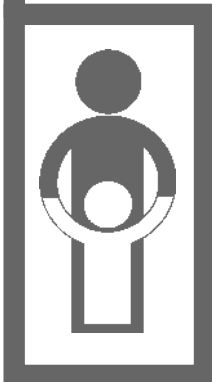


# Test de corrélation entre la pastille de contrôle du vaccin et l'activité



**DEPARTEMENT DES VACCINS  
ET PRODUITS BIOLOGIQUES**



*Organisation mondiale de la Santé  
Genève*

---

**Le Département Vaccins et Produits biologiques  
remercie les donateurs dont le soutien financier à objet non désigné a  
rendu possible l'élaboration du présent document.**

**Le présent document a été élaboré par  
L'équipe Accès aux technologies  
du Département Vaccins et Produits biologiques**

*Numéro de référence pour les commandes :  
WHO/V&B/99.11  
Imprimé en novembre 1999*

**Le présent document est disponible sur  
l'Internet à l'adresse suivante :  
[www.who.int/gpv-documents/](http://www.who.int/gpv-documents/)**

**Pour commander des exemplaires, s'adresser à :**  
Organisation mondiale de la Santé  
Département Vaccins et Produits biologiques  
CH-1211 Genève 27 (Suisse)  
• Télécopie : +41 22 791 4193/4192 •  
• Adresse électronique : [vaccines@who.ch](mailto:vaccines@who.ch) •

© Organisation mondiale de la Santé 1999

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être librement commenté, résumé, reproduit et traduit, partiellement ou en totalité, il ne saurait cependant l'être pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

---

# Table des matières

<i>Glossaire</i> .....	<i>iv</i>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Description du test</b> .....	<b>2</b>
<b>Résumé de l'étude de corrélation</b> .....	<b>3</b>
<b>Modalités d'application du test</b> .....	<b>4</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>7</b>
<b>Annexe : Test de corrélation PCV - VPO</b> .....	<b>8</b>

---

# Glossaire

Pastille de contrôle du vaccin (PCV)	Une pastille de contrôle du vaccin est une étiquette fabriquée dans un matériau thermosensible que l'on applique sur l'étiquette ou le bouchon d'un flacon de vaccin pour enregistrer son exposition à la chaleur dans le temps. Les effets combinés du temps et de la température font que la pastille change de couleur progressivement et de façon irréversible.
Point limite d'utilisation	Le degré d'exposition pour lequel la pastille de contrôle du vaccin présente un carré interne de la même couleur ou plus foncé que le cercle extérieur : le vaccin présent dans des flacons dont les pastilles ont ainsi changé de couleur ne doit pas être utilisé.
Teneur totale en virus	Le titre viral du vaccin antipoliomyélitique trivalent en l'absence d'anticorps neutralisants.
Laboratoire national de contrôle	Instance qui teste les vaccins et autres produits biologiques pour fournir des informations aux autorités nationales de réglementation concernant l'innocuité, l'efficacité et la qualité de ces produits pour l'usage auquel ils sont destinés.
Baisse d'activité importante	Pour le vaccin antipoliomyélitique trivalent, une valeur logarithmique $\geq$ à 0,6 lorsqu'on soustrait l'activité moyenne des flacons chauffés de l'activité moyenne des flacons témoins non chauffés.

---

# Introduction

Le but du présent document est de fournir des informations sur un test qui sert à examiner la corrélation existant entre ce qu'indiquent les pastilles de contrôle des vaccins (PCV) et l'état du vaccin présent dans les flacons auxquels elles sont attachées. Ce test a été mis au point par un laboratoire de réputation internationale et appliqué aux PCV des quatre fabricants qui approvisionnent actuellement les institutions des Nations Unies en vaccin antipoliomyélitique oral (VPO). Les vaccins de ces fabricants sont conformes aux spécifications de l'OMS. A présent, le test est prêt pour des essais sur le terrain par des laboratoires de contrôle nationaux qualifiés.

---

# Description du test

Les pastilles de contrôle des vaccins ont été introduites en 1996 pour permettre aux agents de santé de vérifier si les flacons de VPO avaient été exposés trop longtemps à des températures trop élevées. Elles ont permis aux agents de santé de s'assurer que les vaccins qu'ils utilisaient étaient encore bons et que ceux qu'ils jetaient avaient été, de fait, exposés pendant si longtemps à la chaleur qu'ils avaient probablement perdu leur activité.

