

Chaîne du froid, sacs isothermes et vaccins

F. Vié le Sage, R. Cohen, V. Dufour,
Infovac-France

INFECTIOLOGIE



La bonne conservation d'un vaccin suppose une chaîne du froid respectée, de sa fabrication jusqu'à son administration. Contrairement à nombre d'autres pays où les vaccinateurs disposent directement des vaccins qu'ils administrent à leurs patients, en France, le circuit est plus complexe : les patients les achètent en pharmacie, les gardent dans leur réfrigérateur, puis les amènent en consultation pour être administrés. Pour conserver les vaccins lors des trajets, des sacs dits « isothermes » sont donnés lors de la délivrance en pharmacie. Cette étude montre, d'une part, que ces sacs n'ont aucune efficacité, qu'ils induisent une fausse sécurité, qu'ils sont souvent accompagnés de conseils inappropriés et, d'autre part, que les vaccins sont souvent mal conservés par les parents. Cela doit conduire à de nouvelles recommandations permettant une conservation des vaccins plus efficace.

The good conservation of vaccines assumes a respected chain of cold, since its manufacture until its administration to patients. Contrary to a number of others countries where the vaccinators dispatch directly the vaccines, in France, distribution channel is more complex: the patients buy them in pharmacy, keep them in their refrigerator and then bring them in consultation to be administered. To protect the vaccines at the time of the ways, bags known as «isothermal» are given during the delivery in pharmacy. This study shows that these bags do not have any effectiveness, that they induce a false safety and are often accompanied by inappropriate advices. Furthermore, the vaccines are often badly preserved by parents. These results must lead to new guidelines allowing a more effective conservation of the vaccines.

La conservation des vaccins pose le problème de la rupture de la chaîne du froid, pendant leur stockage puis lors de leur transport par les parents. Cela est d'autant plus important que, d'une part, le nombre de vaccins à pratiquer va croissant et que, d'autre part, des vaccins vivants, des vaccins conjugués et des combinaisons vaccinales multiples vont être utilisés à plus grande échelle qu'auparavant (varicelle, RRO, RRO-V, pneumo, etc.). Une mauvaise conservation expose essentiellement au risque d'inefficacité vaccinale, mais, à notre connaissance, pas à celui d'effets secondaires indési-

rables accrus. La température de conservation recommandée est de + 2 à + 8 °C. Les incidents possibles sont des températures trop élevées (les plus fréquentes en France) ou trop basses (les plus fréquentes aux Etats-Unis), risquant d'aboutir à la congélation du vaccin [1-4]. La résistance des vaccins aux variations de température est variable. Les vaccins viraux vivants sont particulièrement sensibles aux températures trop élevées. A l'inverse, les vaccins inactivés les tolèrent mieux, mais sont rapidement endommagés par des températures trop basses. L'aspect du vaccin n'est alors malheureusement pas

Figure 1

Installation des sacs et thermomètres sur le réfrigérateur à température ambiante : un thermomètre par sac, un thermomètre pour la température ambiante et un thermomètre pour la température intérieure du réfrigérateur.



forcément modifié et n'est donc pas un critère d'évaluation [4].

La chaîne du froid va du départ de l'usine du fabricant jusqu'au moment de l'administration. Pour les professionnels, si la surveillance des températures des réfrigérateurs des grossistes paraît correcte, celle des officines libérales, tout comme celle des cabinets médicaux, par thermomètres à sonde, est loin d'être systématique. Une étude CDC outre-atlantique montre que 17 à 37 % des vaccins ne sont pas conservés dans de bonnes conditions par les vaccinateurs [4].

De même, la fiabilité des réfrigérateurs des patients où sont gardés les vaccins en attendant la consultation n'est généralement pas étudiée. Le comportement des patients est aussi une autre donnée inconnue : comment et où conservent-ils vraiment leurs vaccins ? Sur quels conseils se basent-ils : pharmaciens, médecins, industrie ? Lesdits conseils sont-ils pertinents et homogènes ?

Un autre facteur de rupture de la chaîne du froid est celui du transport des vaccins par les patients eux-mêmes. En France, contrairement à d'autres pays où les vaccins sont fournis directement par le vaccinateur, les vaccins sont transportés de la pharmacie au domicile des patients, puis de celui-ci au lieu de vaccination. Depuis quelque temps, des sacs prétendus « isothermes » sont proposés par les pharmaciens.

Plusieurs questions restent à élucider :

- les parents conservent-ils les vaccins dans la partie la plus froide et stable de leur réfrigérateur ? quels sont les conseils actuellement véhiculés par les pharmacies et les médecins ?
- les sacs « isothermes » permettent-ils réellement de maintenir la chaîne du froid ou sont-ils une fausse sécurité qui risque de relâcher la vigilance à tort ?
- les parents laissent fréquemment le vaccin dans le sac isotherme lorsqu'ils le placent au réfrigérateur : ces sacs empêchent-ils le refroidissement ?

