

Note d'orientation de l'OMS : diluants des vaccins

Révision 2015

MANIPULATION ET UTILISATION CORRECTES DES DILUANTS DES VACCINS



Le présent document a été élaboré par le Programme élargi de vaccination (PEV) du Département Vaccination, vaccins et produits biologiques

Numéro de référence pour les commandes : WHO/IVB/15.08F

Imprimé en octobre 2015

Le présent document révisé et remplace le document de l'OMS intitulé Le point sur les vaccins et produits biologiques, volume 34, Le fait de manipuler les vaccins avec soin et de les reconstituer correctement permet d'éviter les erreurs programmatiques, qui a été publié en décembre 2000 (1).

La présente publication est disponible en ligne à l'adresse suivante : <http://www.who.int/immunization/documents/fr/>

Des exemplaires du présent document ainsi que d'autres supports d'information sur la vaccination, les vaccins et les produits biologiques peuvent être obtenus sur demande à l'adresse suivante :

Organisation mondiale de la Santé
Département Vaccination, vaccins et produits biologiques
CH-1211 Genève 27, Suisse
Télécopie : + 41 22 791 4227
Adresse électronique : vaccines@who.int

© Organisation mondiale de la Santé 2015

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent que les auteurs cités nommément.

Conception et mise en page par L'IV Com Sàrl, Villars-sous-Yens (Suisse).

Imprimé par le Service de production des documents de l'OMS, Genève (Suisse).

RÉSUMÉ DES ORIENTATIONS DE L'OMS RELATIVES À LA MANIPULATION ET À L'UTILISATION CORRECTES DES DILUANTS DES VACCINS

Manipulation des diluants

Le diluant d'un vaccin correspond au liquide à mélanger avec un vaccin lyophilisé (en poudre) afin de reconstituer ce vaccin et de l'obtenir sous sa forme finale prête à être administrée. Le diluant d'un vaccin peut être sensible à la chaleur ou au gel, et peut nécessiter un transport et un stockage dans la chaîne du froid.

La composition des diluants est très variable. Par conséquent, il convient d'utiliser uniquement le diluant que le fabricant a attribué à un vaccin spécifique et à une présentation donnée.* Ne jamais remplacer le diluant d'un vaccin par de l'eau pour préparations injectables et ne jamais injecter un vaccin oral ou un diluant utilisé pour reconstituer un vaccin oral.

Stockage des diluants

- Sauf indication contraire du fabricant, la température adéquate pour stocker les diluants à long terme est comprise entre +2 °C et +8 °C.
 - Le diluant emballé avec le vaccin ou collé au vaccin doit toujours être conservé avec ce vaccin, entre +2 °C et +8 °C.
 - Un diluant qui est emballé séparément du vaccin peut être conservé à température ambiante **UNIQUEMENT** si les instructions du fabricant l'autorisent. Dans ce cas, il convient de respecter les instructions du fabricant concernant le refroidissement du diluant avant la reconstitution.
 - Les diluants ne doivent **JAMAIS** être congelés.
- Dans la mesure du possible, les vaccins et les diluants doivent être conservés dans un réfrigérateur qui est réservé à cet effet.
- La pastille de contrôle du vaccin (PCV) qui est apposée sur le flacon peut servir de signal visuel pour aider un agent de santé à appliquer comme il convient la politique relative aux flacons multidoses, notamment à savoir quand un produit reconstitué doit être éliminé.
- La gestion de l'ensemble des diluants doit se faire conformément aux pratiques standards de stockage et d'entreposage relatives aux vaccins.

Utilisation des diluants

- Le produit reconstitué doit être jeté à la fin de la séance de vaccination, ou au maximum six heures après l'ouverture, selon l'éventualité se présentant en premier, **À MOINS QUE** le vaccin reconstitué remplisse les conditions pour être gardé jusqu'à 28 jours, comme indiqué dans la Déclaration de politique générale de l'OMS : révision de la politique relative aux flacons multidoses (WHO/IVB/14.07F).
- Les vaccinateurs doivent être correctement formés à utiliser le bon diluant pour reconstituer un vaccin, celui qui a été attribué spécifiquement par le fabricant.
 - Des outils de travail appropriés, tels que des affiches, doivent être fournis.
 - La formation sur la manipulation correcte des diluants doit être associée à la formation sur la manipulation des flacons multidoses entamés spécifiée dans la révision de la politique de l'OMS relative aux flacons multidoses. †

La présente note d'orientation expose les principaux éléments relatifs à la manipulation et à l'utilisation correctes des diluants des vaccins, notamment, mais pas exclusivement, les étapes essentielles pour reconstituer un vaccin de manière sûre.

* Afin de s'assurer que l'utilisation d'un vaccin donné avec un diluant spécifique a été approuvée, il convient de consulter la fiche produit du vaccin sur le site Web de l'OMS relatif aux vaccins préqualifiés (en anglais) (http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/, consulté le 11 juillet 2015).

† Déclaration de politique générale de l'OMS : révision de la politique relative aux flacons multidoses. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 (WHO/IVB/14.07F ; <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/135973?locale=fr>, consulté le 11 juillet 2015). Les instructions sur la manipulation des flacons de vaccins multidoses entamés sont également disponibles sur le site Web de l'OMS relatif à la performance, à la qualité et à la sécurité (en anglais) (http://apps.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pqs_catalogue/, consulté le 11 juillet 2015).

Public ciblé

La présente note d'orientation de l'OMS est conçue pour fournir aux administrateurs nationaux et aux hauts responsables des programmes des indications sur la manipulation correcte des diluants des vaccins et leur utilisation pour la reconstitution des vaccins. Des aide-mémoires, des guides de formation et d'autres outils de travail, dont des instruments de supervision, devront être mis au point d'après ces orientations pour donner, au niveau du district et de l'établissement de santé, des conseils plus pratiques en matière de conservation, de manipulation et d'utilisation des diluants des vaccins en toute sécurité.

