, toute méthode analytique, équipement, programme de nettoyage, ou circuit d'eau, doit faire l'objet d'une validation, qui doit être accompagnée d'une période de validité, car la validation d'un procédé se fait en général de manière périodique.

e- Le dossier de lot

Ainsi, l'ensemble des événements prévisibles ou accidentels survenant au cours de la préparation d'un lot de produit fini apparaissent dans le dossier de lot. Néanmoins, ce dernier n'offre pas une vision d'ensemble pour identifier une défaillance du processus de fabrication.

f- Les revues Qualité produits (PQR)

C'est pour cette raison que sont rédigées chaque année des Revues Qualité Produit (PQR). Leur fréquence de rédaction peut varier si moins de dix lots ont été fabriqués dans l'année.

Le rôle des PQR est de regrouper l'ensemble des données concernant, les fournisseurs, matières premières, résultats analytiques, équipements et procédés de fabrication, données réglementaires, et toute autre information concernant un produit fini au sein d'un seul et même document. Cet ouvrage permet alors d'avoir une vision d'ensemble sur la production du médicament et de décider, si nécessaire, de la mise en place d'une CAPA ou d'un changement, dans le but de produire un médicament de qualité, sécurité et efficacité, toujours supérieures.

Les PQR s'inscrivent dans un objectif d'amélioration continue au même titre que les autres outils déployés par l'assurance qualité.

g- Les réclamations

En outre, après la libération du lot produit et de sa commercialisation, l'industriel se doit de prendre en compte les réclamations clients.

Elles peuvent être de nature diverses et revendiquer : un flacon qui laisse échapper le produit, un médicament qui brûle inhabituellement la gorge, ou une pipette doseuse différente de celle habituellement présente dans l'emballage. L'industriel ne doit pas négliger ces réclamations car elles sont parfois d'une importance primordiale.

En effet, si l'on prend pour exemple la réclamation du patient qui trouve une pipette graduée inhabituelle dans l'emballage du médicament. L'origine peut être le changement de fournisseur de pipette graduée par l'entreprise productrice, qui pourra alors rassurer le consommateur en l'informant de cette innovation. Par ailleurs, la pipette peut être celle destinée à être insérée dans la boîte d'une autre spécialité, l'erreur peut alors être survenue en production au cours du conditionnement du produit fini. Dans ce cas précis, l'entreprise devra alors effectuer un rappel de lot afin de protéger la santé des consommateurs.

Néanmoins, la faute n'est pas obligatoirement induite au site de production, le patient lui-même a pu intervertir les pipettes de deux spécialités sans s'en apercevoir. Cette hypothèse est moins dérangeante pour l'entreprise pharmaceutique qui n'aura pas l'affront de devoir effectuer un retrait de lot, mais la réclamation ne doit tout de même pas être négligée car il faut informer le patient que la pipette qu'il possède n'est pas adaptée à la prise de son traitement. Le but est alors de prévenir toute erreur de posologie et de préserver la santé du patient.

Les réclamations s'inscrivent également dans le processus d'amélioration continue et doivent figurer au sein des Revues Qualité Produit.

Jusqu'à présent nous nous sommes intéressés aux outils du quotidien à disposition des professionnels de l'assurance qualité. Cependant de façon périodique ils doivent réaliser en interne ou être confrontés en externe, à des audits.

h- Les audits

Tout d'abord les audits internes, doivent être menés par l'équipe assurance qualité au sein de sa propre entreprise.

D'autre part l'équipe peut être amenée à auditer des sites extérieurs, comme les fournisseurs de matières premières. Elle peut également recevoir des clients ou autorités de santé venues auditer d'un point de vue externe, le site de fabrication.

L'objectif des audits qu'ils soient internes ou externes, est de déceler les éventuelles défaillances du site de production. En effet, lorsque l'usine produit des médicaments, l'entreprise doit être organisée et structurée de manière à fabriquer un produit de qualité optimale. Néanmoins la théorie ne coïncide pas toujours avec la pratique. En effet, les résultats analytiques peuvent révéler une défaillance du procédé de fabrication, sans que l'industriel réussisse à en identifier la cause.

C'est pour cette raison que sont réalisés les audits, dans un premier temps en interne afin que l'entreprise puisse être d'une performance optimale grâce à ses propres moyens, en détectant et corrigeant les écarts identifiés. Puis, dans un deuxième temps, ont lieu les audits externes qui apportent un regard nouveau sur l'organisation de l'entreprise, et peuvent apporter de précieux conseils avant que ne surviennent des problèmes majeurs de contamination ou autre.

Dans ce sens, l'audit n'a pas un but de sanction. Il est davantage une source de conseils et de recommandations bénéfiques pour le bon fonctionnement de l'entreprise. Ces conseils sont basés sur les connaissances ainsi que l'expérience des inspecteurs qui peuvent être d'une aide très précieuse. De cette manière, l'audit met en lumière les défauts à corriger, et est le moteur de l'amélioration continue de l'entreprise.

Ainsi, les principes de qualité du médicament et d'amélioration continue des industries pharmaceutiques sont entrés dans les pratiques quotidiennes des pays industrialisés. Mais, ces principes ne sont pas connus de tous et encore moins réalisables au niveau mondial. En effet, les moyens, connaissances et savoir-faire mis à disposition des populations, sont inégaux dans le monde. De plus, la santé

publique n'est pas la priorité de tous, certains luttant encore pour leur propre survie et droit d'exister.

Pourtant, l'enjeu de la vaccination dépasse les frontières et son impact en matière de santé publique doit être considéré au niveau mondial comme le font les organisations internationales (OMS).

VI_ « La santé n'a pas de prix » : réalité ou idéologie ?

1) Des actions organisées d'aides aux pays dans le besoin, efficaces mais insuffisantes

Les pays en voie de développement ont à la fois de gros besoin en vaccins et peu, voire une absence totale, de moyens pour vacciner les populations humaines ou animales.