Nous avons donc réalisé une étude comportant deux volets : le premier avait pour objectif de vérifier la réalité de l'isolation thermique des sacs distribués

dans les pharmacies lors de l'achat de vaccin ; le second évaluait le comportement des parents.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

MATÉRIELS TESTÉS

Quatre sacs isothermes aluminium contenant un vaccin et distribués régulièrement par les pharmacies ont été testés :

- un sac « OCP » (Office central de pharmacie) ;
- une pochette isotherme diffusée par « AvosMARQUES », Vence ;
- un sac signé Sanofi Pasteur MSD « la chaîne du froid c'est l'affaire de tous » ;
- un sac sans autre distinction qu'une croix verte.

Un sac isotherme « grossiste » (transport grossiste-pharmacie) intitulé « pochette isotherme Phoenix Pharma ».

un réfrigérateur « standard », courant dans les cabinets médicaux, composé d'une partie compartiment à glaçons en haut, de trois « clayettes », d'un « bac à légumes » inférieur et d'une porte avec quatre étagères ouvertes servant uniquement pour la conservation des vaccins.

Sept thermomètres à sonde (ceux utilisés pour la surveillance des réfrigérateurs lors des essais cliniques vaccinaux) ont été utilisés : l'un indiquant la température extérieure et la température intérieure du réfrigérateur au niveau des vaccins, les quatre ou six autres

donnant la température de chaque sac isotherme fermé hermétiquement avec la sonde placée dans la boîte d'un vaccin périmé.

MÉTHODE, MESURES

Les quatre sacs isothermes ont d'abord été placés, ensemble, à température ambiante jusqu'à stabilisation de leur température. Ensuite, ils ont été rapidement placés dans la partie haute du réfrigérateur, hors zone de congélation. Les températures ont été relevées toutes les minutes : température extérieure, température du niveau de stockage du réfrigérateur, température de chaque sac.

Après stabilisation à température basse, les quatre sacs ont été replacés à température ambiante et les températures à nouveau relevées.

Par ailleurs, différents autres mesures et contrôles ont été effectués :

- le sac 1 (OCP) est testé avec un pack réfrigérant laissé auparavant en zone congélation (-9°) toute une nuit ;
- mêmes mesures avec le sac grossiste ;
- contrôle de l'homogénéité des sacs de même marque : mêmes mesures avec trois sacs de type 3 et trois sacs de type 4 ;
- mesures « références » avec vaccin dans sa boîte sans sac isotherme ;
- contrôle d'homogénéité des thermomètres ;
- contrôle des températures du réfrigérateur à trois niveaux différents (clayette supérieure, porte et bac à légumes).

Figure 2
Evolution des températures des vaccins dans les sacs stabilisés à température ambiante puis mis dans le réfrigérateur (clayette supérieure)

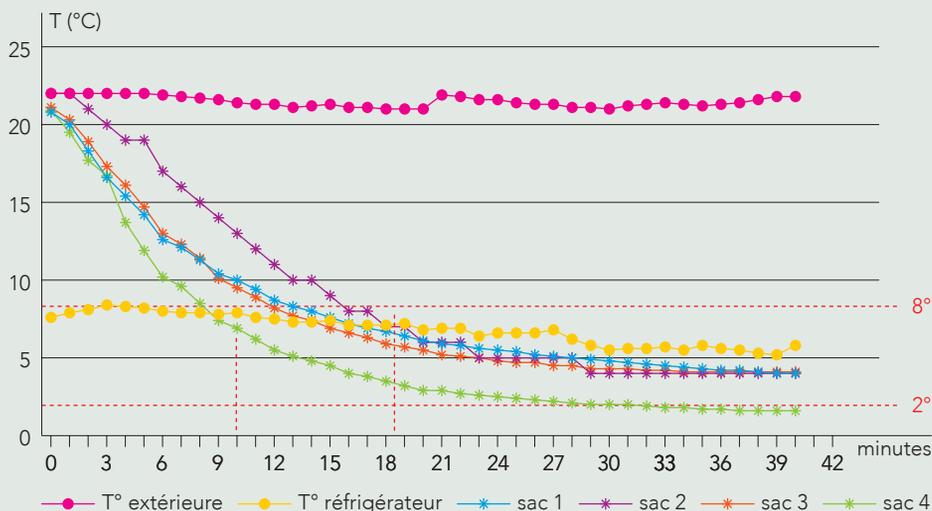


Figure 3
Temps de retour à 8 °C pour un vaccin sans sac à température ambiante, puis mis dans la partie supérieure du réfrigérateur