Comment utiliser ce document

La présente note d'orientation explique comment manipuler et utiliser correctement les diluants des vaccins. L'objectif est de permettre aux vaccinateurs, aux logisticiens et aux administrateurs des programmes de comprendre la manière dont les diluants doivent être utilisés avec les vaccins, ainsi que les caractéristiques d'un stockage et d'une gestion des stocks appropriés.

Ce document révisé et remplace le document de l'OMS intitulé *Le point sur les vaccins et produits biologiques, volume 34, Le fait de manipuler les vaccins avec soin et de les reconstituer correctement permet d'éviter les erreurs programmatiques, qui a été publié en décembre 2000 (1)*.

Il est conçu pour être utilisé avec la *Déclaration de politique générale de l'OMS : révision de la politique relative aux flacons multidoses*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 (WHO/IVB/14. 07F).

Utilisation du mot diluant dans le présent document

Dans le présent document, le terme diluant désigne : un liquide à mélanger avec un vaccin lyophilisé (en poudre) afin de reconstituer ce vaccin et de l'obtenir sous sa forme finale prête à être administrée. Sur le plan strictement pharmaceutique, un diluant est une substance inactive, comme de l'eau pour préparations injectables (2). Dans le cadre de la vaccination, le diluant (liquide utilisé pour la reconstitution) peut également être un liquide contenant un adjuvant afin d'accroître la réponse immunitaire ou bien être un vaccin utilisé pour reconstituer un autre vaccin et donner au final un vaccin combiné. De ce fait, un diluant doit être exclusivement utilisé dans les quantités recommandées, il peut également être sensible à la chaleur ou au gel, et il peut nécessiter un transport et une conservation dans la chaîne du froid (3).

Contexte

Depuis 2000, de nombreux vaccins nouveaux ont été inclus dans le Programme élargi de vaccination (PEV) et un nombre encore plus important a été mis au point. Certains de ces vaccins sont fabriqués sous forme lyophilisée (en poudre) et doivent être associés à un diluant avant d'être injectés. Ce processus est appelé reconstitution. Il peut également arriver que des vaccins liquides soient présentés dans une formulation concentrée et doivent être dilués avec un diluant avant administration.

La lyophilisation est un processus au cours duquel l'eau est retirée d'un produit : après qu'il ait été congelé, le produit est placé sous vide, ce qui permet à la glace de passer directement de l'état solide à l'état de vapeur, sans passer par une phase liquide. La lyophilisation offre un certain nombre d'avantages en ce qui concerne la production, le stockage et la distribution des vaccins. En effet, les vaccins sont des produits biologiques

qui sont d'ordinaire sensibles à la chaleur et accroître leur stabilité thermique en les distribuant à l'état sec peut faciliter leur transport et leur stockage à température ambiante dans les pays et les communautés où la capacité de réfrigération est limitée (4).

La reconstitution doit être effectuée en suivant scrupuleusement les instructions du fabricant. Chaque diluant est formulé spécifiquement pour un vaccin donné et par conséquent, les diluants NE sont PAS interchangeables. Par exemple, certains diluants contiennent un adjuvant aluminique indispensable à l'efficacité du vaccin, tandis que d'autres contiennent un agent conservateur ou bien sont des vaccins liquides utilisés pour reconstituer un vaccin lyophilisé. Des exemples de diluants et leur composition sont présentés en annexe.

La présente note d'orientation tient compte des spécifications différentes des nouveaux vaccins introduits depuis 2000 en mettant à jour les recommandations de l'OMS relatives à la manipulation sans risque des diluants des vaccins et à leur utilisation pour la reconstitution des vaccins.

Composition des diluants

En raison de la variété des diluants disponibles, un vaccinateur doit toujours vérifier méticuleusement qu'un vaccin est reconstitué UNIQUEMENT avec son diluant attitré de façon que le vaccin soit efficace. Les diluants sont formulés spécifiquement pour les vaccins auxquels ils sont destinés et ils peuvent contenir l'un ou l'ensemble des éléments suivants :

- des agents stabilisants ayant une incidence sur la sensibilité à la chaleur ;
- des agents conservateurs afin de maintenir l'intégrité du vaccin au cours du stockage et de la distribution ;
- des bactéricides pour préserver la stérilité du vaccin reconstitué ;
- des produits chimiques pour faciliter la dissolution du vaccin dans un liquide ;
- des tampons pour maintenir le bon pH (niveau d'acidité ou d'alcalinité) ;
- des adjuvants pour améliorer la réponse immunitaire ;
- un vaccin distinct et différent.

I. RECOMMANDATIONS DE L'OMS RELATIVES À LA MANIPULATION DES DILUANTS DES VACCINS

Lorsque l'on utilise des diluants de vaccins, il convient de toujours garder à l'esprit les conseils importants qui suivent.

- Ne jamais reconstituer un vaccin avec un diluant autre que celui qui a été indiqué spécifiquement par le fabricant.
 - Ne jamais remplacer le diluant d'un vaccin par de l'eau pour préparations injectables (voir « Eau pour préparations injectables » ci-après).
 - Ne jamais injecter un vaccin oral ou un diluant utilisé pour reconstituer un vaccin oral (voir « Diluants pour vaccin oral » ci-après).
- Ne jamais congeler le diluant d'un vaccin contenant une substance active (voir « Diluants avec des substances actives » ci-après).
- Ne jamais utiliser un vaccin reconstitué si des particules étrangères sont présentes (voir « Volume des diluants » ci-après).

A. Eau pour préparations injectables

L'eau pour préparations injectables NE doit JAMAIS être utilisée pour remplacer le diluant conçu par le fabricant. Il s'agit d'une pratique extrêmement dangereuse au regard tant de l'efficacité que de la sécurité du vaccin qu'il convient d'arrêter, le cas échéant.

B. Diluants pour vaccin oral

Les diluants pour vaccins oraux correspondent pour la plupart à de grands volumes par dose et ne sont pas destinés à être injectés. Il est possible que la stérilité et la composition de ces diluants ne soient pas adaptées pour une injection stérile. Afin d'éviter tout accident grave chez la personne vaccinée, les vaccins oraux et les diluants qui leur sont attitrés ne doivent jamais être injectés.

