

Note de compréhension de certains phénomènes applicables à la maîtrise de la chaîne du froid des vaccins

Dernière mise à jour (révision 1) : 30 mars 2021

Préambule

Cette note a été établie par les membres de la sous-commission « Vaccin covid-19 » de la commission froid santé de l'Association Française du Froid (AFF). Elle vise à informer les publics concernés des préconisations utiles pour garantir la qualité et la maîtrise de la chaîne du froid des vaccins. Cette note ne se substitue pas aux résumés des caractéristiques des produits (RCP) propres à chaque vaccin qui détaillent les précautions particulières de conservation à respecter. La révision 1 de la présente note vise à intégrer les informations issues des RCP des vaccins recombinants Astra Zenaca et Janssen. Elle mentionne aussi les informations concernant les nouvelles modalités de stockage et de transport du vaccin Comirnaty issues de la mise à jour du RCP.

Introduction

Tous les vaccins sont thermosensibles et doivent être correctement stockés et distribués dans le cadre d'une chaîne du froid efficace. Les produits vaccinaux contre la COVID-19 ont, en outre, un impact sur les types d'unités de stockage des vaccins et les dispositifs de surveillance de la température utilisés pour maintenir la chaîne du froid, notamment lorsqu'ils nécessitent l'utilisation d'un stockage à ultra-basses température (-80 °C à -60 °C) ou à basse température (-25 °C -15 °C).

Les plages de température des vaccins contre la COVID-19 peuvent également différer de celles des autres vaccins communément stockés entre +2 °C et +8 °C pendant toute la chaîne de distribution et de dispensation.

Il convient donc de vérifier pour ces vaccins que les unités de stockage et les dispositifs de surveillance sont appropriés, notamment pour contrôler les températures ultra-basses.

En complément de ces principes généraux largement abordés par les procédures, il convient d'avoir en tête les principes suivants :

- principe général applicable à la chaîne du froid des vaccins, notamment l'effet cumulatif des excursions de température sur l'efficacité des vaccins pour certains domaines de température de conservation ;
- l'irréversibilité des processus de mise en température (décongélation) pour les vaccins ultra-basses ou basses températures.

La présente note aborde ces thématiques.

A - Principe général applicable à la chaîne du froid des vaccins, notamment l'effet cumulatif des excursions de température sur l'efficacité des vaccins

Le principe cumulatif des excursions de température dans le domaine conventionnel de conservation +2 °C +8 °C

La plupart des vaccins doivent être stockés correctement depuis leur fabrication jusqu'à leur administration dans le domaine conventionnel +2 °C +8 °C. Les vaccins conservés sous la forme congelée (Comirnaty, Moderna) sont aussi concernés par ce domaine pour une durée limitée.

Pour la plupart des vaccins conservés entre +2 °C et +8 °C, une seule exposition à des températures de congélation (0 °C ou moins) peut détruire l'efficacité du vaccin. Un dépassement de la température au-delà de +8 °C (excursion) a quant à lui, un effet cumulatif entraînant une perte progressive d'efficacité.

Les conditions de conservation des vaccins sont établies à l'issue d'études de stabilité standardisées par les tests ICH (Conseil international d'harmonisation). Ces études de stabilité réalisées selon les tests ICH Q5_C (tests de stabilité des produits biologique/biotechnologique) fournissent un domaine de connaissances des produits notamment l'effet des dépassements des températures maximales autorisées (> 8 °C) sur la dégradation des principes actifs ayant un impact sur la date de péremption établie lors des études de stabilité. De plus, l'effet des basses températures (< 2 °C) et le risque de congélation ou destruction mécanique pouvant aller jusqu'à la perte d'efficacité totale des produits devra être déterminé au cas par cas.

Ainsi se distingue les effets de la congélation d'une part et ceux liés à des excursions au-delà de 8 °C qui se basent sur le cumul temps / température. En effet, ce cumul est assimilable à un cumul d'énergie.

Selon les données générées lors des tests de stabilité et en particulier les études de stabilité consistant à exposer le produit à des cycles de températures au-dessous de 8 °C, il est possible d'établir un budget stabilité spécifique à chaque produit. Ce budget stabilité permet de définir un temps d'excursion de température en dehors de la température de stockage autorisée pour le vaccin. Le nom donné à ce temps d'excursion autorisée est ToR (*Time Out of Refrigeration*) ou ToS (*Time out of Storage*). Le laboratoire est l'unique propriétaire de ces données couvrant les étapes de production, de distribution et d'administration du produit. L'objectif des enregistreurs de température qui accompagnent le produit est d'une part, de vérifier que la température de stockage est effectivement maintenue tel que recommandé durant la distribution du produit et d'autre part, d'enregistrer toute température en dehors des domaines requis de la température de stockage. Lorsqu'une excursion de température est observée, la bonne pratique est de mettre le produit en quarantaine à la température de stockage et d'informer le laboratoire de cette excursion afin que ce dernier puisse évaluer l'impact de cette excursion sur la qualité du produit et selon le cas, autoriser ou non l'utilisation du vaccin.