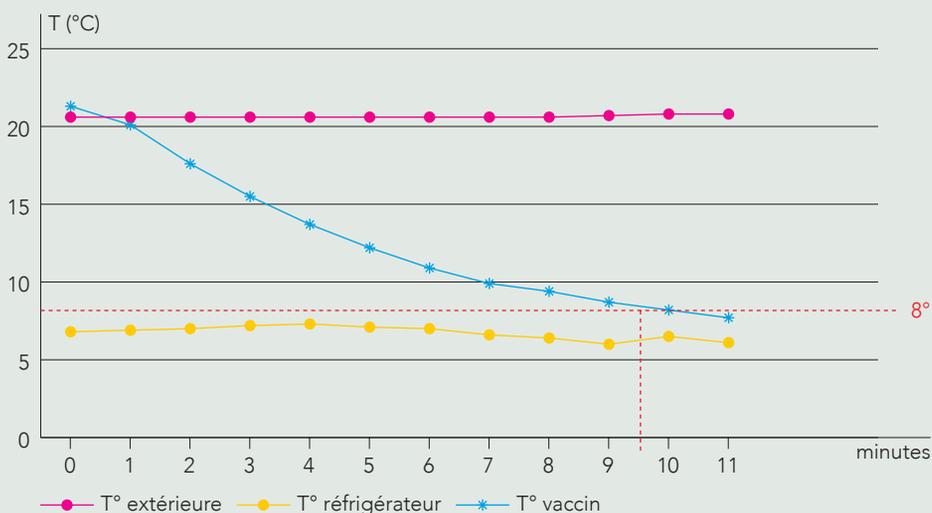
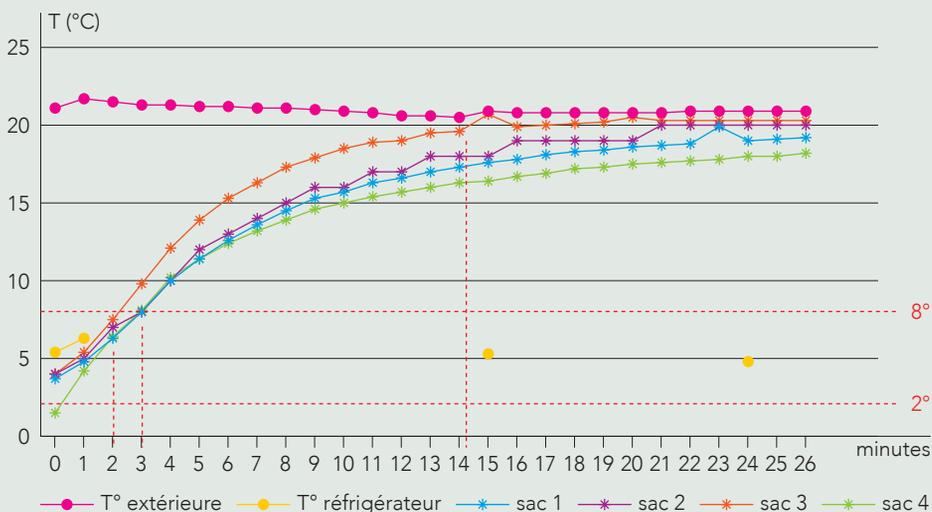


Figure 4
Retour à température ambiante des 4 sacs contenant un vaccin périmé



La figure 1 montre l'installation des sacs et thermomètres sur le réfrigérateur à température ambiante (un thermo-

mètre par sac, un autre pour la température ambiante) et la température intérieure du réfrigérateur.

Parallèlement ont été interrogées 91 familles consultant pour vaccination dans un cabinet de pédiatrie libérale, pendant une période donnée, sans aucune information préalable donnée par le médecin. Le but était uniquement de mettre en évidence la réalité du problème.

RÉSULTATS

ÉTUDE DES SACS ISOTHERMES

La figure 2 donne l'évolution des températures des vaccins dans les sacs stabilisés à température ambiante puis mis dans le réfrigérateur (clayette supérieure) : les sacs isothermes n'isolent pas le vaccin de la température du réfrigérateur. Suivant le sac, la température passe en dessous de 8 °C en 9 à 18 minutes. Les températures des sacs sont par ailleurs rapidement inférieures à celle donnée par la sonde qui est au même niveau dans le réfrigérateur.

La figure 3 montre le temps que met un vaccin, hors sac isotherme, à température ambiante pour atteindre 8 °C une fois placé dans la partie supérieure du réfrigérateur : à peu près 10 minutes. La différence n'a pas, à notre sens, un impact significatif sur la chaîne du froid.

La figure 4 montre l'évolution des températures des quatre sacs sortis du réfrigérateur et mis à température ambiante, la sonde étant placée toujours dans la boîte du vaccin.

En 2 à 4 minutes, la température de conservation maximale de 8 °C est déjà dépassée. En 14 à 30 minutes, les sacs sont quasi isothermes certes, mais à la température ambiante !