C. Diluants avec des substances actives

Lorsque le diluant utilisé pour reconstituer un vaccin contient un vaccin ou un adjuvant, il convient de veiller avec le plus grand soin à utiliser le bon. Certains de ces diluants sont également sensibles au gel et doivent par conséquent être conservés et transportés dans la chaîne du froid avec les mêmes précautions que tout vaccin sensible au gel. Par exemple, le vaccin liquide DTC-HepB (à ne pas congeler) qui est associé avec le vaccin lyophilisé anti-Hib. Pour éviter de nuire à l'efficacité d'un vaccin, NE JAMAIS congeler un diluant contenant une substance active.

D. Volume des diluants

Les diluants sont préparés par le fabricant de manière spécifique pour chaque vaccin et la quantité de diluant correspond exactement au volume nécessaire pour obtenir la bonne concentration du produit après reconstitution. De ce fait, la totalité du liquide présent dans le flacon de diluant doit être prélevée avec la seringue utilisée pour la reconstitution, et ajoutée au vaccin à reconstituer. De temps à autre, il peut arriver que le flacon de vaccin contienne alors une ou deux dose(s) en plus permettant d'éventuels prélèvements supplémentaires, et cela est tout à fait acceptable. Ces doses supplémentaires, si elles peuvent être prélevées et constituer des doses complètes, peuvent être administrées. Il est à noter qu'après reconstitution, le vaccin doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules étrangères avant d'être administré. Ne jamais utiliser un vaccin reconstitué si des particules étrangères sont présentes. Dans ce cas, le vaccin doit être jeté et un rapport officiel doit être rédigé avec le superviseur pour une enquête de suivi.

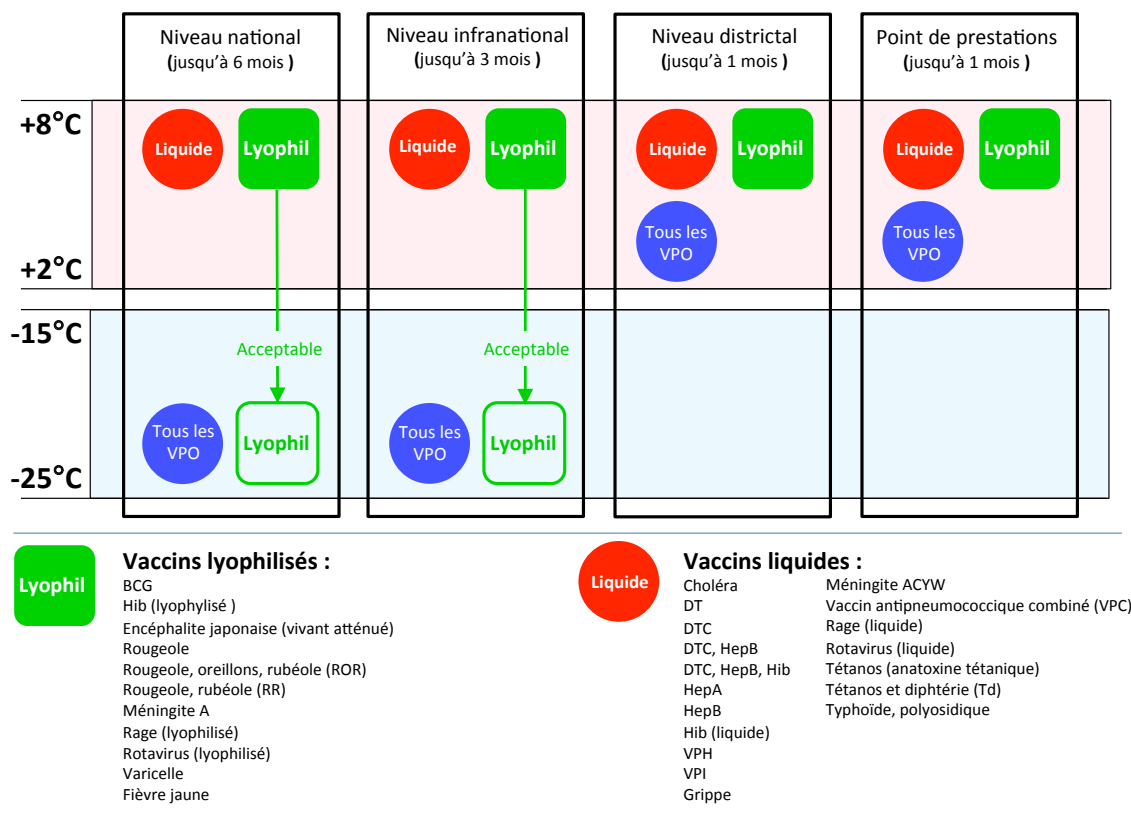
II. STOCKAGE APPROPRIÉ DES DILUANTS DES VACCINS ET SUIVI DES STOCKS

A. Stockage des diluants

Sauf indication contraire du fabricant, la température adéquate pour stocker les diluants à long terme est comprise entre +2 °C et +8 °C. Toutefois, cela n'est pas toujours pratique ou d'un bon rapport coût/efficacité car certains diluants peuvent être conservés en dehors de la chaîne du froid. Dans l'éventualité où les capacités de stockage dans la chaîne du froid seraient limitées, les diluants qui sont emballés séparément du vaccin peuvent être conservés à température ambiante **UNIQUEMENT** si les instructions du fabricant l'autorisent. Dans ce cas, l'agent de santé doit faire particulièrement attention à bien toujours utiliser le bon diluant avec le vaccin qui lui est associé et veiller à respecter les instructions du fabricant en ce qui concerne le refroidissement avant la reconstitution. L'agent de santé doit également faire le nécessaire qu'un nombre suffisant d'aiguilles et de seringues soient disponibles pour la reconstitution, pour l'ensemble des vaccins et diluants.

Les diluants ne doivent jamais être congelés. Si les diluants sont emballés avec le vaccin, le produit doit être conservé entre +2 °C et +8 °C. Les vaccins combinés associant des formulations liquides et lyophilisées ne doivent jamais être congelés et doivent également être conservés entre +2 °C et +8 °C.