En effet, comme le souligne M.Prikazsky, Président directeur Général du groupe pharmaceutique spécialisé en santé animale Ceva, 500 000 cas de brucelloses humaines sont recensés chaque année. Ce qui est un chiffre non négligeable sans compter les cas non décelés. Ainsi, pour reprendre l'exemple particulier de la brucellose que nous avons développé précédemment, c'est une maladie en recrudescence qu'il faut soigner d'une part, dans les populations humaines ; mais si on veut éradiquer cette zoonose, il faut avant tout traiter les animaux vecteurs de cette pathologie. De cette manière, le groupe Ceva contribue activement à la lutte contre la brucellose en mettant à disposition des habitants de la Mongolie intérieure des vaccins vétérinaires contre la brucellose. (56)

De même l'entreprise Sanofi, explique que les vaccins sauvent 3 millions de personnes chaque année ; mais que l'accès limité aux préparations vaccinales existantes, condamne de la même manière, 3 millions d'individus chaque année. Pour cette raison plusieurs fabricants de vaccins, tels Sanofi Pasteur font partie de l'alliance GAVI (Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination) fondée en l'an 2000 dont font, entres autres partie, l'OMS, l'UNICEF ou la Banque Mondiale. Ainsi Sanofi comme certains de ses collaborateurs, applique une politique de prix différenciés pour faciliter l'accès aux vaccins aux pays entrant dans le champ d'action de l'alliance GAVI. (57)

De cette manière, l'entreprise Sanofi pasteur consciente des inégalités en matière d'accès aux soins, lutte pour pallier ces écarts.

Ainsi, certaines associations tendent à effacer les disparités d'accès aux vaccins. Cependant, aussi bien intentionnées qu'elles soient, ces associations ne peuvent s'occuper de l'ensemble des habitants de planète pour l'ensemble des zoonoses existantes.

Dans ce sens, nous verrons par la suite en quoi les inégalités politiques et économiques entravent la lutte contre les zoonoses pour lesquelles il existe pourtant des vaccins. En effet, comme nous avons pu le constater précédemment, les spécialités vaccinales ont potentiellement le pouvoir d'éradiquer certaines maladies. Mais nécessitent le respect de règles strictes et la mise en place de techniques complexes, qui obligatoirement impliquent un investissement économique important.

2) Hétérogénéités internationales : obstacles à la santé publique

A/ Inégalités politico-économiques

a- Inégalités mondiales

Tout d'abord, on peut noter que la production de vaccins vétérinaires nécessite une rigueur à tout instant et oblige le respect de normes strictes et spécifiques, propres à chaque spécialité pharmaceutique produite.

Néanmoins, de nombreuses organisations tentent d'harmoniser les normes à l'échelle internationale et peinent à atteindre leur objectif. En effet, chaque pays possède une réglementation qui lui est propre et qui ne peut s'étendre à tous les états présents sur la planète. Chaque pays possédant un régime politique, une situation économique et sanitaire, spécifiques.

Ainsi, ces divergences rendent l'harmonisation des réglementations, concernant la production et l'administration des médicaments, difficile. Ces différences rendent donc impossible la mise en place d'un statut sanitaire égal pour chaque pays.

La santé publique est donc définie par les règles, plans d'action et priorités à prendre en considération, pour chaque territoire donné.

On ne peut, par exemple, pas demander à un pays en guerre comme la Syrie, de faire de l'éradication de la brucellose sa priorité.

Et l'on ne peut pas non plus attendre d'un pays en situation endémique du VIH comme l'Ethiopie, qui compte plusieurs milliers de morts à cause du SIDA chaque année, de considérer comme une urgence vitale la mise en place d'un programme anti-brucellose, qui quant à elle, est une maladie seulement « potentiellement pathogène » pour l'Homme.

Ainsi les divergences politiques et économiques ne mettent pas l'ensemble des états sur un pied d'égalité face à la lutte contre les maladies. Néanmoins, des études ont démontrées que même au sein de l'Europe, les exigences et attentes de chaque pays en matière de santé n'étaient pas identiques.

b- Inégalités européennes

Des chercheurs européens ont étudié les pratiques d'administration des vaccins vétérinaires spécifiques à certaines espèces d'animaux, notamment ceux vivant en troupeaux. Seize pays européens ont été inclus dans l'étude. A été réalisée une analyse détaillée, des documents juridiques, et questionnaires envoyés aux diverses autorités de santé concernant ces préparations vaccinales. Ainsi, a été mise en lumière une énorme hétérogénéité en ce qui concerne les exigences légales pour la production et l'utilisation de vaccins spécifiques à certains troupeaux au sein même du continent européen. Dans ce sens, l'instauration de normes communes pour l'ensemble des pays appartenant au territoire européen semble essentielle. (58)

Ainsi, chaque pays possède des exigences qui lui sont propres dans le but de réussir à éradiquer une pathologie. Néanmoins, les bactéries, virus et animaux sauvages porteurs, ne connaissent pas la notion de frontière comme les normes juridiques. De cette manière, pour la santé de tous, une harmonisation des spécifications semble urgente à mettre en place, au niveau européen et si possible, et dans un idéal parfait, à l'échelle mondiale.

B/ Moyens existants pour faciliter l'accès aux produits de santé

L'association internationale à but non lucratif nommée Remed (Réseau Médicaments et Développement), regroupe 2 000 professionnels de santé dans le monde entier qui luttent pour faciliter l'accès à des médicaments de qualité dans les pays en voie de développement. Son travail est soutenu par des organisations humanitaires telles que l'OMS ou Médecins sans Frontières. (59)

Comme l'explique le pharmacien expert qualité J-Y. Videau, dans une des revues publiées par l'organisation Remed (60), le vieux dicton « La santé n'a pas de prix » est totalement faux de nos jours.