La figure 5 présente l'évolution de la température du vaccin sans sac sorti du réfrigérateur : en 1 minute, il dépasse 8 °C ; en 10 minutes, il est à température ambiante. Là encore, la différence entre avec sac et sans sac n'a aucun impact en matière de préservation de la chaîne du froid.

L'évolution de la température d'un pentalent contenu dans un sac avec pack réfrigérant est représentée dans la figure 6. Le pack ralentit la montée de la température. Il permet surtout un plateau entre

10 et 14 °C assez long : 60 à 120 minutes. La mobilisation du sac fait cependant monter la température de 2 à 3 °C.

Figure 7 : étude du sac grossiste en conservation du froid avec et sans pack réfrigérant.

Peu de différence donc avec les sacs « grand public » : en 4 à 5 minutes, la température de 8 °C est dépassée. Le pack réfrigérant permet ici aussi un plateau à 14-15 °C pendant 1 heure.

Nous avons voulu contrôler s'il existait des variations entre sacs de même marque. Pour cela, nous avons testé simultanément trois sacs de type 3 et trois sacs de type 4. Les figures 8 et 9 donnent les résultats obtenus en fonction du sac. La première compare les températures à l'intérieur du réfrigérateur, la seconde à température ambiante.

Il n'y a pas de différence significative entre les sacs de même marque, ni même entre les sacs de marque différente.

Figure 10 : contrôle des thermomètres. Afin de s'assurer que les mesures étaient homogènes d'un thermomètre à l'autre, nous avons placé les sondes « en bouquet » à température ambiante, puis dans le réfrigérateur.

Seul le thermomètre 4 semble avoir une dérive par rapport aux autres, de 0,5 à 1°, pouvant expliquer les écarts du sac 3 dans les figures 6 et 7. Cependant, ce résultat n'a pas d'incidence sur le maintien de la chaîne du froid.

Figure 11 : contrôle du réfrigérateur suivant les niveaux. Trois sondes ont été mises dans des boîtes de vaccin placées à différents niveaux du réfrigérateur :

- sur la clayette supérieure ;
- sur l'étagère médiane de la porte ;
- dans le bac à légumes.

Nous avons procédé à deux ouvertures de porte : 20 et 40 secondes.

La température du bac à légumes est constamment supérieure à 8 °C et il n'y a pas de différence notable entre la température du haut du réfrigérateur et celle de l'étagère médiane de la porte.

COMPORTEMENT PARENTAL

Cette étude a été réalisée en interrogeant des parents lors de leur arrivée à une consultation de pédiatrie libérale.

Figure 5
Evolution de la température du vaccin, hors sac, sorti du réfrigérateur

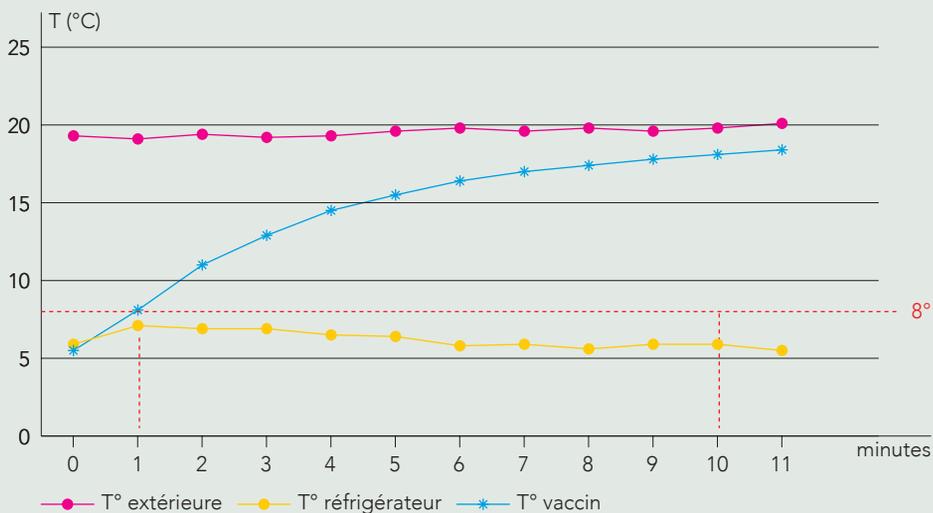


Figure 6
Evolution de la température d'un pentavalent contenu dans un sac avec pack réfrigérant