Malgré les tests effectués par les fabricants, on s'inquiète encore parfois de ce que les PCV puissent ne pas rendre compte précisément de l'état du VPO auquel elles sont attachées, par exemple lorsque ce dernier est acheté directement ou produit localement, ou lorsqu'on soupçonne des défaillances de la chaîne du froid. En pareil cas, les organismes nationaux d'achat et les responsables de la vaccination peuvent demander des assurances supplémentaires en les faisant tester par des laboratoires nationaux.

Ce test appliqué au vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) a été conçu et évalué pour l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) par D. J. Wood, du *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC), au Royaume-Uni. On trouvera sa description détaillée dans l'annexe.

---

# Résumé de l'étude de corrélation

En mars 1998, D. J. Wood a préparé le rapport de l'étude effectuée par le NIBSC sur les pastilles de contrôle des vaccins et l'activité du vaccin antipoliomyélitique oral pour la consultation Technet de Copenhague (voir WHO/EPI/TECHNET. 98/BK.15).

Cette étude a montré qu'il y avait une bonne corrélation entre l'activité du vaccin et les modifications observées sur les PCV pour les vaccins produits par les quatre fabricants qui fournissent du VPO aux institutions des Nations Unies. On trouvera les résultats des tests dans les tableaux 1 et 2 et les figures 1 et 2 des pages 5 et 6.

Les conclusions de l'étude de corrélation du NIBSC sont les suivantes :

1. La simple inspection visuelle des pastilles par comparaison avec l'échelle standard qui indique les changements de couleur est un test réaliste applicable à grande échelle.
2. Le dosage de la teneur totale en virus au moyen de la méthodologie normalisée de l'OMS est simple et efficace et convient à une application à grande échelle.
3. Ce test permet de découvrir deux défauts, à savoir : 1) que les PCV atteignent le point limite d'utilisation bien avant que les vaccins aient perdu leur activité; 2) à l'inverse, que les vaccins perdent leur activité bien avant que les pastilles n'aient atteint le point limite d'utilisation.

Lorsque les PCV changent trop rapidement de couleur par rapport à la stabilité thermique du vaccin, celui-ci sera jeté alors qu'il est encore actif, aggravant ainsi le gaspillage des vaccins. Lorsqu'elles changent de couleur trop lentement, le risque apparaît de voir administrer un vaccin dont l'activité est réduite.

**Note :** Comme indiqué au tableau 1, le test a permis d'identifier des PCV du fabricant C ayant changé de couleur trop rapidement par rapport à la stabilité thermique du vaccin. L'enquête qui a suivi a révélé que le fabricant avait utilisé des spécifications pour les PCV qui n'étaient pas conformes à celles de l'OMS. Aujourd'hui, il se sert des spécifications de l'OMS.

4. La vitesse à laquelle le vaccin perd son activité diffère d'un fabricant à l'autre. L'étude de corrélation a montré que ces derniers n'ont pas tiré parti de la souplesse qu'autorisent les spécifications de l'OMS. Ils ont tous appliqué la norme minimale préconisée pour les PCV et, de ce fait, certains vaccins ont encore des titres élevés de virus lorsque les PCV atteignent le point limite d'utilisation.

---

# Modalités d'application du test

Le test décrit dans le présent document peut être utilisé pour le VPO après validation dans des laboratoires locaux lorsque les autorités nationales prennent les décisions qui suivent :

1. À quel moment et à quel rythme effectuer ce test?

Pour les vaccins distribués par l'entremise des institutions des Nations Unies, le test est effectué au départ pour certifier préalablement le produit d'un fabricant. Par la suite, il est effectué tous les 6 à 12 mois sur des lots choisis au hasard. Pour les vaccins directement distribués aux pays, on suivra la même règle, c'est-à-dire que le laboratoire national de contrôle doit certifier au préalable la qualité des vaccins d'un fabricant et effectuer par la suite des tests sur des lots choisis au hasard.

2. Qui doit appliquer ce test ?

Ce test ne doit être appliqué que par les laboratoires qualifiés pour effectuer les épreuves d'activité sur le VPO et qui utilisent un test validé, étalonné sur la préparation internationale de référence de vaccin antipoliomyélitique.

3. Le test change-t-il quoi que ce soit à ce qu'ont appris les agents de santé et les autres intervenants concernant l'utilisation des PCV ?

NON. Se reporter à : La pastille de contrôle du vaccin, questions et réponses, WHO/EPI/LHIS/96.01 (révision en cours).

4. Quelles modifications faudra-t-il apporter à ce test pour qu'il soit applicable aux pastilles de contrôle des autres vaccins ?

