

MÉDECINS SANS FRONTIÈRES ACCESS CAMPAIGN

VACCINER LES ENFANTS AU-DELA DE LA « CHAÎNE DE FROID » : POUR DES VACCINS MOINS SENSIBLES À LA CHALEUR



Plus de 22 millions d'enfants dans le monde n'ont pas reçu une vaccination de base complète en 2012 et on estime que 1,5 million d'enfants de moins de cinq ans meurent chaque année de maladies qui auraient pu être évitées par la vaccination.¹

Le transport et la conservation des vaccins dans une chaîne de froid, c'est-à-dire entre 2°C et 8°C, depuis le site de production jusqu'à la personne à vacciner – constituent un immense défi sous les climats tropicaux des pays à ressources limitées et représentent l'une des principales causes des faibles taux de couverture vaccinale. Les Ministères de la Santé et les organisations telles que Médecins Sans Frontières (MSF), qui mènent des activités de vaccination dans les pays en développement, font tout leur possible pour relever ce défi et conserver les vaccins aux températures recommandées dans des contextes où l'infrastructure sanitaire est très limitée et où l'approvisionnement électrique et les capacités de réfrigération sont inconstants.

De plus en plus de données prouvent que certains vaccins peuvent être gardés hors chaîne de froid pendant une certaine durée sans que leur profil d'innocuité et d'efficacité ne soit compromis. Le recours à une chaîne de froid plus flexible

« Dans beaucoup d'endroits, vous pouvez arriver dans un centre de santé – où normalement de nombreux enfants devraient être présents – et trouver une pièce totalement vide, sans personnel ni rien d'autre. En voyant que le frigidaire où sont stockés les vaccins est cassé, vous comprenez pourquoi. Il est clair qu'aucun enfant n'a été vacciné depuis des mois. »

DINA HOVLAND, INFIRMIERE-SAGE FEMME A MSF

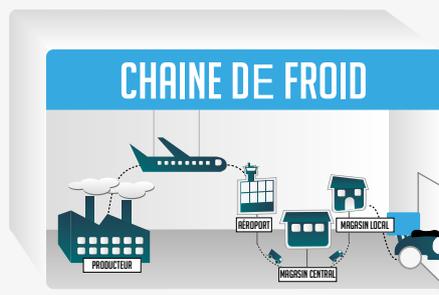
est dénommé « chaîne de température contrôlée » (CTC) ou « chaîne de froid flexible ». Cette approche a des avantages considérables : coûts d'intervention réduits ; pas de risque que les vaccins soient endommagés suite à une congélation accidentelle ; et surtout, un accès plus facile aux enfants qui vivent dans des zones reculées et qui n'auraient pas pu recevoir de vaccins si une chaîne de froid stricte avait dû être maintenue. Pourtant très peu de fabricants de vaccins publient les données de thermostabilité de leurs vaccins et conduisent des études de stabilité au-delà de la conservation classique des vaccins entre 2 et 8°C. Ceci est en partie dû au fait qu'il n'y a pas vraiment besoin d'une chaîne de froid plus flexible dans les pays riches, où les capacités de réfrigération ne posent pas



de problèmes. Les fabricants n'ont ainsi que peu intérêt à poursuivre cette voie. Il est pourtant primordial que les producteurs, les agences de réglementation des médicaments et les programmes nationaux de vaccination joignent leurs forces pour évaluer et, autant que possible, autoriser l'utilisation des vaccins en CTC.

POUR ATTEINDRE LES ENFANTS VIVANT EN ZONES RECLÉES, NOUS AVONS BESOIN DE VACCINS QUI NE NÉCESSITENT PAS D'ÊTRE CONTINUÉMENT GARDÉS AU FROID

Les vaccins sont conservés entre 2 et 8°C. Cette « chaîne de froid » demande une énorme logistique dans les pays à ressources limitées.



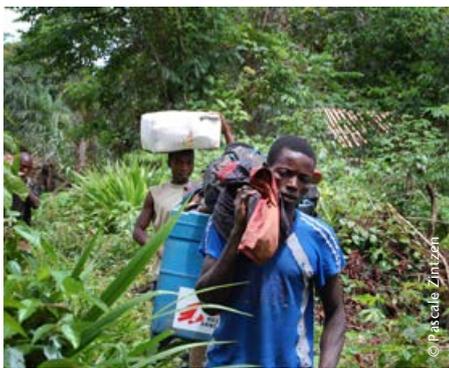
De nouvelles données scientifiques démontrent que certains vaccins peuvent être sortis d'une chaîne de froid stricte pour les dernières étapes de leur distribution.