En effet, à l'instar de toute entreprise, l'industrie pharmaceutique a pour but premier de réaliser des bénéfices. Certes, les produits vendus répondent à la nécessité de préserver la santé des populations, mais sans avantages pécuniaires, de telles firmes ne pourraient pas exister et développer de nouveaux médicaments. En effet, que ce soit le développement ou la recherche de nouvelles molécules, de nouvelles techniques de fabrication, toute action a malheureusement un coût. Et sans ressources, aucun travail ne peut être entrepris.

De cette manière, le médicament est tout sauf un bien gratuit. Dans les pays les plus aisés, la population est chanceuse, et bénéficie d'aides sociales prenant en charge la quasi-totalité des frais de santé.

Néanmoins, même au sein des pays riches des inégalités persistent. Aux Etats-Unis par exemple, quarante millions d'habitants ne peuvent pas avoir accès à une couverture sociale et ont ainsi un accès aux soins tout aussi limité que les populations des pays les plus démunis.

D'ailleurs, des organisations telles que l'OMS ou Médecins sans frontières, développent des plans d'action afin de distribuer des médicaments aux pays les plus défavorisés. Cependant, ces aides ne sont pas non plus une panacée. En effet, on demande à ces associations humanitaires de travailler avec des produits peu

onéreux, car elles ne réclament en aucun cas, un financement en échange du service rendu.

De cette manière, une trithérapie anti-VIH coûte en moyenne 10 000 euros par an par habitant en France métropolitaine alors, qu'elle revient à 200 euros à l'OMS selon les mêmes critères.

Ainsi, les experts de Médecin sans Frontières, tenus également de distribuer des médicaments à bas coût, ont menés des audits sur les sites de fabrication. Les entreprises commercialisant des spécialités pharmaceutiques à un prix défiant toute concurrence, se trouvent dans des pays dont les conditions sanitaires sont loin d'être irréprochables, tels que l'Inde ou la Chine. (60)

C/ L'accès aux produits de santé pour tous mais à quelle prix ?

a- Développement du marché des génériques

De cette manière, les compagnies produisant des médicaments à bas coût, ont compris que pour vendre des médicaments peu chers, il faut produire des génériques.

Lors de la mise sur le marché d'un nouveau médicament, une documentation détaillée doit être renseignée concernant la qualité, sécurité et efficacité du produit. Des données comme les impuretés de fabrication, les conditions de conservation ou la stabilité au cours du temps de la spécialité pharmaceutique, sont minutieusement analysées par les autorités compétentes dans le ou les pays concernés par la demande d'AMM.

Par ailleurs, lorsqu'un industriel désire produire le générique d'un médicament déjà existant, la simple démonstration d'une bioéquivalence thérapeutique, l'utilisation d'un procédé de fabrication similaire, et la démonstration d'une qualité équivalente, permettent souvent au fabricant de génériques d'obtenir l'autorisation de commercialisation de la spécialité. Bien entendu, la commercialisation se fera, le plus souvent, dans des pays pauvres qui n'avaient pas les moyens d'acheter le princeps,

et non dans le pays détenteur de l'AMM. Le fabricant du générique trouvera ainsi de nouveaux marchés à conquérir.

Cependant, les pays en voie de développement n'ont pas un système réglementaire aussi développé que les pays riches en ce qui concerne l'analyse des produits de santé. Ainsi, les exigences en matières de qualification des équipements, des procédés de fabrications, ou procédures de contrôle étant moindres, le fabricant de génériques a une opportunité idéale pour diminuer son coût de revient et baisser ses prix de vente. Tout particulièrement, en ce qui concerne les spécialités vaccinales qui nécessitent l'achat d'un principe actif onéreux, ainsi que la mise en place de procédés de fabrication et de contrôles stricts, complexes, et chers. Une baisse de la qualité exigée pour les systèmes de fabrications et contrôles, semble alors le meilleur compromis afin de diminuer le coût de revient de la fabrication du vaccin, pour les industriels implantés dans des pays moins bien encadrés d'un point de vue législatif. (60)

b- Une qualité des médicaments remise en question

L'assurance qualité n'est un concept essentiel que dans les pays développés, au même titre que la pharmacovigilance. Ainsi, même si les spécialités pharmaceutiques de qualité douteuse apportées aux pays les plus nécessiteux font des victimes, aucun retour ne peut être fait, et ce circuit de distribution méprisable ne peut être stoppé bien souvent qu'avec l'intervention d'autorités ou associations internationales.

De cette manière, c'est en prenant conscience de ces délits, que Médecin Sans Frontières a décidé de mandater des experts chargés d'auditer les sites de fabrication leur fournissant des médicaments. Dans ce sens, des inspections sont menées sur les sites de production, des analyses détaillées des dossiers de

fabrication sont effectuées. Ces derniers, devant, plus ou moins, répondre aux mêmes exigences qu'un dossier d'AMM. (60)

3) Le monopole pharmaceutique des pays développés détenteurs de brevets

A/ Accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC)

En 1994, l'Organisation mondiale du Commerce (OMC) négocie l'Accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle (ADPIC) associés au commerce. L'ensemble des pays membres de l'OMC et signataires de cet accord, dont font partis les pays de l'Union Européenne, sont tenus de respecter les textes énoncés. (61)

Ainsi, l'OMC compte 160 pays membres sur 192 pays existants dans le monde, on peut donc presque affirmer que l'ADPIC est applicable à l'ensemble des pays impliqués dans le commerce international. (62)

L'ADPIC a pour but de protéger le droit de fabrication et commercialisation des technologies innovantes, dont notamment les produits pharmaceutiques. De cette manière, l'accord impose que les inventions soient protégées par un brevet pendant au moins 20 ans. Durant cette période, le créateur empêche toute autre personne d'utiliser son invention. (61)

Ces brevets ont pour but principal d'assurer au créateur, de bénéficier des « fruits » de son travail. Comme nous l'avons évoqué précédemment, tout à un coût. Les produits de santé faisant partis des marchés mondiaux les plus fructueux.