À l'heure actuelle, ce test ne peut être utilisé que pour les vaccins antirougeoleux et anti-typhoïde parce qu'ils sont les seuls à avoir des épreuves d'activités fiables, faciles à corrélérer avec les indications de la PCV.

**Tableau 1 : Conditions de température permettant d'identifier les PCV qui changent trop rapidement de couleur par rapport à la stabilité thermique du vaccin**

Conditions de chauffage (°C/heures)	Fabricant	Nombre de flacons testés	Nombre de flacons présentant:	
			Une baisse importante d'activité	Une PCV ayant atteint le point limite
37 °C(±1)/24(±4)	A	5	0	0
	B	5	0	0
	C	5	0	5
	D	5	0	0
35°C(±1)/24(±4)	A	5	0	0
	B	5	0	0
	C	5	0	5
	D	5	0	0

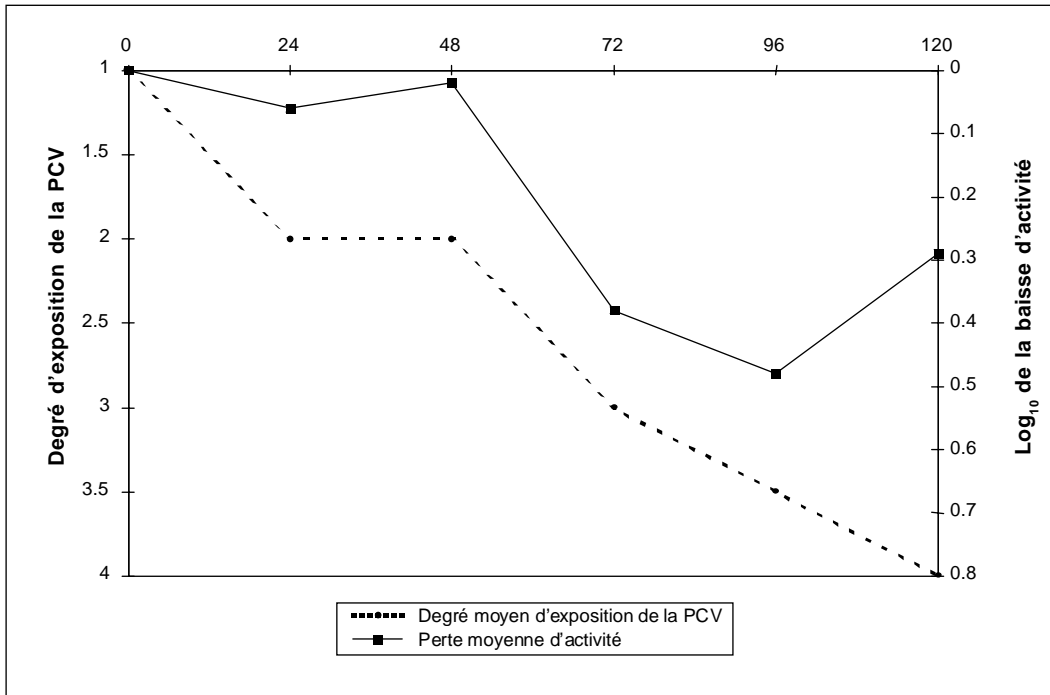
Une baisse d'activité importante correspond à une valeur logarithmique ( $\log_{10}$ )  $\geq 0,6$  lorsque l'on soustrait l'activité du flacon chauffé de l'activité moyenne des flacons témoins non chauffés. Un flacon inutilisable est défini comme un flacon dont la PCV présente un stade  $\geq 3$  sur une échelle standard d'inspection visuelle.

**Tableau 2 : Conditions de température permettant d'identifier les PCV qui changent trop lentement de couleur par rapport à la stabilité thermique du vaccin**