Il est important de noter que le concept de ToR est strictement limité à la gamme de température couverte par les études stabilités. Tout produit exposé à des températures en-dehors des données de stabilité devra être détruit à défaut d'un avis reçu par le laboratoire.

Beaucoup d'approche de modélisation de ce phénomène se basent sur le fait que l'impact des excursions est un processus thermoactif répondant à la loi empirique dite d'Arrhenius. La température cinétique moyenne TCM (ou MKT en anglais) apparaît alors comme un moyen d'appréhender l'impact d'une excursion en tenant compte du cumul temps/température. En raison de la complexité des constituants biologiques de la plupart des vaccins, il n'est pas toujours possible d'établir des voies de dégradation et d'identifier les produits de décomposition. Étant donné que ces voies de dégradation ne sont pas simples et peuvent être interactives, la dégradation des médicaments biologiques peut être non linéaire et incohérente.

Ainsi, la dégradation des médicaments biologiques ne se prête généralement pas à une analyse cinétique en appliquant la loi d'Arrhenius ou une extrapolation à partir de données de stabilité pour extrapoler l'impact d'un cumul de température sur l'efficacité d'un vaccin. L'usage de la TCM pour les vaccins est déconseillé en l'absence d'un rationnel robuste définissant précisément les limites de son utilisation (valeur minimum et maximum, durée à prendre en compte dans le calcul).

B - Irréversibilité des processus de mise en température pour les vaccins ultra-basses et basses températures vers la température ambiante (25 °C max)

L'apparition des vaccins COVID-19 nécessitant une logistique de conservation entre -90 °C et -60 °C (Comirnaty) ou entre -25 °C et -15 °C (Moderna, Janssen) pose la question des modalités de maîtrise de la chaîne du froid dans le domaine des températures ultra-basses ou basses et des conditions associées.

Les vaccins Comirnaty et Moderna conservés dans les conditions de stockages inférieures à 0 °C doivent être conservés dans leur emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Précautions à prendre à la réception du conteneur isotherme d'expédition

- Disposer le conteneur isotherme le plus proche possible du congélateur afin que le transfert des boîtes contenant les vaccins du conteneur isotherme dans le congélateur puisse être fait dans un temps le plus court possible. Le transfert des boîtes entières de vaccins prélevées du conteneur isotherme dans le congélateur doit se faire immédiatement sans temps d'arrêt afin de minimiser toute exposition des flacons à la température ambiante qui ne peut excéder 25 °C. Typiquement, l'ordre de grandeur du temps autorisé pour effectuer ce transfert est de l'ordre de 5 minutes pour les vaccins conservés à ultra-basse température (<-60 °C) ou de l'ordre de 3 minutes pour les vaccins conservés à une température entre -25 °C et -15 °C. Si la boîte de transfert est ouverte ou si elle est fermée mais incomplète, l'exposition à 25 °C ne peut excéder 3 minutes pour les vaccins conservés à ultra-basse température (<-60 °C) ou de l'ordre de 1 minutes pour les vaccins conservés à une température entre -25 °C et -15 °C. Une fois la porte du congélateur refermée après chargement, le congélateur doit rester fermé au minimum durant 2 heures pour permettre à celui-ci de rééquilibrer sa température dans la gamme de température requise (-25 °C/-15 °C ou -60 °C/-90 °C).
- En cas d'excursion de température accidentelle, au-delà de cette durée/température et même si le produit reste sous sa forme solide ou lorsque le flacon est extrait de la boîte de vaccins, il doit être considéré que le processus de décongélation est amorcé et qu'il est impossible de « recongeler » le produit. Dans ce cas, il est recommandé de suivre les instructions reprises ci-dessous pour la décongélation des vaccins. Pour le vaccin Comirnaty, les flacons non ouverts peuvent être conservés et transportés entre -25 °C et -15 °C pendant une période unique d'un maximum de 2 semaines puis être replacés à une température de -90 °C à -60 °C.
- Le dispositif de surveillance de la température se trouvant dans le conteneur isotherme doit être stoppé à l'ouverture du conteneur isotherme. Pour les dispositifs demandant de faire une lecture (par exemple : dispositifs munis d'un connecteur USB à insérer dans un ordinateur), la lecture de la température doit se faire après avoir terminé le transfert des boîtes de vaccins dans le congélateur.