Ainsi afin d'assurer une certaine justice envers les laboratoires qui investissent leur temps et leur argent pour développer de nouvelles molécules, les brevets pharmaceutiques semblent jouer un rôle honorable.

Néanmoins, les laboratoires innovants sont ceux qui ont les moyens d'investir dans la recherche de nouvelles technologies ; et donc commercialiseront leurs produits innovants à un prix conséquent, afin de rentabiliser leurs efforts.

Dans ce sens, les pays les plus pauvres ne pouvant acheter ces produits de soins, restent les plus touchés par les maladies. Les pays innovants en matière de santé, développant parfois des médicaments contre des pathologies n'atteignant même pas leur territoire.

B/ Une protection par les brevets au détriment des plus démunis

On pense notamment à l'épisode de grippe H1N1 en Juillet 2009. Cette grippe est une zoonose aviaire et porcine, principalement transmissible par voies aériennes et responsable chez l'Homme de pneumopathies aiguës.

D'une part, la ministre de la santé française commandait aux laboratoires pharmaceutiques 94 millions de vaccins humains contre la grippe H1N1, alors que la population française est estimée à 65 millions seulement. Une somme astronomique a été versée aux laboratoires pharmaceutiques afin d'obtenir une telle quantité de produits. Finalement, seuls 6 millions de français ont été vaccinés. Les mesures prises n'ont pas été à la hauteur de la pandémie attendue. (63)

D'autre part, en Juillet 2009, alors que l'Amérique du Sud est fortement touchée par l'épidémie de grippe H1N1, la présidente de l'Argentine demande lors d'une assemblée du MERCOSUR la levée des brevets pharmaceutiques, prévus par

l'ADPIC, en cas de pandémie. En effet, le Brésil et l'Argentine disposaient des équipements nécessaires à la production du vaccin contre la grippe H1N1, mais n'en possédaient pas le brevet de fabrication.

Dans ce sens, la présidente s'est battue pour une égalité d'accès au vaccin selon les besoins des populations, ce dernier ne pouvait être gracieusement offert par les pays qui en possédaient en quantité, plus que suffisante, pour leur seul territoire.

Néanmoins cette autorisation de production pour le Brésil et l'Argentine, revenait à ignorer la loi sur les brevets énoncée par l'OMC.

A cette occasion fut pointée du doigt la condamnation des pays aux ressources et systèmes sanitaires peu développés.

C/ Des accords internationaux aux pouvoirs politiques et économiques inégaux

Ainsi le MERCOSUR bien qu'étant une organisation regroupant plusieurs pays au même titre que l'union européenne, ne semble pas avoir eu un impact économique suffisamment important pour obtenir le droit de production du vaccin.

La ministre française a été contrainte d'annuler la commande de 50 millions d'unités vaccinales et en a donné seulement 12 millions à l'OMS. (63) De plus, à ce jour, l'ADPIC ne prévoit toujours pas la suspension des brevets en cas de pandémie. La flexibilité de l'application des droits de brevets, ne peut être utilisée que pour faire progresser la science, ou accélérer la mise sur le marché d'un générique suite à la date d'expiration du brevet. (64)

Dans ce sens, le monopole pharmaceutique des pays détenteurs de brevets, laisse parfois en situation de détresse les pays dans le besoin. Certes, les produits pharmaceutiques ont un coût et il faut bien que les laboratoires perçoivent des

bénéfices monétaires, pour investir dans la recherche et le développement de nouvelles technologies.

Mais ici même, on compare le prix d'une molécule insérée dans une formulation médicamenteuse, au prix d'une vie humaine. En effet, les médicaments sont souvent nécessaires pour assurer notre survie. De cette manière, ils ne sont pas considérés comme des produits de luxe, et on hésite très rarement à payer un médicament si c'est pour préserver sa santé.

Ce principe, les industries frauduleuses l'ont bien compris. Le marché du médicament est une entreprise qui propose une multitude de possibilités pour trouver des consommateurs et faire des bénéfices. De plus, le médicament est un produit cher, les concurrents sont nombreux, il n'est donc pas difficile de se frayer un chemin au milieu des industriels pharmaceutiques sans cesse en émulation pour conquérir de nouveaux marchés.

4) Développement du marché des médicaments contrefaits, cas des vaccins

A/ Médicament contrefait : définition

La notion de médicament contrefait est difficile à cerner car leur définition varie d'un pays à l'autre. Selon l'OMS un médicament contrefait est : « *délibérément et frauduleusement étiqueté quant à son identification et/ou son origine* ». A ne pas confondre, d'une part, avec un produit falsifié relevant d'une tromperie quant à la qualité et composition essentielle du produit ; et d'autre part avec un produit illicite qui n'a pas d'autorisation administrative (AMM) de commercialisation. (65)

Ainsi la spécialité pharmaceutique frauduleuse peut contenir les bons ingrédients en quantité suffisante mais avec une qualité non garantie. Si la provenance du produit n'est pas exacte, alors le médicament est reconnu comme contrefait. Cela a évidemment une incidence économique pour les laboratoires dont les médicaments sont copiés, mais dans le domaine des médicaments, l'absence de garantie sur la qualité est beaucoup plus préoccupante.

En effet, si le laboratoire producteur indiqué sur le conditionnement est inexact, il ne peut y avoir aucun suivi de pharmacovigilance des spécialités commercialisées. De plus, la composition du médicament n'étant pas contrôlée selon les normes en vigueur, les patients courent un risque important d'intoxication.

De plus, la confiance du public envers la médecine et les produits de soins, à cause de cette situation, tend à diminuer considérablement. (66)

B/ Ampleur et enjeux de ce réseau illicite

A l'heure actuelle, tous les médicaments peuvent être contrefaits, du simple paracétamol, aux anticancéreux, et le phénomène prend de plus en plus d'ampleur à l'échelle mondiale via internet.