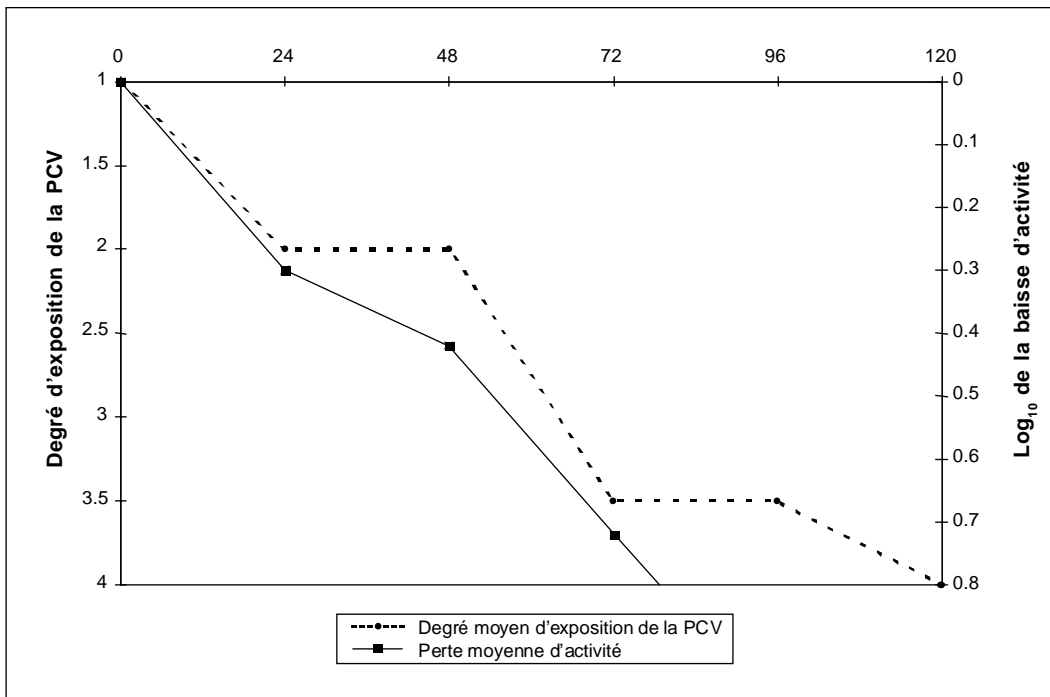
Conditions de chauffage (°C/heures)	Fabricant	Nombre de flacons testés	Nombre de flacons présentant:	
			Une baisse importante d'activité	Une PCV ayant atteint le point limite
37°C(±1)/48(±4)	A	5	0	0
	B	5	1	0
	C	5	0	5
	D	5	0	0
37°C(±1)/72(±4)	A	5	0	5
	B	5	2	5
	C	5	0	5
	D	5	0	5
35°C(±1)/48(±4)	A	5	0	0
	B	5	0	0
	C	5	0	5
	D	5	0	0
35°C(±1)/72(±4)	A	5	0	5
	B	5	2	5
	C	5	0	5
	D	5	0	5

Une baisse d'activité importante correspond à une valeur logarithmique ( $\log_{10}$ )  $\geq 0,6$  lorsque l'on soustrait l'activité du flacon chauffé de l'activité moyenne des flacons témoins non chauffés. Un flacon inutilisable est défini comme un flacon dont la PCV présente un stade  $\geq 3$  sur une échelle standard d'inspection visuelle.

**Figure 1 : Comparaison entre la baisse d'activité du VPO et le degré d'exposition de la PCV à 35 °C - Fabricant B**



**Figure 2 : Comparaison entre la baisse d'activité du VPO et le degré d'exposition de la PCV à 37 °C - Fabricant D**



---

# Bibliographie

1. **Wood D. J.** *Report of a study of Vaccine Vial Monitors and oral poliovirus vaccine potency.* Genève, Organisation mondiale de la Santé (document non publié WHO/TECHNET.98/BK.15).
2. **Normes relatives au vaccin antipoliomyélitique buccal (Normes N° 7 pour les substances biologiques, révision 1989).** Dans : *Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique. Quarantième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1990, annexe 1 (OMS, *Série de Rapports techniques*, N° 800).
3. **Programme élargi de Vaccination.** *Manual of Laboratory Methods for Testing of Vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997 (document non publié WHO/VSQ/97.04).

---

# Annexe :

## Test de corrélation

### PCV - VPO

Le test ci-dessous est décrit de façon plus approfondie dans le *Report of a study of Vaccine Vial Monitors and oral poliovirus vaccine potency* de D. J. Wood.

#### 1. Choix de l'échantillon

- Vérifier que tous les flacons dans lesquels un échantillon va être prélevé sont congelés à leur réception.
- Choisir au hasard un échantillon de vaccin. En général, on choisira cinq flacons par temps de chauffage et par température.
- Mettre immédiatement ces échantillons dans un congélateur à - 70 °C et les y laisser jusqu'au début du test.

#### 2. Exposition à la chaleur

Mettre les échantillons de vaccins avec les PCV qui y sont attachées dans des sacs en plastique scellés à l'intérieur d'un récipient étanche et les plonger dans un bain-marie à 37 °C.