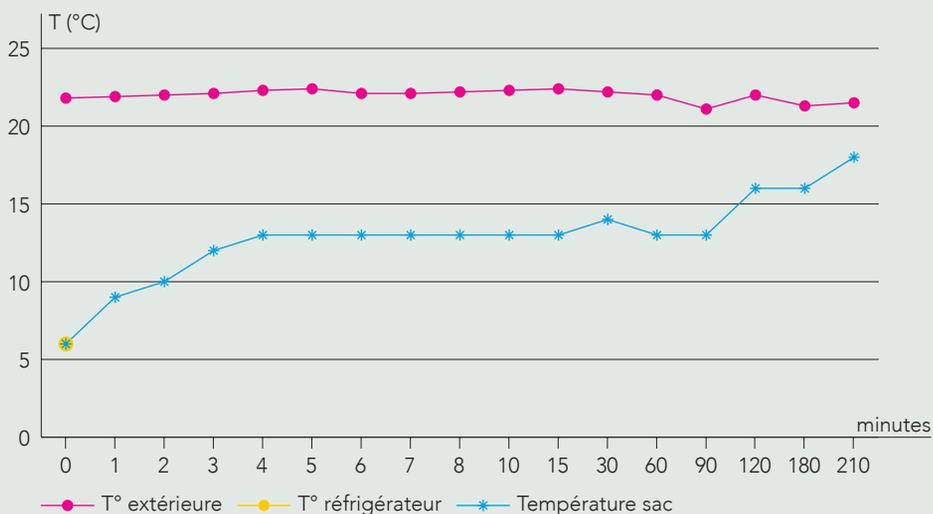
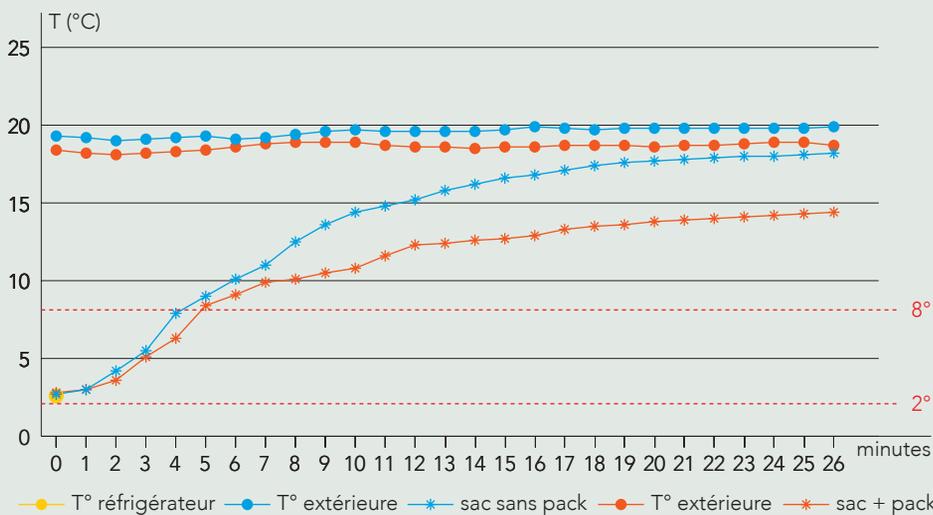


Figure 7
Etude du sac grossiste en conservation du froid avec et sans pack réfrigérant



Tous les parents consultant pour vaccination dans une période de trois semaines consécutives ont été inclus.

29 % des patients ont conservé leur

vaccin dans « le bac à légumes » ; 23 vaccins y sont restés plus de sept jours et 6 plus de un mois...

59 % l'ont mis dans la porte du réfri-

Figure 8
Contrôle d'homogénéité des sacs dans le réfrigérateur : étude de trois sacs de type 3 et de trois sacs de type 4 simultanément

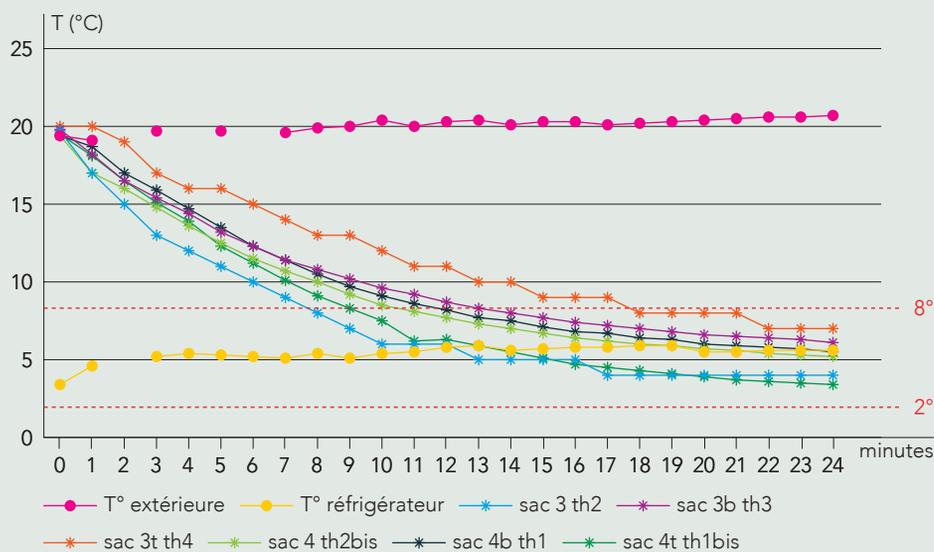


Figure 9
Contrôle d'homogénéité des sacs à température ambiante : étude de trois sacs de type 3 et de trois sacs de type 4 simultanément