Figure 1. Températures de stockage des vaccins recommandées par l'OMS (5)



Note : les diluants ne doivent jamais être congelés. S'ils sont emballés avec les vaccins, il faut les stocker entre +2 °C et +8 °C. Les vaccins combinés associant des formulations liquides et lyophilisées ne doivent jamais être congelés et doivent également être stockés entre +2 °C et +8 °C.

- 1. Conséquences de la congélation sur les diluants.** Les diluants ne doivent jamais être congelés et doivent être protégés contre la congélation durant le transport et le stockage. Il existe deux principales raisons à cela. Tout d'abord, les composants de certains diluants sont sensibles au gel. Par exemple, les vaccins contenant le DTC qui sont utilisés comme diluants sont adsorbés sur une matrice aluminique qui fait office d'adjuvant. La congélation détruit cette matrice, ce qui peut par conséquent réduire l'efficacité du produit. Ces diluants, si l'on pense qu'ils ont été congelés, peuvent être testés au moyen du test d'agitation (6). Ensuite, les flacons en verre ou les ampoules en verre, dans lesquels nombre de diluants sont conditionnés, ne sont pas résistants au gel et pourraient se fêler, ce qui contaminerait le contenu et entraînerait un gaspillage inutile.
- 2. Conséquences de la chaleur sur les diluants.** Si les instructions du fabricant indiquent que le diluant peut être conservé en dehors des limites allant de +2 °C à +8 °C, le diluant devra être refroidi à une température comprise entre +2 °C et +8 °C avant utilisation. Le diluant devra être refroidi à cette température pendant au minimum plusieurs heures (et de préférence, pendant 24 heures) avant d'être utilisé pour reconstituer un vaccin. Les formulations actuelles des vaccins sensibles à la chaleur, mais pas toutes, sont plus stables qu'auparavant (5,7,8,9) et ne nécessitent pas de refroidir le diluant. Un certain nombre de vaccins à reconstituer, notamment les vaccins contenant un virus vivant atténué, ne présentent qu'une stabilité limitée lorsqu'ils sont reconstitués, même s'ils sont conservés entre +2 °C et +8 °C (5,7,10). Dans ce cas, le diluant doit être refroidi avant la reconstitution.

Chaîne à température contrôlée (CTC)

L'OMS a défini une chaîne à température contrôlée (11). Il s'agit d'un ensemble de conditions spécifiques permettant le transport et le stockage d'un vaccin préqualifié par l'OMS en dehors de la traditionnelle chaîne du froid comprise entre +2 °C et +8 °C, pour un seul écart à température ambiante (jusqu'à 40 °C), pendant une période de temps limitée et juste avant administration. Le vaccin doit être homologué et préqualifié par l'autorité de réglementation appropriée pour être utilisé dans le cadre d'une CTC, et muni d'une étiquette spécifiant les conditions. Le recours à la CTC ne modifie pas l'utilisation des diluants, hormis si cela est indiqué dans les documents d'orientation considérés et en conformité avec la notice du fabricant.

B. Stockage des diluants avec d'autres médicaments

Dans la mesure du possible, les vaccins et les diluants doivent être conservés dans un réfrigérateur réservé à cet effet (3). Si d'autres fournitures sensibles à la chaleur, comme par exemple des médicaments, des pommades, des sérums et des échantillons, doivent être stockés dans le même réfrigérateur, ils doivent être placés dans une boîte ou un récipient de stockage distinct dans le réfrigérateur, clairement étiquetés et conservés de manière complètement séparée des vaccins et des diluants. Les bonnes pratiques de stockage stipulent qu'une zone spécifique du réfrigérateur doit être réservée pour ces autres produits, comme l'étage du bas. Il est à noter que la température du réfrigérateur doit faire l'objet d'une surveillance étroite selon les principes de contrôle de la température recommandés par l'OMS et les mesures qui s'imposent doivent être prises si la température se situe en dehors de la gamme acceptable.

C. Surveillance de la température des diluants

Si les diluants sont stockés dans la chaîne du froid, les recommandations relatives au contrôle de la température sont les mêmes que pour les vaccins. Une surveillance efficace et une bonne tenue des registres répondent aux objectifs suivants :

- a. vérifier que la température de stockage reste dans des limites acceptables, à savoir entre +2 °C et +8 °C, dans les chambres froides et les réfrigérateurs à vaccins ;
- b. détecter toute température qui sortirait de ces limites pendant le stockage ou le transport de manière à prendre des mesures correctives si besoin.

L'OMS recommande d'utiliser des dispositifs de contrôle de la température spécialement adaptés aux équipements particuliers de la chaîne du froid et à l'usage auquel on les destine. Des informations plus détaillées peuvent être consultées dans le module *Comment contrôler la température dans la chaîne d'approvisionnement en vaccins (WHO/IVB/15.04F)* du manuel de l'OMS pour la gestion des vaccins (12).

D. Enregistrement des diluants dans les registres d'inventaire

Lorsqu'ils sont emballés séparément des vaccins, les diluants doivent être considérés comme des produits individuels dans un registre d'inventaire. En conséquence, des fiches de stock distinctes doivent être préparées pour chaque diluant, lesquelles doivent également indiquer le vaccin qu'il doit servir à reconstituer. Si les programmes de gestion des stocks sont informatisés, le diluant doit être relié au vaccin approprié afin d'assurer un contrôle des stocks supplémentaire et de réduire les erreurs éventuelles en ce qui concerne la distribution et la reconstitution. Tous les flacons reçus et tous les flacons distribués/utilisés doivent être comptabilisés exactement de la même manière que les vaccins et doivent correspondre à la quantité de flacons de vaccin spécifiques des diluants. Le diluant et le vaccin qu'il doit permettre de reconstituer doivent toujours porter le même nom de fabricant, même si le numéro de lot peut être différent. Il est important de savoir que le volume du diluant est normalement indiqué en millilitres sur l'étiquette alors que l'étiquette du vaccin (lyophilisé) à reconstituer indique le nombre de doses. Si le diluant est sensible au gel ou à la chaleur (notamment lorsqu'il s'agit d'un autre vaccin ou d'un diluant comportant un adjuvant), l'état de la pastille de contrôle du vaccin et des indicateurs de gel doivent également être enregistrés lors de la réception et de la distribution.