Le nombre de médicaments contrefaits circulants grâce ce réseau cynique est difficilement chiffrable. En effet, on sait actuellement que 50% des médicaments vendus en dehors des sites légaux, sont des contrefaçons (67). Mais ce circuit contrebandier se développe à toute allure. La croissance du nombre de médicaments contrefaits en circulation dans le monde augmenté de 90% de 2005 à 2010. (68)

D'autre part, il est reconnu que les médicaments contrefaits sont pour la plupart des comprimés. (67) Néanmoins, les vaccins ne sont pas à exclure de ce réseau. Surtout qu'ils représentent pour les années à venir un marché des plus prometteurs : vaccin contre la grippe aviaire, vaccin contre E.Bola, vaccins contre le chikungunya...

Ainsi, la hausse du nombre de médicaments contrefaits est inquiétante tant pour les industries pharmaceutiques que pour les professionnels de santé. En effet, la circulation de telles marchandises menace la santé des populations.

C'est pourquoi, a été créée en 2006, lors de l'Assemblée mondiale de la santé, une organisation internationale chargée de lutter contre la contrefaçon de produits médicaux, ce groupe spécial est appelé en anglais IMPACT. Il travaille en étroite collaboration avec l'OMS ou encore Interpol afin de démanteler ce réseau de produits frauduleux. (68)

Néanmoins, l'ampleur de ce marché florissant est tel que nous n'avons pas encore réussie à enrayer son ascension. En effet, les fabricants de contrefaçons sont présents partout dans le monde et profitent d'une libre circulation sur internet, difficile à maîtriser.

En effet, la course au prix le plus bas attire les consommateurs, qui faute de se poser des questions quant à la qualité du médicament acheté sur internet, voient l'opportunité de faire des économies. Et cette mentalité des populations, n'aide en rien l'arrêt de la circulation des médicaments contrefaits. Tant que les fabricants trouveront des acheteurs, la pérennité du marché des contrefaçons est assurée.

5) Un bilan qui place le pharmacien dans une situation cornélienne face à ses obligations

A/ Contraintes du pharmacien en tant que professionnel industriel

Pour reprendre l'exemple du vaccin contre le H1N1, le brevet du vaccin contre la grippe n'a pas été vendu ou offert, au Brésil ou l'Argentine, ce qui a contribué au décès de nombreux individus.

Dans ce sens, les pays développés découvrent des nouveaux médicaments potentiellement capables de sauver des vies. Mais le développement de nouvelles technologies à un coût, et, donc les produits issus de cette recherche sont vendus à un prix conséquent. De cette manière, les marchés visés par les industries pharmaceutiques sont avant tout les pays développés, qui ont la capacité d'acheter leurs produits. La santé de la population des pays pauvres est alors lésée.

De plus, les industriels ont réussi à conserver leur monopole grâce à l'accord ADPIC qui protège les brevets des produits pharmaceutiques innovants. Les pays n'ayant pas les moyens de financer le développement de tels médicaments, ne pouvant non plus, les acheter lors de leur commercialisation par les pays détenteurs de brevet ; se voient donc laissés pour compte en ce qui concerne l'accès aux produits de soins.

Cette injustice inspire, tel que nous l'avons souligné, des fabricants de médicaments, non des mieux intentionnés, qui avant d'offrir l'accès aux soins à tous de manière équitable, voient une opportunité de conquérir une partie de ce marché inépuisable, grâce à la production de médicaments contrefaits à bas prix.

Le droit à la santé est donc comme, nous pouvons le constater, en partie orchestré par le pouvoir économique.

Mais il est tout de même à noter que sans ces fonds monétaires l'industrie pharmaceutique ne pourrait pas exister. En effet, développer et produire de nouveaux principes actifs a un coût. Et si les laboratoires ne rentabilisaient pas la

découverte de médicaments innovants lors de leur mise sur le marché. Il n'y aurait pas de fonds pour la recherche, qui ne pourrait donc pas continuer.

On se rend alors compte qu'il s'agit d'un cercle infernal. Sans argent il n'y aurait pas de médicaments, il y aurait donc une égalité entre les populations non soignées. Mais d'autre part, lors de la découverte de produits innovants des personnes ont la chance de pouvoir être guéries, ou, en ce qui concerne les vaccins, de prévenir l'apparition de la maladie; cependant, un tel privilège est réservé aux individus qui ont les moyens de s'offrir ces remèdes.

Ainsi, il existe des inégalités à l'échelle mondiale mais on ne peut pas reprocher aux industries pharmaceutiques d'être à l'origine de ces inégalités. Les laboratoires qui développent des médicaments ne font que leur travail de recherche pour contribuer à la santé des populations.

Dans ce sens, on ne peut délivrer des médicaments à l'ensemble de la planète au même titre que l'on ne peut distribuer des denrées alimentaires à chaque individu pour que plus personne ne meurt de faim.

Les industries pharmaceutiques sont parfois associées au rôle d'enjôleur international, plutôt que de bienfaiteur universel.

Et pourtant, les pharmaciens y étant employés tentent chaque jour de contribuer à la santé de tous, grâce au développement ou la production, de médicaments d'une qualité et sécurité optimales.

B/ Devoirs du pharmacien en tant que professionnel de santé

Par définition, le pharmacien est un professionnel de santé et non le dirigeant d'un commerce à but lucratif. Son rôle est de préserver la santé publique.

D'ailleurs, selon le serment de Galien, le pharmacien doit exercer son activité selon les règles de « ... l'honneur, de la probité et du désintéressement. ». (69) De nos jours, il est évident qu'un pharmacien industriel n'exerce pas sa profession de manière désintéressée.

Ainsi, certains pharmaciens, se sentant mandatés d'un devoir éthique d'œuvrer pour le bien de la santé publique, délivreraient des médicaments gratuitement à l'échelle mondiale s'ils en avaient la possibilité, afin d'éradiquer définitivement certaines pathologies.