La conservation longue durée

Pour la conservation longue durée des boites de vaccins dans les congélateurs, les RCP des produits disponibles à ce jour mentionnent que les données sur la stabilité dans ce domaine conventionnel sont les suivantes.

Vaccin Comirnaty (m-RNA) : conservation de 6 mois à une température comprise entre -90 °C à -60 °C. Au cours des 6 mois de conservation, les flacons non ouverts peuvent être conservés et transportés entre -25 °C et -15 °C pendant une période unique d'un maximum de 2 semaines, puis être replacés à une température de -90 °C à -60 °C.

Vaccin Moderna (m-RNA) : conservation de 7 mois à une température comprise entre -25 °C et -15 °C.

Vaccin Janssen (recombinant) : conservation de 2 ans à une température comprise entre -25 °C et -15 °C.

Vaccin Astra Zeneca (recombinant) : conservation de 6 mois à une température comprise entre +2 °C et +8 °C.

La décongélation

Pour la décongélation des vaccins, les précautions suivantes doivent être observées.



- a. Si le nombre de flacons à prélever est inférieur au nombre de flacons se trouvant dans la boîte de vaccins :
- ne prélever que le nombre de boîtes requis et prévoir une table à proximité directe du congélateur afin que le temps de manipulation des boîtes soit le plus court possible ;
 - la table de travail doit se trouver dans un local dont la température ne peut excéder 25 °C ;
 - La boîte contenant des flacons qui doivent être prélevés, peut être sortie du congélateur et ouverte pour le prélèvement du nombre de flacons requis pendant un maximum de 3 minutes, le temps d'extraire les flacons et de remettre la boîte à la température de stockage requise ;
 - une fois que le flacon a été extrait, il doit être décongelé (voir b. ci-dessous) ;
 - une fois la porte du congélateur refermée après réintroduction de la boîte de vaccins partielle, le congélateur doit rester fermé au minimum durant 2 heures pour permettre à celui-ci de rééquilibrer sa température dans la gamme de température requise (-15 °C/-25 °C ou -60 °C/-90 °C).
- b. Si le nombre de flacons à prélever correspond au nombre de flacons se trouvant dans la boîte de vaccin :

Cas 1

Les flacons de vaccins vont être stockés à +2-+8 °C avant utilisation.

Vaccin Comirnaty : transférer immédiatement les flacons congelés non dilués dans le stockage à 2-8 °C ; pour une boîte de 195 flacons, la décongélation pourra prendre 3 heures. Une fois la porte du congélateur refermée, le congélateur doit rester fermé au minimum durant 2 heures pour permettre à celui-ci de rééquilibrer sa température dans la gamme de température requise (-60 °C/-90 °C). Les flacons seront conservés pendant 5 jours au maximum à une température de 2 °C à 8 °C. Durant les 5 jours de conservation entre 2 °C et 8 °C, ils peuvent être transportés pendant un maximum de 12 heures. Dans le cas où l'endroit de stockage à 2 °C / 8 °C n'est pas à proximité du congélateur, il est recommandé de transférer les flacons dans un emballage isotherme à 2 °C / 8 °C.

Vaccin Moderna : transférer immédiatement les flacons congelés (ce vaccin ne nécessite quant à lui pas de dilution) pendant 30 jours au maximum à une température de 2 °C à 8 °C. Une fois la porte du congélateur refermée, le congélateur doit rester fermé au minimum durant 2 heures pour permettre à celui-ci de rééquilibrer sa température dans la gamme de température requise (-25 °C / -15 °C).

Vaccin Janssen : transférer immédiatement les flacons congelés pendant un maximum de 3 mois à une température de 2 °C à 8 °C. La nouvelle date de péremption doit être écrite sur l'étui de vaccins tout en conservant lisible la date originelle de péremption.

Vaccin AstraZeneca : transférer immédiatement les flacons pendant un maximum de 6 mois à une température de 2 °C à 8 °C.

Cas 2

Les flacons de vaccins vont être administrés dans les plus brefs délais.

Vaccin Comirnaty : décongeler le vaccin dans des conditions réfrigérées entre 2 °C et 8 °C (pour une boîte de 195 flacons, la décongélation pourra prendre jusqu'à 3 heures), soit à température ambiante (maximum 30 °C, la décongélation pourra prendre jusqu'à 30 minutes). Une fois le vaccin



décongelé, celui-ci pourra être conservé pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C avant utilisation.

Après dilution, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures entre 2 °C et 30 °C.

Vaccin Moderna : décongeler le vaccin dans des conditions réfrigérées entre 2 °C et 8 °C pendant 2 heures et 30 minutes ou à température ambiante entre 15 °C et 25 °C pendant 1 heure. Après décongélation, laisser reposer le flacon à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration ; il pourra être conservé pendant un maximum de 6 heures à des températures allant jusqu'à 25 °C avant utilisation.