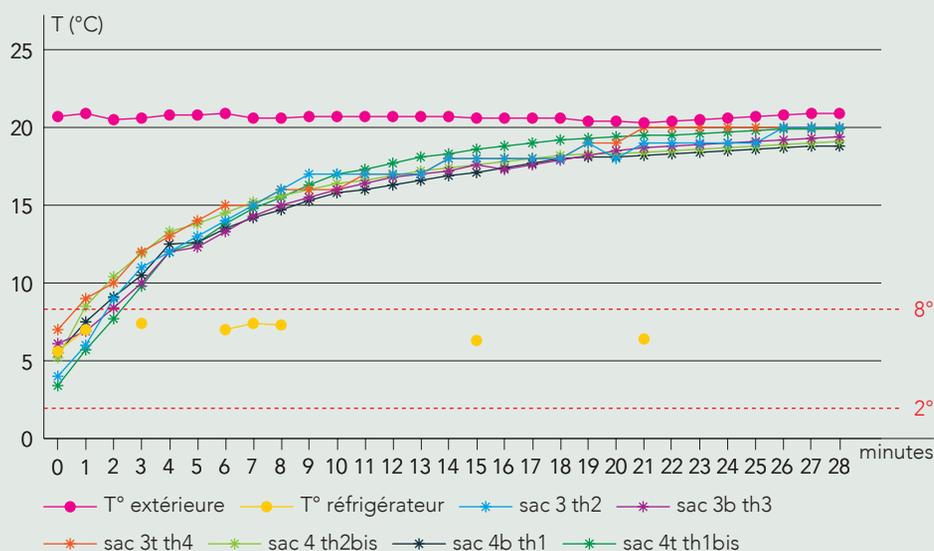
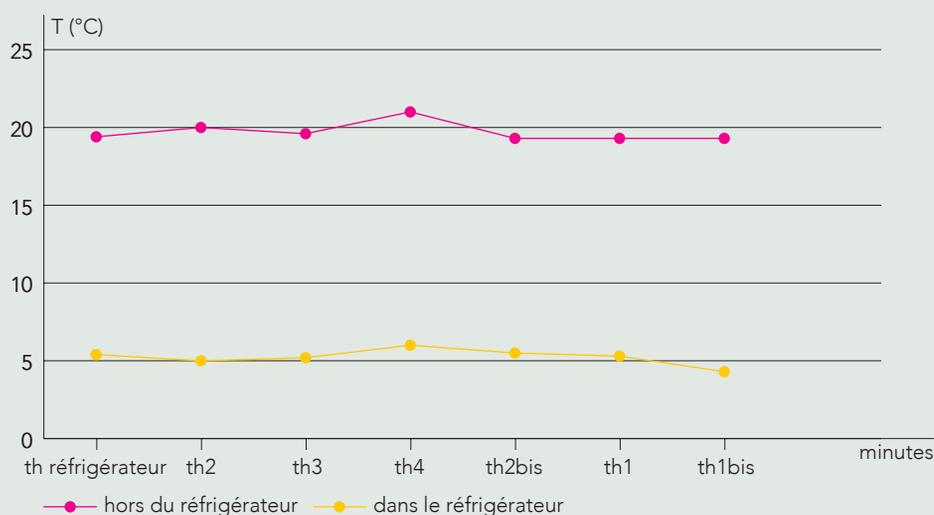


Figure 10
Contrôle des thermomètres



gérateur (souvent dans le compartiments « œuf » fermé) ;

□ 12 % seulement l'ont gardé dans les zones les plus froides (clayettes)...

Au final, 88 % des vaccins ont donc été conservés en dehors de la zone théoriquement la plus froide. Nous avons cependant vu que la conservation dans la porte semble peu à risque.

Dans la grande majorité des cas, c'est le pharmacien qui a conseillé la conservation dans le « bac à légumes ». Les schémas figurant sur le sac isotherme OCP conseillent d'ailleurs très clairement de placer le vaccin dans la partie la plus basse du réfrigérateur, entérinant ainsi cette erreur.