- pas besoin d'accumulateurs de froid
- stockage temporaire simplifié

PAR EXEMPLE :

le vaccin contre la méningite A peut être conservé jusqu'à 4 jours à moins de 40°C !





« Plus on se veut se rapprocher du patient, plus le transport devient compliqué ; en République Démocratique du Congo, de grandes glacières sont portées le long de chemins difficiles où il est parfois nécessaire de devoir défricher ou de devoir traverser une rivière pour atteindre les sites de vaccination. »

MALCOLM TOWNSEND, LOGISTICIEN SPECIALISE EN CHAINE DE FROID A MSF

MAINTENIR LA CHAINE DE FROID EN CONTEXTE A RESSOURCES LIMITEES : UN DEFI CONSIDERABLE



Dans les contextes à ressources limitées, le transport des vaccins en chaîne de froid nécessite des conteneurs isothermes, c'est-à-dire des glacières, remplis d'accumulateurs de froid ("chaîne de froid passive"). Il faut mettre ces accumulateurs de froid 24 heures au congélateur pour les congeler. Une fois congelés, ils doivent être « conditionnés », c'est-à-dire qu'ils doivent atteindre

une température adéquate juste au dessus de 0°C, afin d'éviter les congélations accidentelles des vaccins dans la glacière. Dans le cas des campagnes de vaccinations, lorsque des milliers de personnes dans des zones reculées doivent être vaccinées en quelques jours, le transport des vaccins constitue un défi logistique immense, et peut même représenter un obstacle insurmontable.

De nos jours, quasiment tous les vaccins doivent être conservés constamment entre 2 et 8°C depuis le site de production jusqu'au destinataire final.

Pendant, dans les contextes à ressources limitées, là où il n'y a pas d'approvisionnement fiable en électricité, ou pas d'électricité du tout, le maintien d'une chaîne de froid constitue une tâche considérable. L'Alliance GAVI, qui appuie la distribution des nouveaux vaccins dans les pays en développement, estime que la moitié des structures de santé dans les pays les plus pauvres n'ont pas du tout d'électricité, et que seulement 10 % d'entre elles ont un approvisionnement fiable en électricité.² De nouveaux équipements, tels que les réfrigérateurs solaires, ou de plus anciens, comme les réfrigérateurs fonctionnant au kérosène, peuvent être d'une grande utilité. Mais ils sont très chers, et leur entretien peut être compliqué.

Les interruptions accidentelles de chaîne de froid, aussi dénommées « ruptures », sont malheureusement assez courantes et peuvent porter atteinte à l'efficacité du vaccin. Ces ruptures comprennent aussi bien les expositions à des températures élevées que les expositions à des températures en dessous de 0°C. Il faudrait que les bailleurs de fonds des programmes de vaccinations accordent une plus grande priorité à l'amélioration de l'approvisionnement en chaîne de froid.

CHAINE DE FROID : EVALUER LES COUTS

- Une étude publiée en 2007 a conclu que 35% des vaccins dans les pays en développement, lors de leur conservation en chaîne en froid, sont exposés accidentellement pendant de longues durées à des températures inférieures à 0°C.³
- Des audits de l'UNICEF en 2011 dans plusieurs pays d'Afrique centrale et d'Afrique de l'Ouest ont

été établi que le montant des vaccins endommagés par des ruptures de chaîne de froid s'élevait à plus de 1,5 millions de dollars en moins de cinq mois.⁴

- L'Alliance GAVI estime que 650 million de dollars sont nécessaires d'ici 2020 pour équiper en chaîne de froid les pays auxquels elle apporte son soutien.

LA PLUPART DES VACCINS NE DOIVENT ÊTRE NI CONGELÉS NI EXPOSÉS À DES TEMPÉRATURES ÉLEVÉES.

NI TROP CHAUD

NI TROP FROID

DANS LES DEUX CAS, ON PEUT ÊTRE AMENÉ À DEVOIR LES JETER.