Vaccin Janssen : décongeler le vaccin dans des conditions réfrigérées entre 2 °C et 8 °C pendant 12 heures si les flacons sont conservés par 10 dans l'étui original ou pendant 2 heures si les flacons sont sortis de l'étui original. Décongeler le vaccin à température ambiante (maximum 25 °C) pendant 2 heures si les flacons sont conservés dans l'étui original ou pendant 1 heure si les flacons sont sortis de l'étui original.

Après la première dose prélevée, le flacon pourra être conservé pendant un maximum de 6 heures à une température entre 2 °C et 8 °C ou conservé pendant maximum 3 heures à température ambiante (maximum 25 °C) avant utilisation. Les flacons conservés à 2-8°C doivent être laissés à température ambiante (maximum 25 °C) pendant 15 minutes avant injection.

Vaccin AstraZeneca : les flacons conservés à 2-8 °C doivent être laissés à température ambiante (maximum 30 °C) pendant 15 minutes avant utilisation. Le vaccin peut-être conservé et utilisé à des températures inférieures à 30 °C pendant une seule et même période de 6 heures maximum.

Il apparaît donc que les durées de conservation diffèrent considérablement entre les différents vaccins et que l'effet d'une éventuelle excursion de température peut être considéré comme d'autant plus importante lorsque la durée de conservation est faible.

Il en résulte de ces données que si l'on applique la démarche susmentionnée (A) pour le domaine conventionnel +2 °C +8 °C, le ToR est très faible pour les vaccins COVID-19 du fait des durées de conservation de +2° C à +8 °C variant de 5 jours à 6 mois selon le vaccin. Cela signifie qu'une attention particulière doit être portée aux éventuelles excursions de température dont l'impact réduit considérable la durée de conservation de manière ainsi qu'à la conservation à température ambiantes lors de la dispensation très variable selon les vaccins : 2 heures maximum pour le Comirnaty, 3 heures pour le Janssen, 6 heures pour le Moderna à 25 °C maximum et 6 heures pour le Astra Zeneca à 30 °C maximum.

De plus, il résulte de ces données que le processus de décongélation pour les vaccins doit être considéré comme amorcé et irréversible :

- dès -60 °C pour le vaccin Comirnaty ou lorsque les flacons sont exposés plus de 3 minutes à 25 °C ;
- dès -15 °C pour les vaccins Moderna et Janssen ;
- la conservation limitée à l'ambiante (< 25 °C) ne doit être exclusivement réservée qu'au stade final de la dispensation et ne doit pas être exploitée lors des phases logistiques amont au-delà de quelques minutes (transfert entre les supercongélateurs ou congélateurs et les réfrigérateurs).

Vaccin	Domaine de conservation principal	Durée	Domaine de conservation +2°C +8°C	Conservation vers la température ambiante lors de la dispensation	
Comirnaty BioNtech (COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2)	Entre -90 °C et -60 °C y compris entre -25 °C et -15 °C pendant une période de 2 semaines maximum	6 mois Non dilué	5 jours Non dilué	2 heures à < 30 °C Non dilué	+ 6 heures une fois dilué
Moderna COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)	Entre -25 °C et -15 °C	7 mois Déjà dilué	30 jours Déjà dilué	6 heures à < 25 °C Déjà dilué	
Janssen	Entre -25 °C et -15 °C	2 ans Déjà dilué	3 mois Déjà dilué	3 heures à < 25 °C Déjà dilué	
Astra Zeneca COVID-19 recombinant Vaccine	Entre +2 °C et +8 °C	6 mois Déjà dilué	Voir domaine de conservation principal	6 heures à < 30 °C	

Résumé des durées et températures pour la conservation des différents vaccins. (vérifier la légende et le tableau)

C – Principaux risques identifiés

Les différents RCP montrent que les conditions de conservation et de stockage des vaccins sont très différentes d'un laboratoire à l'autre. Un soin particulier doit être apporté pour limiter les risques de défaillance de la chaîne du froid dus à :

- un choix erroné des températures appliquées aux vaccins (exemple stockage simultané des vaccins Comirnaty et Moderna dans le même congélateur) ;
- erreur sur la durée de conservation dans le domaine +2 °C +8 °C entre les vaccins (variable de 5 jours à 6 mois...) ;
- erreur dans l'interprétation des durées maximales de conservation aux températures proches de l'ambiante qui ne s'appliquent qu'au stade de la dispensation et ne doivent pas être exploitées lors de la distribution des lots dans le processus logistique.