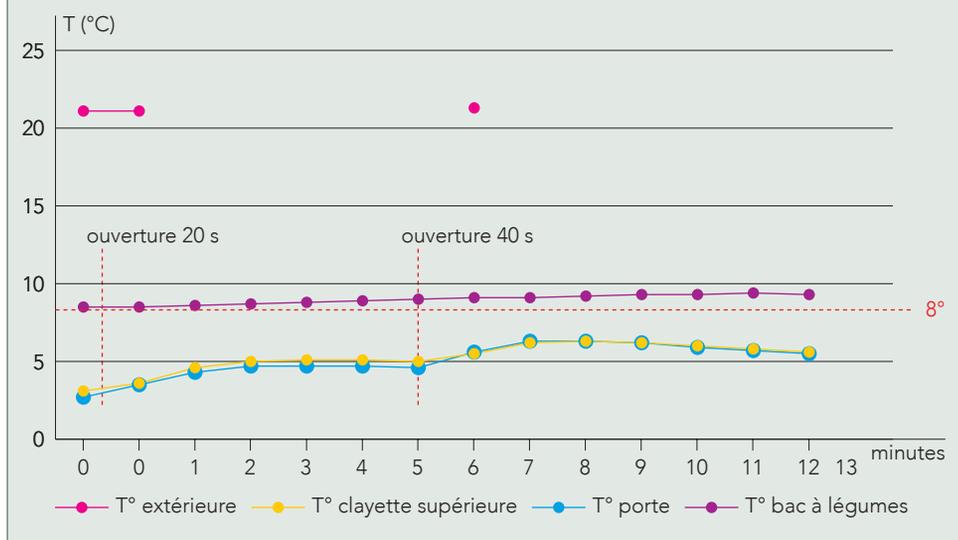
DISCUSSION

Cette étude montre clairement que les vaccins ne sont pas conservés de façon optimale en France et que probablement nombre de vaccins administrés n'ont pas les propriétés immunologiques démontrées lors des études cliniques ayant conduit à leur AMM. Bien que certainement très sous-évaluée, la rareté des échecs vaccinaux liés à la rupture de la chaîne du froid peut s'expliquer par différents facteurs : la difficulté d'évaluer réellement la cause d'un échec d'une vaccination ; la résistance importante des vaccins à des températures différentes de celles qui sont recommandées ; les délais généralement courts entre la fabrication, l'achat et l'administration ; enfin, un taux de couverture vaccinale relativement élevé qui protège indirectement les sujets ayant eu un vaccin rendu inefficace par un facteur quelconque.

La conservation des vaccins par les parents est très aléatoire et les conseils des professionnels sont fréquemment inadaptés. Le sac OCP et son dessin incitant à placer le vaccin au bas du réfrigérateur en sont le meilleur exemple. Des recommandations précises et adaptées devraient donc être associées à la délivrance des vaccins.

Les sacs présentés comme isothermes et visant à préserver la chaîne du froid paraissent à eux seuls inefficaces : pas de

Figure 11
Contrôle du réfrigérateur suivant les niveaux



Au contraire, le « bac à légumes », bas de réfrigérateur conventionnel, est à proscrire.

Les recommandations aux pharmaciens, parents et médecins devraient donc tenir compte de ces données. Dans cette optique, l'industrie pharmaceutique pourrait offrir des « sacs vaccins » (identiques à ceux existant mais à ne plus dénommer « isothermes ») remis à l'achat du vaccin ; ils auraient essentiellement l'intérêt de servir de support à des recommandations validées et précises du type :

- les vaccins doivent être conservés dans la zone la plus froide du réfrigérateur (en général clayette supérieure) entre 2° et 8 °C. Ils ne doivent pas rester à température ambiante plus de deux heures et ne doivent pas être congelés. Ils ne doivent jamais être conservés dans le bac à légumes et il vaut mieux éviter la porte du réfrigérateur ;
- ce sac vous permet de garder le vaccin au propre mais ne suffit pas à lui seul à maintenir une température correcte pendant une longue durée. Son transport doit donc être limité dans le temps.

Références

- [1] Red Book 2006, <http://aapredbook.aappublications.org>.
- [2] PLOTKIN S.A. : Vaccines, third and fourth ed., p. 92-93 ; Saunders Company.
- [3] DGS, CTV : Guide des vaccins 2006 ; <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/927.pdf>.
- [4] CDC : Vaccin storage and handling toolkit: <http://www2a.cdc.gov/nip/isd/sh toolkit/splash.html>.

maintien du froid lorsque le sac est sorti d'un réfrigérateur, pas de maintien de la température ambiante lorsque le sac est placé dans le même réfrigérateur.

L'utilisation de ces sacs risque de rassurer à tort les familles et d'aboutir à ce qu'elles mettent moins rapidement les vaccins dans le réfrigérateur, les exposant à des températures trop élevées, ce qui est particulièrement délétère pour les vaccins vivants. La mauvaise efficacité du sac « grossiste » ne rassure guère sur les autres étapes de la chaîne du froid.