E. Discordances entre les quantités de diluant et de vaccin

Si l'on observe une discordance entre les quantités de diluant et de vaccin correspondant – ce qui se produit en principe durant l'inventaire mensuel –, il convient d'ajuster les quantités de chacun des deux éléments en nombre égal en suivant l'une des étapes indiquées ci-après.

- **Si le stock de vaccin est insuffisant (diluant en excès)**

Étape 1. Acheter/commander plus de vaccin avec le diluant approprié (cela ne diminuera pas le diluant en surplus).

Étape 2. Regarder si le diluant en excès peut être distribué à un autre établissement de santé susceptible de ne pas disposer de quantités suffisantes de ce diluant en particulier. Il faut garder en tête que les diluants ne sont pas interchangeables. S'il n'est pas possible de le distribuer, le diluant en excès devra être détruit selon le processus agréé au niveau local pour la destruction des stocks.

- **Si le stock de diluant est insuffisant (vaccin en excès)**

Étape 1. Regarder si des dépôts de niveau supérieur ne disposent pas de réserves de diluant en excès. Si non, acheter/commander plus de diluant auprès du même fabricant que pour le vaccin.

Étape 2. Si l'achat/la commande de diluant supplémentaire uniquement n'est pas possible, essayer d'obtenir le diluant approprié auprès d'un autre établissement de santé disposant du diluant en excès afin d'équilibrer les quantités. Si cela n'est pas possible, le vaccin en excès devra être détruit selon le processus agréé au niveau local pour la destruction des stocks.

NE PAS UTILISER LE DILUANT D'UN AUTRE VACCIN si le stock de diluant est insuffisant.

Chaque fois qu'une discordance est constatée entre les quantités de diluant et de vaccin, il convient d'examiner attentivement les bons de réception et de distribution, les rapports sur les pertes et les carnets de vaccination afin de déterminer la raison possible de ce déséquilibre. Ce type d'examen doit également concerner les dépôts de niveau supérieur et inférieur afin de déterminer si cette discordance se retrouve dans d'autres lieux de stockage et découle donc d'une erreur dans le système au niveau de l'achat, du stockage ou de la distribution. Dans certains cas, elle peut également résulter d'une erreur programmatique (utilisation d'un autre diluant, qui ne convient pas, pour la reconstitution), auquel cas d'autres investigations seront nécessaires.

Lorsque décision a été prise de détruire les flacons en surplus, il convient de retirer lesdits flacons (soit de vaccin, soit de diluant) du stockage dans la chaîne du froid et de les étiqueter clairement pour indiquer qu'ils sont destinés à être détruits. La destruction de ces flacons excédentaires doit se faire selon la politique locale relative à la destruction des stocks.

III. UTILISATION EN TOUTE SÉCURITÉ DES DILUANTS POUR LA RECONSTITUTION DES VACCINS

A. Ne pas interchanger les diluants

Les vaccinateurs doivent être correctement formés à utiliser le bon diluant pour reconstituer un vaccin, celui qui a été attribué spécifiquement par le fabricant. L'ensemble du personnel chargé de la vaccination doit comprendre que les diluants de différents fabricants ne sont pas interchangeables. Le tableau ci-dessous est un exemple de la confusion pouvant se produire à partir des différentes présentations du vaccin anti-Hib lyophilisé. En l'absence de contrôle rigoureux des stocks, des erreurs peuvent facilement avoir lieu.

VACCIN	TAILLE DU FLACON	RECONSTITUÉ AVEC	VOLUME DU DILUANT
Produit 1	1 dose	0,4 % NaCl (solution saline)	0,5 mL
Produit 2	2 doses	0,9 % NaCl (solution saline)	1,0 mL
Produit 3	1 dose	DTC-HepB (vaccin liquide)	0,5 mL
Produit 4	2 doses	DTC-HepB (vaccin liquide)	1,0 mL

L'eau pour préparations injectables NE doit JAMAIS être utilisée pour remplacer le diluant conçu par le fabricant.

L'exemple suivant démontre l'importance d'utiliser le bon diluant (13):

Une erreur dans la reconstitution d'un vaccin peut avoir des conséquences tragiques et nuit à la confiance portée aux services de vaccination

Exemple d'un pays

Au cours d'une campagne de vaccination antirougeoleuse en 2014, l'association de divers facteurs (une formation inadaptée, l'absence d'un étiquetage clair des produits dans le réfrigérateur et une piètre supervision) a abouti à une erreur de reconstitution, laquelle a entraîné le décès de 15 nourrissons au moins. Le vaccin antirougeoleux avait été injecté à pas moins de 75 enfants alors qu'il avait été reconstitué avec un relaxant musculaire (l'atracurium, destiné à être utilisé pour une anesthésie) qui était stocké dans le même réfrigérateur que le vaccin et a été pris pour le diluant par erreur.

Dans la mesure du possible, les vaccins et les diluants doivent être conservés dans un réfrigérateur qui est réservé à cet effet. Si d'autres fournitures sensibles à la chaleur doivent être stockés dans le même réfrigérateur, ils doivent être placés dans une boîte ou un récipient de stockage distinct dans le réfrigérateur, clairement étiquetés et conservés de manière complètement séparée des vaccins et des diluants.

En cas d'erreurs de reconstitution, il s'avère extrêmement important :

1. de procéder rapidement à des investigations ;
2. de prendre les mesures appropriées afin de prévenir une nouvelle erreur ;
3. que la confiance vis-à-vis la vaccination soit rapidement rétablie.

B. Ouvrir les ampoules en verre en prenant toutes les précautions nécessaires et vérifier le produit préparé

Lors de l'ouverture d'une ampoule de diluant en verre, il existe un risque de contamination du vaccin par des particules de verre microscopiques et il est également possible que le vaccinateur se blesse avec le verre coupant. Certains des vaccins/diluants préqualifiés par l'OMS sont conditionnés dans des ampoules.