Néanmoins, la réalité est toute autre. Les contraintes économiques liées au développement, la production, ou la distribution de médicaments, dont notamment les vaccins, sont bel et bien réelles.

CONCLUSION

La vaccination est aujourd'hui une technique thérapeutique ancienne bien connue des pharmaciens chercheurs ou producteurs industriels. C'est une méthode sûre et efficace. Néanmoins nous avons noté que la découverte d'un vaccin contre une zoonose, ne suffit pas à son élimination de la surface de la Terre.

En effet, la production d'une spécialité vaccinale nécessite le respect d'une réglementation stricte, la mise en place d'outils de production complexes, et donc l'embauche d'un personnel qualifié. Ces contraintes impliquent un investissement important, qui n'est malheureusement pas envisageable par l'ensemble des pays du globe.

Ces inégalités économiques donnant lieu au développement d'un marché de produits contrefaits. Ces derniers, ayant tout de même un coup, ne sont pas pour autant accessibles à tous. De plus, ils sont pour la plupart, de qualité moindre, et donc ne contribuent en rien à la disparition de la maladie.

Par ailleurs, les animaux sauvages non vaccinés, contractent la zoonose et la propagent au-delà des frontières. De ce fait, même les pays possédant les ressources nécessaires pour produire ou acheter des vaccins contre ces pathologies, n'ont pas pour autant la garantie que la maladie soit éradiquée de leur territoire.

Les vaccins bien qu'ils soient des produits de soins, sont indissociables de leur statut de marchandise.

Ainsi, dans un monde idéal, les vaccins contre les zoonoses seraient gratuits et ces dernières pourraient, probablement, être éradiquées. Cependant, les produits pharmaceutiques constituent l'un des marchés économiques mondiaux les plus importants.

Le bon vouloir des pharmaciens qui luttent pour la santé publique, n'est donc pas suffisant pour permettre l'accès aux soins de manière équitable pour l'ensemble des populations.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) B. Davoust, J-L. Marié, et M. Boni, Pour une approche préventive des zoonoses : la création d'une cellule de détection précoce des infections animales, Bull. Acad Natle Méd., 2008, 192, no 3, 541- 554.
- (2) Y. Mikaeloff, G. Caridade, M. Tardieu et al., Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination, Oxford University Press, 2007, vol 130, (4) 1105-1110.
- (3) « Calendrier simplifié des vaccinations 2015. » site officiel de l'INPES, 26/03/2015, France. Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/calendrier-vaccination.asp>
- (4) "La libération de lots de vaccins", site officiel de l'ANSM, rubrique « Activités/contrôle en laboratoires/libérations des lots », 2014, France. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/La-liberation-de-lots/La-liberation-de-lots-de-vaccins>
- (5) Site officiel de l'Institut de Veille Sanitaire (INVS), 2015. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/L-Institut/Qui-sommes-nous>
- (6) Larru B., Offit P. "Communicating vaccine science to the public." J infect. 2014, vol 69 (S1), S2-S4.
- (7) Brucellose, fiche explicative de la pathologie publiée par l'INRS GERES, 12/2013, France. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/.../FCBRUCELLOSE>
- (8) 6^e rapport, Comité mixte FAO/OMS d'experts de la brucellose, Organisation Mondiale de la Santé, Série de rapports technique 740, 1986, Genève. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40588/1/WHO_TRS_740_fre.pdf?ua=1
- (9) B. Garin-Bastuji, F. Delcueillerie, Les brucelloses humaine et animale en France en l'an 2000. Situation épidémiologique, programmes de contrôle et d'éradication, Médecine et Maladie infectieuses, 2001, Vol 31, S2, 202-2016.

(10) Boutin Olivier, Contribution à la caractérisation d'un îlot génomique spécifique d'une souche de BRUCELLA PINNIPEDIAE isolée de mammifères marins, 72p, T. D, Pharmacie : Tours : 2006 : 3523.

(11) Etudes sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002 – 2004, Institut de Veille Sanitaire, Département des maladies infectieuses, 01/2007, France.

Disponible sur :

http://www.invs.sante.fr/publications/2007/brucelloses_2002_2004/brucelloses_2002_2004.pdf

(12) Fiche thérapeutique ANSM : Fiche n°5 La Brucellose, Fiche Afssaps Brucellose, Version 5, Afssaps, 24/10/2008, France.

Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/64f3cf430660a588f79cd622bde6ae07.pdf

(13) G.G Alton, G.R. Carter et al, Diagnostic bactériologique vétérinaire : Méthodes de laboratoire pour le diagnostic de certaines pathologies du bétail, Etude FAO production et santé animale 81, 1992, Rome, Italie.

(14) R. Pouillot, B. Garin-Bastuji, B. Dufour, Quelques clés pour le diagnostic de brucellose bovine dans le contexte de réactions sérologiques faussement positives, Point vét., 1998, 29 (193), 728-731.

(15) A. Benkirane, « Surveillance épidémiologique et prophylaxie de la brucellose des ruminants : l'exemple de la région Afrique du Nord et Proche-Orient. », Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 2001, 20 (3), 757-767.

(16) La lutte contre les zoonoses négligées enjeux et voies à suivre, note récapitulative de la Consultation OMS/DFID-AHP, OMS, 20 et 21/07/2015, Genève.

Disponible sur : http://www.who.int/zoonoses/Consultation_Sept05_fr.pdf

(17) M. Chakroun, N. Bouzouaia, La brucellose : une zoonose toujours d'actualité, Brucellosis : a tropical zoonosis, Rev Tun Infectiol, 2007, vol 1, no 2, 1-10.

(18) « Brucellose », site officiel du Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt, rubrique « Espace pro > Santé et protection des animaux > Maladies animales » 23/10/2013, France.

Disponible sur : <http://agriculture.gouv.fr/Brucellose,2497>

(19) P. Vialle, R. Figuet, J-L Cascarano, et al, Maîtrise et gestion des risques sanitaires, Cahier du Conseil général de l'agriculture et de l'alimentation et des espaces ruraux, 2007, cahier no 3, 11-12.