L'utilisation d'un pack réfrigérant à l'intérieur du sac paraît être le seul élément

qui diminue le risque de rupture de la chaîne du froid pendant 1 à 2 heures à l'extérieur d'un réfrigérateur (plateau vers 13 °C). L'utilité réelle en reste cependant discutable.

Par ailleurs, le fait de conserver un vaccin dans le réfrigérateur en le laissant dans de tels sacs n'est certes pas logique mais n'enlève rien au respect de la chaîne du froid étant donné l'absence totale de protection thermique desdits sacs.

Il faut également noter qu'il n'y a pas de différence entre la clayette supérieure et la porte du réfrigérateur, même en cas d'ouverture de la porte.

la 11^e Journée de pathologie infectieuse pédiatrique ambulatoire aura lieu le samedi 20 octobre 2007 à la Maison de la Chimie, Paris

Au programme

- Antiseptiques : quand, pourquoi, comment ?
- Actualités vaccinales
- Evaluation de nos méthodes diagnostiques...la suite
- Cas cliniques en infectiologie
- Venez avec vos questions en vaccinologie, Infovac y répond

La finale de la coupe du monde de Rugby ayant lieu le samedi 20 octobre au soir, nous vous conseillons de réserver vos chambres d'hôtel et vos billets dès maintenant.

Frais d'inscription : 100 euros, pré-inscription par mail à : medecineetenfance@wanadoo.fr

Communiqué du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique et de l'Association française de pédiatrie ambulatoire**VACCINATION ANTIROTAVIRUS**

Depuis moins de un an, deux vaccins antirotavirus ont été approuvés par l'Agence européenne du médicament et mis sur le marché. Ces vaccins ont été proposés après des essais d'une ampleur supérieure à tout ce qui avait été réalisé auparavant pour un médicament. Ces études permettent d'affirmer leur remarquable efficacité sur les gastroentérites à rotavirus, en particulier dans les formes les plus sévères, et rassurent sur leur sécurité, notamment sur le risque d'invagination intestinale aiguë.

De nombreuses autorités sanitaires nationales en Amérique du Nord et en Europe recommandent l'emploi de ce vaccin chez les jeunes enfants. Deux sociétés européennes, la European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID) et la European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), ont décidé ensemble de recommander ce vaccin. Par contre, les autorités françaises n'ont pas pris la décision de recommander une vaccination généralisée pour l'instant, ce qui a pour conséquence le non-remboursement du vaccin. Tout en comprenant que les responsables publics n'aient pas considéré la vaccination antirotavirus comme une priorité de santé publique, surtout en raison de son coût, nous regrettons cette décision.

L'épidémiologie des diarrhées à rotavirus est encore imparfaitement connue en France, mais on sait que les infections à rotavirus sont responsables de plus de la moitié des hospitalisations et d'un peu moins de 50 % des consultations de ville pour gastroentérite aiguë chez l'enfant de moins de cinq ans dans notre pays. En raison du jeune âge des enfants atteints, les coûts induits de cette maladie sont importants, car les parents doivent s'occuper pendant plusieurs jours de ces enfants malades, ce qui génère des absences professionnelles. Enfin, de 12 à 20 % d'enfants de moins de deux ans hospitalisés pour une autre raison en période épidémique auront une infection nosocomiale à rotavirus prolongeant l'hospitalisation. Cela est encore plus net en France que dans le reste de l'Europe, car les pics d'infection à VRS et à rotavirus s'y superposent de façon étroite, augmentant le risque d'infections croisées, dans les services d'hospitalisation, les services d'urgences et les cabinets médicaux. Ces infections nosocomiales à rotavirus sont difficiles à prévenir, car ce virus est un des plus résistants aux techniques de désinfection habituelles. Heureusement, la mortalité directement due au rotavirus reste faible en France, même si on ne dispose que d'estimations très imparfaites. Cependant, tous les pédiatres ont pu constater qu'il existe des formes graves brutales sans que la déshydratation soit au premier plan.

Compte tenu de ces arguments et en accord avec les sociétés savantes pédiatriques européennes, le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique et l'Association française de pédiatrie ambulatoire recommandent fortement la vaccination universelle contre le rotavirus des enfants de moins de six mois. Le GPIP et l'AFPA insistent également sur une meilleure utilisation de la réhydratation orale et sur la nécessité d'une surveillance des souches de rotavirus circulant en France et en Europe, ainsi que sur le besoin d'identification des autres virus à l'origine de gastroentérites.

Cependant, l'absence de remboursement du vaccin et le prix élevé fixé par les compagnies font que cette recommandation risque de rester lettre morte. Seules les familles avec un revenu élevé peuvent acheter le vaccin, alors qu'il est probablement plus utile aux familles modestes où des raisons économiques ou culturelles risquent de retarder l'accès aux soins.

Le bureau du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique
Le bureau de l'Association française de pédiatrie ambulatoire