Lors de l'ouverture d'une ampoule de diluant en verre, il convient de veiller avec le plus grand soin à ce que les morceaux de verre produits ne pénètrent pas dans le vaccin. Après reconstitution, le vaccin doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules étrangères avant d'être administré. Si des particules étrangères sont observées, le vaccin doit être jeté.

C. Conserver les vaccins reconstitués au frais et les jeter lorsque cela s'avère nécessaire

Les vaccins reconstitués peuvent être contaminés par des micro-organismes indésirables présents à l'extérieur du flacon et introduits à l'intérieur du flacon au cours de la reconstitution ou du prélèvement des doses. En cas d'injection, cela peut même être dangereux pour la personne vaccinée. Certains vaccins contiennent un agent conservateur ou un bactéricide afin de réduire le risque associé à la croissance de micro-organismes qui pourraient avoir été introduits dans le flacon, mais pas tous. Pour cette raison, les flacons entamés de vaccins reconstitués doivent être gardés au frais, entre +2 °C et +8 °C, et jetés à la fin de la séance de vaccination, ou au maximum six heures après l'ouverture, selon l'éventualité se présentant en premier.

Dans certains cas, les vaccins peuvent avoir fait l'objet d'une approbation spécifique par l'OMS pour être conservés et utilisés pendant une période allant jusqu'à 28 jours après l'ouverture, conformément à la politique relative aux flacons multidoses. Si l'OMS a homologué l'utilisation d'un vaccin en CTC, une autre règle peut être valable. Consulter le site Web de l'OMS pour plus d'informations sur la CTC (11).

Les vaccins reconstitués qui doivent être jetés sont considérés comme des déchets non perforants infectieux et doivent être éliminés et détruits conformément aux lignes directrices relatives à la gestion des déchets d'activité de soins solides (14).

D. Utiliser les pastilles de contrôle des vaccins comme signaux visuels

Les pastilles de contrôle des vaccins (PCV) sont les seuls dispositifs de contrôle de la température qui soient couramment utilisés d'un bout à l'autre de la chaîne d'approvisionnement (15,16). Une PCV est un autocollant comportant un indicateur chimique qui est apposé par le fabricant sur un flacon, une ampoule ou autre récipient primaire de vaccin. On peut trouver une PCV sur tous les flacons de vaccin fournis par les programmes de vaccination nationaux et achetés par l'intermédiaire de l'UNICEF, ou presque.

L'OMS, dans le cadre de son programme de préqualification des vaccins, a collaboré avec les fabricants des vaccins pour définir des directives sur l'endroit où les PCV doivent être apposées sur les flacons, de façon à ce qu'elles puissent servir de signal visuel pour aider l'agent de santé à appliquer correctement la politique relative aux flacons multidoses. Cela revêt une importance cruciale pour savoir quand le produit reconstitué doit être jeté.

Il y a deux emplacements possibles pour les PCV, chacun d'eux étant assorti d'indications spécifiques pour la manipulation des **flacons de vaccin multidoses** entamés

1. Vaccins préqualifiés par l'OMS dont la **PCV, si elle est apposée, se trouve sur l'étiquette**. Le flacon, une fois ouvert, peut être gardé jusqu'à 28 jours pour des séances de vaccination ultérieures, quelle que soit la présentation du produit (liquide ou lyophilisé).
2. Vaccins préqualifiés par l'OMS dont la **PCV est apposée ailleurs que sur l'étiquette (par exemple sur le bouchon ou le col de l'ampoule)**. Dans ce cas, le flacon, une fois ouvert, doit être jeté à la fin de la séance de vaccination ou au maximum six heures après l'ouverture, selon l'éventualité se présentant en premier. Cette règle vaut quelle que soit la présentation du produit (liquide ou lyophilisé) et s'applique, par exemple, à un produit reconstitué dans un flacon dont le bouchon, sur lequel la PCV qui était apposée, a été jeté après ouverture.

Figure 2. Exemple des différents emplacements où les PCV peuvent être apposées sur les flacons de vaccins.¹



E. Consulter le site de l'OMS sur la préqualification

La gamme des vaccins préqualifiés par l'OMS s'étend et évolue régulièrement. De ce fait, l'OMS actualise régulièrement les fiches sur les produits vaccinaux disponibles sur son site consacré à la préqualification (en anglais) (17). Pour s'assurer qu'un vaccin et un diluant spécifiques sont homologués pour être utilisés ensemble, il faut consulter ces fiches sur le site. http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/index.html

Elles indiquent notamment le diluant qui a été homologué pour chaque vaccin (le cas échéant) et sa composition. Il faut cliquer sur le lien *View Page* (Consulter) pour chaque vaccin (par fabricant) afin d'avoir accès aux informations relatives au vaccin et à la notice.

¹ Illustration reproduite avec l'aimable autorisation de Temptime. Copyright 2015 Temptime Corporation.