- **Température.** La température de 37 °C recommandée par l'OMS est la température standard utilisée dans les tests de stabilité thermique appliqués au VPO et aux autres vaccins.

La température ne doit pas s'écarter de plus de 1 °C de la température cible.

- **Durée de l'exposition à la chaleur.** L'OMS recommande que, en plus des 48 heures exigées, on utilise des périodes d'incubation de 24, 72 et 96 heures. Cette durée ne doit pas s'écarter de plus de 4 heures de la durée cible.

**Note :** Les températures et les durées doivent être étroitement surveillées si, en plus du test de corrélation, le laboratoire s'assure que les vaccins sont conformes aux normes de stabilité de l'OMS (log de la perte d'activité < 0,5 au bout de 48 heures à 37 °C).





#### 3. Examen des PCV

Dès que les flacons sont retirés du bain-marie, inspecter visuellement chaque PCV et lui attribuer un degré d'exposition. Utiliser pour cela l'échelle figurant à la Figure 1 de la page qui suit pour évaluer la modification de couleur de la PCV.

---

Si le carré est de la même couleur que le cercle ou s'il est plus foncé que le cercle, le degré d'exposition est alors de 3 ou davantage, ce qui indique que la PCV a atteint le point limite d'utilisation. (Sur le terrain, l'agent de santé jetterait un vaccin dont la PCV montre une telle modification de couleur.)

Calculer un degré d'exposition moyen de la PCV pour chaque combinaison température/durée. Après avoir noté le degré d'exposition des PCV, conserver les flacons à - 70 °C jusqu'à ce que l'épreuve d'activité du vaccin (voir 4 ci-dessous) ait été effectuée.

Aspect de la PCV	Degré d'exposition de la PCV
	1 à 1.5
	2 à 2.5
	3 à 3.5
	4

#### 4. Épreuve d'activité du vaccin

- L'épreuve d'activité doit être effectuée sur tous les échantillons d'une étude en même temps.
- Les vaccins présents dans les flacons ayant été mis au bain-marie doivent subir une épreuve d'activité, que la PCV ait changé de couleur ou non.

Tester l'activité du vaccin en dosant la teneur totale en poliovirus de chaque flacon dans des cellules Hep2C sur des plaques de microtitration, au moyen de la méthodologie standard décrite dans les documents de l'OMS mentionnés à la fin de cette annexe et résumés ci-après.

- 4.1 Inoculer en double huit cupules par dilution et utiliser des dilutions successives d'un demi-log.
- 4.2 Incuber les plaques à 35 °C et les colorer au bout de 7 jours.
- 4.3 Lire les plaques. Calculer les titres au moyen d'une analyse par la méthode des probits.

Ces dosages ne sont validés que si une préparation de référence maison testée en parallèle correspond aux spécifications et que si les limites fiduciaires de chaque titrage ne sont pas supérieures à 0,5 ( $\log_{10}$ ).

---

4.4 Pour chaque durée (et chaque température, si l'on utilise des températures autres que 37 °C), doser cinq flacons chauffés d'un lot en parallèle avec cinq autres flacons du même lot ayant été conservés en permanence à - 70 °C.

4.5 Soustraire la moyenne obtenue pour les flacons chauffés de la moyenne obtenue pour ceux qui n'ont pas été chauffés afin d'obtenir la modification d'activité qu'a subie le vaccin.

Une baisse d'activité importante correspond à une valeur logarithmique  $\geq 0,6$  lorsque l'on soustrait l'activité moyenne des flacons chauffés de l'activité moyenne des flacons non chauffés.

**Note :** Ce dosage de la teneur totale en poliovirus ne fournit pas une estimation de l'activité des trois sérotypes présents dans le VPO ; ainsi, si l'activité a été abaissée, il n'est pas possible de savoir lequel de ces trois sérotypes ne correspond plus aux spécifications.

## **5. Corrélation entre le point limite d'utilisation de la PCV et la modification de l'activité du vaccin**

Les pastilles de contrôle des vaccins doivent atteindre le point limite d'utilisation juste avant qu'une baisse importante de l'activité du vaccin ne se produise.

Comparer les degrés d'exposition des PCV avec l'activité des vaccins présents dans les flacons afin de déterminer si elles ont changé de couleur trop rapidement ou trop lentement par rapport aux modifications opérées dans le vaccin lui-même. Dans chaque cas, il faut prendre contact avec le fabricant.