(20) 7^e Journée Nationale d'Infectiologie, 2006, Bordeaux, La brucellose (humaine) en France en 2006, vieux mythes et vrais risques, publié par l'Institut de Veille Sanitaire, 2006.

(21) S. Baron, D. Boisseleau et al, Bulletin épidémiologique : santé animale – alimentation, Institut de Veille Sanitaire, Bulletin Trimestriel no 60, 2013.

Disponible sur : <https://pro.anses.fr/bulletin-epidemiologique/Documents/BEP-mg-BE60.pdf>

(22) Brucella suis biovar 2 mis en évidence chez un bovin, Plateforme ESA, Epidémiosurveillance en Santé Animale, 24/02/2014. Disponible sur : http://www.plateforme-esa.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=362:brucella-suis-biovar-2-mis-en-evidence-chez-un-bovin&catid=140:actualites-brucellose&Itemid=291

(23) A. Mailles, S. Rautureau et al, Re-emergence of brucellosis in cattle in France and risk for human health, Rapid communications, www.eurosurveillance, 2012, France. Disponible sur : <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N30/art20227.pdf>

(24) F. Laars, Visites sanitaires bovines 2014 : sensibilisation aux avortements dans les élevages de bovins » Plateforme ESA, Epidémiosurveillance en Santé Animale, 2014, France. Disponible sur : http://www.plateforme-esa.fr/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=106&Itemid=251

(25) La lutte contre les zoonoses négligées enjeux et voies à suivre, Note d'information INFOSAN N° 1/2006 – Zoonose, OMS, 20 et 21/09/2005, Genève. Disponible sur :

http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_01_Zoonoses_Feb06_fr.pdf

(26) Site officiel de l'organisation International Conference on Harmonization (ICH), 2014. Disponible sur : <http://www.ich.org/about/vision.html>

(24) Site officiel de l'Organisation Mondiale de la Santé. Disponible sur : <http://www.who.int/about/fr/>

(25) Série de rapports techniques N° 444 : Comité OMS d'experts de la standardisation biologique Vingt-deuxième rapport, Organisation Mondiale de la Santé, 1970, Genève.

(26) Série de rapports techniques N° 323 : Normes pour les substances biologiques, Organisation Mondiale de la Santé, 1965, Genève.

(27) Site officiel de l'Organisation mondiale de la santé animale. Disponible sur : <http://www.oie.int/fr/a-propos/>

(28) Normes internationales, rubrique du site officiel de l'Organisation mondiale de la santé animale, 2014. Disponible sur : <http://www.oie.int/fr/normes-internationales/presentation/>

(29) « Normes internationales, Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres de l'OIE, site officiel de l'Organisation mondiale de la santé animale, 2014. Disponible sur : <http://www.oie.int/fr/normes-internationales/manuel-terrestre/>

(30) Site officiel de la Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), 2014. Disponible sur : <http://www.picscheme.org/role.php>

(31) Site officiel de la Food and Drug Administration (FDA), 2014. Disponible sur : <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.html>

(32) Site officiel de l'European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), 2014. Disponible sur : <https://www.edqm.eu/fr/Missions-valeurs-DEQM-604.html>

(33) Site officiel de l'European Medicines Agency (EMA). Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000235.jsp&mid

(34) Bonnes Pratiques de fabrication, site officiel de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé, Bulletin officiel N°2014/1 bis, 03/2014, France. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/%28offset%29/1#paragraph_2269

(35) Site officiel de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), 2014, France.

Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/%28offset%29/0>

(36) Site officiel de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES), 2014, France.

Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-missions-de-lagence>

(37) Consultation sur le projet de décision relative aux BPF médicaments vétérinaires, site officiel de l'ANSES, 08/04/2014, France.

(38) Site officiel de la Parenteral Drug Association, 2014, USA. Disponible sur : <http://www.pda.org/footer/about-pda>

(39) Site officiel de l'International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2014. Disponible sur : <http://www.ispe.org/about-ispe>

(40) Site officiel de la Société Française des Sciences et techniques Pharmaceutiques (SFSTP), 2014. Disponible sur : http://www.sfstp.org/rubrique.php?id_rubrique=43&lang=fr

(41) Série de rapports techniques N° 594 : Comité OMS d'experts de la standardisation biologique Vingt-septième rapport, Organisation Mondiale de la Santé, 1976, Genève. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16129f/s16129f.pdf>

(42) World Assembly of delegates of the OIE, 2009, Chapter 2.4.3 : Bovine brucellosis », publié par le site officiel de l'OIE, Terrestrial Manual, 2009, 11-29.

(43) Manufacture of sterile medicinal products, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use : Annexe 1, EMA, 2010, Bruxelles, Belgique. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf

(44) Guidance for Industry, site officiel de la FDA, 08/07/2014, Rockville, Maryland (Etats-Unis).

(45) FDA, U.S. Department of Health and Human Services, et al., Guidance for Industry : Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice, 2004, Etats-Unis. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070342.pdf>

(46) FDA, U.S. Department of Health and Human Services, et al., Guidance for Industry : Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product, 1999, Etats-Unis. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm092272.pdf>

(47) Isolators Used For Aseptic Processing And Sterility Testing, site officiel de la PIC/S, 25/09/2007. Disponible sur : http://www.picscheme.org/pdf/29_pi-014-3-recommendation-on-isolators.pdf

(48) GMP Annex 1 Revision 2008, Interpretation of Most Important Changes for the Manufacture of Sterile Medicinal Products, site officiel de la PIC/S, 08/01/2010. Disponible sur : http://www.picscheme.org/pdf/30_pi032-2technicalinterpretationofannex1togmpguide-copy1.pdf

(49) L.Viorner (AFSSAPS), Ph. Le Goff, Quality Risk Management Implementation of ICH Q9 in the pharmaceutical field an example of methodology from PIC/S, site officiel de la PIC/S, 2010. Disponible sur :

http://www.picscheme.org/pdf/65_psinf012010exampleofqrmimplementation-copy1.pdf

(50) ICH guideline Q9 on quality risk management, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, EMA, 14/05/2014. Disponible sur :

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf

(51) ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, EMA, 14/05/2014. Disponible sur :

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf

(52) Site officiel de l'Organisation internationale de normalisation (ISO), 2014.