Étapes essentielles pour reconstituer un vaccin de manière sûre

1. Refroidir le diluant à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, de préférence un jour avant son utilisation.
2. Lire l'étiquette sur le diluant pour s'assurer qu'il s'agit du bon diluant que le fabricant a fourni pour le vaccin et la taille du flacon en question. Si le texte est rédigé dans une langue que l'on ne comprend pas, exiger une traduction fidèle dans la langue locale avant toute utilisation.
3. Vérifier la date de péremption pour s'assurer qu'elle n'est pas dépassée.
4. Vérifier la PCV pour s'assurer qu'elle n'en est pas au point de rejet, ou qu'elle ne l'a pas dépassé.
5. Lors de l'ouverture d'une ampoule en verre, veiller avec le plus grand soin à ce que les morceaux de verre produits ne pénètrent pas dans le vaccin.
6. Prélever la totalité du diluant dans une nouvelle seringue stérile dédiée à la reconstitution et verser tout le diluant dans le flacon de vaccin. Ne pas tenter d'ajuster la quantité de diluant versée dans le flacon de vaccin car celle-ci est calculée avec précision pour permettre le prélèvement du nombre approprié de doses de vaccin.
7. Prélever et reverser le liquide dans le flacon lentement et doucement à plusieurs reprises afin de mélanger le diluant et le vaccin, ou bien agiter doucement le flacon ; faire attention à ne pas toucher le bouchon en plastique ou le col du flacon. Il est à noter qu'après reconstitution, le vaccin doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules étrangères avant d'être administré. Si des particules étrangères sont observées, le vaccin doit être jeté.
8. Ne pas laisser l'aiguille ayant servi à la reconstitution dans le flacon du vaccin. Jeter la seringue utilisée pour la reconstitution dans un conteneur de sécurité sans remettre le capuchon.
9. Après la reconstitution, envelopper le flacon de vaccin dans du papier noir ou une feuille d'aluminium ou le mettre dans le coussinet en mousse d'un porte-vaccins. Faire en sorte que le vaccin ne devienne jamais humide et ne soit jamais immergé.
10. Ne jamais préremplir les seringues avec le vaccin reconstitué pour gagner du temps. Il s'agit d'une pratique dangereuse. Les vaccins doivent être préparés séparément pour chaque patient.
11. Jeter la totalité du vaccin reconstitué restant à la fin de la séance, ou au maximum 6 heures après la reconstitution, selon l'éventualité se produisant en premier, À MOINS QUE le produit ne réponde aux critères de l'OMS pour pouvoir être utilisé jusqu'à 28 jours après ouverture, conformément à la politique relative aux flacons multidoses (2014).
12. Utiliser de nouvelles seringues et aiguilles stériles pour prélever chaque dose de vaccin et utiliser ces mêmes seringues et aiguilles pour injecter le vaccin. Après l'injection, jeter la seringue et l'aiguille utilisées dans le conteneur de sécurité sans remettre le capuchon.

F. Stocker et distribuer les diluants conformément aux bonnes pratiques

La gestion de l'ensemble des diluants doit se faire conformément aux pratiques standards de stockage et d'entreposage relatives aux vaccins. Cela comprend notamment un inventaire régulier de tous les diluants. Les registres d'inventaire et les bons de réception/sortie relatifs aux diluants doivent être conformes aux pratiques standards relatives aux vaccins. Ces pratiques de stockage, manipulation et distribution sont décrites dans la Section II ci-avant.

Il est important de savoir que le volume du diluant est en principe indiqué en millilitres sur l'étiquette alors que l'étiquette du vaccin lyophilisé qu'il doit servir à reconstituer indique le nombre de doses. Par voie de conséquence, une bonne tenue des registres à toutes les étapes du stockage et du transport (avec notamment une entrée distincte pour les diluants et des inventaires fréquents des stocks) est essentielle pour réduire au minimum le risque d'utiliser le mauvais diluant lorsque l'on cherche à retrouver le diluant d'un vaccin donné.

G. Assurer une formation et fournir des outils de travail

En raison des nouvelles pratiques (utilisation d'un vaccin liquide pour reconstituer un autre vaccin, utilisation de diluants contenant des adjuvants et reconstitution de vaccins oraux), il est indispensable de continuer à former les agents de santé et les responsables des stocks en ce qui concerne les bonnes pratiques de gestion des diluants. La manipulation correcte et la bonne gestion des diluants peuvent s'avérer particulièrement problématiques pour les agents de santé. De ce fait, des outils de travail appropriés, tels que des affiches, devraient être fournis. Il est recommandé d'associer la formation sur la manipulation correcte des diluants à la formation sur la révision de la politique générale de l'OMS relative à la manipulation des flacons multidoses entamés (18). Ce type de formation devrait reposer sur les principes énoncés dans la présente note d'orientation et accorder une importance particulière aux températures de stockage appropriées pour les diluants, aux étapes essentielles pour une reconstitution sans danger des vaccins, à l'emplacement des PCV sur les flacons de vaccin et à leur utilisation en tant que signaux visuels.

Afin d'assurer une supervision appropriée des pratiques en matière de vaccination, de stockage et de distribution, il s'avère nécessaire d'élaborer et d'institutionnaliser des instruments de supervision pour la manipulation et la gestion des diluants. Ce type d'outil comprend des lignes directrices d'encadrement et des listes de contrôle spécifiques destinées aux superviseurs sur le terrain, et devrait porter au minimum sur :

- l'enregistrement des diluants dans les registres d'inventaire ;
- l'enregistrement des résultats de contrôle des températures pour les diluants ;
- la mise en place de mesure lorsque des écarts de température sont relevés ;
- la constatation des discordances entre les quantités de vaccins et de diluants associés ;
- les pratiques en matière de reconstitution.

Conclusion

Les présentes recommandations révisées, si elles sont appliquées rigoureusement et méthodiquement, devraient permettre d'améliorer la sécurité et l'efficacité des programmes de vaccination. Si elles sont mises en œuvre parallèlement à la politique de l'OMS relative aux flacons multidoses, cela permettrait également de faire des économies du fait de la diminution des pertes associées aux flacons de vaccin entamés et de l'amélioration des pratiques en matière de gestion des stocks. Il est recommandé qu'en parallèle de la mise en œuvre des présentes orientations révisées, l'OMS et les programmes nationaux accentuent la surveillance, notamment des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) (19,20), afin de montrer les répercussions sur le programme.