Disponible sur : <http://www.iso.org/iso/fr/home/about.html>

(53) A.L. Guillaume, I. Latour-Gervais, M.Mitchell, Ceva signe un accord à long terme avec Jinyu Baoling pour produire en Chine des vaccins contre la brucellose, communiqué de presse Ceva, 03/10/2013, Libourne, France.

Disponible sur : <http://www.ceva.com/fr/Actualites-et-medias/Communiques-de-presse/Accord-a-long-terme-pour-la-production-de-vaccins-contre-la-brucellose-en-Chine>

(54) Accès aux vaccins, site officiel Sanofi Pasteur, 06/01/2014, France. Disponible sur : http://www.sanofipasteur.com/fr/notre_engagement/acces_aux_vaccins/

(55) Y. Attia, I. Schmerold, et al, The legal foundation of the production and use of herd-specific vaccines in Europe, Vaccine, 2013, vol 31, (36) 3651-5.

(56) Site officiel de l'organisation Réseau Médicaments et Développement (ReMeD), 2014. Disponible sur : http://www.remed.org/html/le_reseau_remed.html

(57) J-Y. Videau, J-M Caudron et al., La qualité des médicaments : un fragile équilibre entre coût, risques et assurance, Revue Remed n°36, 11/2007. Disponible sur : http://www.remed.org/Revue_ReMeD_no36_P.pdf

(58) ADPIC, site officiel de l'OMC, 2014. Disponible sur :

http://www.wto.org/french/thewto_f/whatis_f/tif_f/agrm7_f.html

(59) Membres et observateurs, site officiel de l'OMC, 2014. Disponible sur :

http://www.wto.org/french/thewto_f/whatis_f/tif_f/org6_f.html

(60) V. Le Guay, La grippe H1N1 finit en coûteuse fumée, Paris Match, 25/09/2011, France. Disponible : <http://www.parismatch.com/Actu/Economie/La-grippe-H1N1-finit-en-couteuse-fumee-149412>

(64) Accord sur les droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce et brevets pharmaceutiques, Europa, synthèse de la législation de l'UE, 22/05/2008. Disponible sur :

http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l21168_fr.htm

(65) Séminaire des points focaux nationaux de l'OIE pour les produits vétérinaires, 2011, Fougères (France), Système d'inspection – Plan de surveillance – Contrôle de la distribution des vaccins – Contrefaçons, publié par l'OIE, 2011, 34-35.

(66) Dr S. Kopp, Contrefaçon de médicaments : Dangers, problèmes et solutions possibles, Assurance de la qualité et innocuité des médicaments, Organisation mondiale de la Santé, 2012.

Disponible sur :

http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CDAQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fmedicines%2Ftechnical_briefing%2Ftbs%2Fconterfacons_Jean_marie.ppt&ei=P0R7VL3wEs3pal_igLgD&usq=AFQjCNGXuR7N9djitL7WdH5N8TkRGsQm1g&sig2=PXJyNTIPj-V3o2eRL_vO7g&bvm=bv.80642063,d.d2s

(64) OPERATION PANGAEA VII - Lutte contre les réseaux de vente illicite de médicaments sur internet – Communiqué, Site officiel de l'ANSM, 22/05/2014, France. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/OPERATION-PANGAEA-VII-Lutte-contre-les-reseaux-de-vente-illicite-de-medicaments-sur-internet-Communiquer>

(65) La menace croissante des contrefaçons de médicaments, Bulletin de l'Organisation Mondiale de Santé, Vol 88 : 2010, 241-320, 04/2010.

(66) Serment de Galien, Ordre National des Pharmaciens, 03/01/2014, France.
Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Comment-devenir-pharmacien/Serment-de-Galien>

Vaccination against zoonoses, an effective technical to eradicate some diseases, but what is the price for it?

Vaccination is a safe and effective technique, controlled by pharmaceutical industries in order to eradicate a zoonosis. However, these diseases transmitted by animals spread across the globe, and therefore, only vaccination is not enough to eradicate the disease.

Besides, vaccine production has therefore cost, regulatory requirements make this manufacturing inaccessible to some countries, the political and economic environment is not always conducive to the development of a vaccine plane compared to other priorities, and adds the development of counterfeits complicating the situation in the undeveloped countries.

Vaccination against zoonoses is a potential panacea. Unfortunately, various factors deprive part of the population of this panacea.

RESUME en français

La vaccination est une technique sûre et efficace, maîtrisée par les industries pharmaceutiques afin de pouvoir éradiquer une zoonose. Néanmoins, ces pathologies transmises par des animaux se propagent sur l'ensemble du globe, et donc, la vaccination, à elle seule, ne suffit pas à éradiquer la maladie.

De plus, la production de vaccins a un coût conséquent, les exigences réglementaires rendent cette fabrication inaccessible à certains pays, le contexte politico-économique n'est pas toujours propice à la mise en place d'un plan vaccinal face à d'autres priorités, et s'ajoute le développement des contrefaçons qui complique la situation dans les pays non développés.

La vaccination contre les zoonoses est un remède universel potentiel. Malheureusement, divers facteurs privent une partie de la population de cette panacée.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : vaccination, inégalités d'accès aux soins, zoonoses, brucellose, épidémiologie, enjeux économiques.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques – Université Paul Sabatier – Toulouse.
35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse.

Directeur de thèse : Maître de Conférences en Chimie Thérapeutique, Madame Arellano Cécile.