ANNEXE

VACCINS	COMPOSITION DU DILUANT
BCG (BCG [lyo.] + diluant)	0,9 % NaCl (3), Milieu de Sauton dilué (1)
Anticholérique (Anticholérique [liq.] + diluant)	Tampon à ajouter au vaccin liquide : solution de carbonate de sodium aromatisée
DTC-Hib (Anti-Hib [lyo.] + diluant)	Vaccin DTC, contenant de l'aluminium comme adjuvant
DTC-HepB-Hib (Anti-Hib [lyo.] + diluant)	Vaccin DTC-HepB, contenant de l'aluminium comme adjuvant (2)
Anti-Hib (Anti-Hib [lyo.] + diluant)	0,4 % NaCl (2)
Antigrippal (contre la grippe pandémique) (Grippe [lyo.] + diluant)	Adjuvant à ajouter au vaccin liquide (1), Eau stérile pour inhalation par voie nasale (1)
Antirougeoleux (antirougeoleux [lyo.] + diluant)	Eau pour préparations injectables (4)
Antirougeoleux, antiourlien, antirubéoleux (ROR [lyo.] + diluant)	Eau pour préparations injectables (4)
Antirougeoleux, antirubéoleux (RR [lyo.] + diluant)	0,9 % NaCl (1), Eau pour préparations injectables (1)
Antiméningococcique A conjugué (MenA [lyo.] + diluant)	Phosphate d'aluminium (adjuvant) et thiomersal (agent conservateur)
Antiméningococcique A et C, polysidique (MenAC [lyo.] + diluant)	Solution saline tamponnée (2)
Antiméningococcique A, C et W, polysidique (MenACW [lyo.] + diluant)	0,9 % NaCl
Antirabique (Antirabique [lyo.] + diluant)	Eau pour préparations injectables (3), 0,4 % NaCl (1)
Antirubéoleux (Antirubéoleux [lyo.] + diluant)	Eau pour préparations injectables
Contre la fièvre jaune (Fièvre jaune [lyo.] + diluant)	0,9 % NaCl (3), Eau pour préparations injectables (2)
Antirovirus	Saccharose, adipate disodique, milieu essentiel minimum de Dulbecco (DMEM)
Antipaludique RTS,S (RTS [lyo.] + diluant)	S/AS01 (adjuvant)

NOTE : une solution de 0,9 % de chlorure de sodium (NaCl) correspond à du sérum physiologique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. *Le point sur les vaccins et produits biologiques*, volume 34, décembre 2000. Le fait de manipuler les vaccins avec soin et de les reconstituer correctement permet d'éviter les erreurs programmatiques (www.who.int/immunization/documents/updat34e.pdf [en anglais], consulté le 11 juillet 2015).
2. Diluent. Dans : *The Free Dictionary* [site Web en anglais] (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/diluent>, consulté le 11 juillet 2015).
3. *Immunization in practice. Module 2: The vaccine cold chain*. Geneva: World Health Organization; (disponible à l'adresse : <http://www.who.int/immunization/documents/training>).
4. *Lyophilization of Parenteral*. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration, Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations; 2014 (<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074909.htm>, consulté le 11 juillet 2015).
5. *Temperature sensitivity of vaccines*. Geneva: World Health Organization; 2006 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_IVB_06.10_eng.pdf, consulté le 11 juillet 2015) (voir page 2).
6. Kartoglu U, Ozguler NK, Wolfson LJ, Kurzatkowski W. Validation de l'épreuve d'agitation pour la détection des dommages occasionnés aux vaccins adsorbés (résumé en français, article en anglais). *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*. 2010;88: 624–31 (<http://www.who.int/bulletin/volumes/88/8/08-056879.pdf?ua=1>, consulté le 11 juillet 2015).
7. Monath TP. Stability of yellow fever vaccine. *Dev Biol Stand*. 1996;87: 219–25.
8. Chen D, Kristensen D. Opportunities and challenges of developing thermostable vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2009;8: 547–57.
9. Kristensen D. *Summary of stability data for licensed vaccines*. Seattle (WA): PATH; 2012 (http://www.path.org/publications/files/TS_vaccine_stability_table.pdf, consulté le 11 juillet 2015).
10. Melnick JL. Thermostability of poliovirus and measles vaccines. *Dev Biol Stand*. 1996;87: 155–60.
11. *Controlled Temperature Chain (CTC)*. Dans : Biologicals [site Web en anglais]. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/controlledtemperaturechain>, consulté le 11 juillet 2015).
12. *Comment contrôler la température dans la chaîne d'approvisionnement en vaccins*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015 (WHO/IVB/15.04F ; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/197866/1/WHO_IVB_15.04_fre.pdf?ua=1, consulté le 11 août 2015).
13. *Déclaration relative aux résultats provisoires d'une évaluation par l'OMS des causes de décès d'enfants dans le gouvernorat d'Idleb, en Syrie*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 (<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/interim-findings-idleb-syria/fr/>, consulté le 11 juillet 2015).
14. *Gestion des déchets d'activités de soins solides dans les centres de soins de santé primaires : Guide d'aide à la décision*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2005 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43396/1/9242592749_fre.pdf?ua=1, consulté le 11 juillet 2015).
15. Milstein J. *Vaccine vial monitor (VVM) availability and use in the African, Eastern Mediterranean, Southeast Asian, and Western Pacific Regions*. Ferney-Voltaire: PATH and World Health Organization; 2010 (http://www.path.org/publications/files/TS_opt_vvm_avail_use.pdf, consulté le 11 juillet 2015).

16. *Pastilles de contrôle des vaccins : changer notre façon d'administrer les vaccins* (photo reportage). Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015 (http://www.who.int/features/2007/vvm/photo_story/fr/, consulté le 11 juillet 2015).
17. *WHO prequalified vaccines* (site Web en anglais). Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en, consulté le 11 juillet 2015).
18. *Déclaration de politique générale de l'OMS : révision de la politique relative aux flacons multidoses*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 (WHO/IVB/14. 07F ; <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/135973?locale=fr>, consulté le 11 juillet 2015)
19. *Manifestations postvaccinales indésirables (MAPI)* (site Web). Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015 (http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/fr/, consulté le 14 juillet 2015).
20. Fourniture et assurance de la qualité des vaccins : Surveillance des manifestations postvaccinales indésirables. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*. 1996;71(32): 237–44 (<http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1996/wer7132.pdf>, consulté le 11 juillet 2015).



CONTACTS

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

DÉPARTEMENT VACCINATION, VACCINS ET PRODUITS BIOLOGIQUES

AVENUE APPIA 20

1211 GENÈVE 27

SUISSE

TÉLÉCOPIE: + 41 22 791 4227

EMAIL: vaccines@who.int