NOUS AVONS BESOIN DE VACCINS PLUS SIMPLES D'UTILISATION POUR ATTEINDRE LES ENFANTS VIVANT EN ZONES REÇULÉES

QU'ENTEND-ON PAR STABILITÉ D'UN VACCIN ?

La stabilité d'un vaccin est définie par sa capacité à garder ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biologiques dans des limites spécifiques jusqu'à sa date de péremption. Si sa stabilité est mise à mal – par exemple au travers d'une exposition à des variations de température, le vaccin peut perdre tout ou partie de son efficacité.

DEPUIS LE TERRAIN



© Ikram N'gadi



© Jean Herceu

« A la base où nous entreposons les stocks, nous disposons de 17 frigidaires remplis de vaccins. Nous avons aussi 17 congélateurs pour préparer et stocker les 5 000 accumulateurs de froid dont nous avons besoin. Les accumulateurs de froid sont mis dans une grosse glacière qui est emmenée jusqu'aux sites de vaccination. Mais même là bas, il nous faut ensuite transférer les vaccins des grosses glacières vers de plus petites, car à chacune des étapes nous devons protéger les vaccins pour qu'ils restent efficaces. C'est un véritable cauchemar. »

SOPHIE DUNKLEY, EPIDEMIOLOGISTE, MEMBRE DE L'EQUIPE DE VACCINATION ROUGEOLE DE MSF, GUINEE, FEVRIER 2014

CERTAINS VACCINS SONT MOINS SENSIBLES A LA CHALEUR QUE D'AUTRES

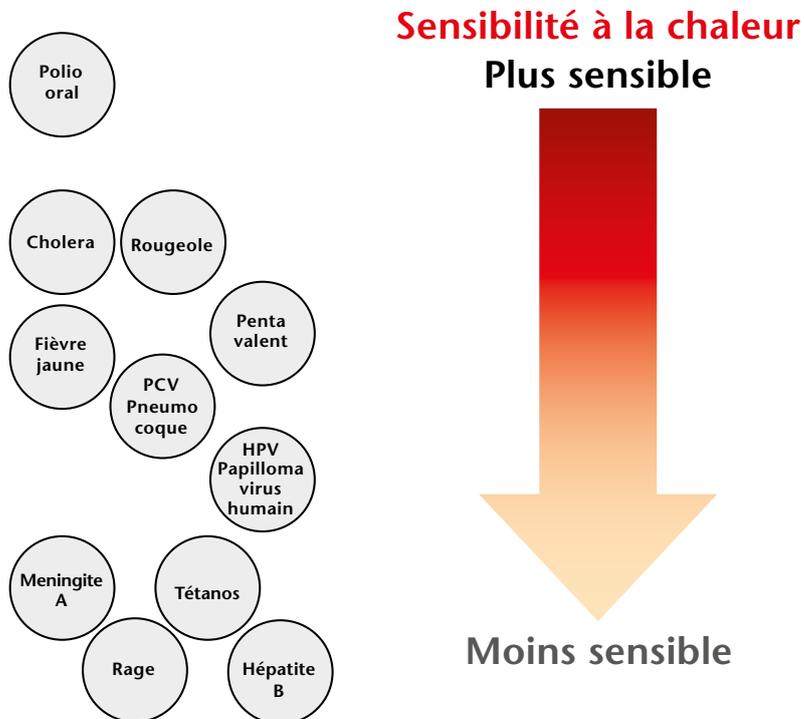
Alors que depuis plus de 30 ans, la conservation entre 2 et 8°C constitue la principale règle pour le stockage et le transport de tous les vaccins, certains vaccins sont en réalité bien moins sensibles à la chaleur que d'autres et pourraient être gardés en dehors d'une chaîne de froid stricte pendant une certaine durée sans que leur efficacité ne soit compromise.

Au cours de leur développement en laboratoire, certains vaccins sont exposés à des tests de stabilité à différentes températures. Par conséquent, des données sont déjà disponibles. Program for Appropriate Technology in Health (PATH) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont récemment commencé à compiler l'ensemble de ces données.

Les vaccins contre la rage, le papillomavirus humain (HPV en anglais), l'hépatite B, le tétanos et le vaccin conjugué contre le pneumocoque (PCV en anglais) sont parmi les vaccins les moins sensibles aux températures élevées. A l'inverse, le vaccin par voie orale contre la polio est l'un des plus sensibles à la chaleur.

SENSIBILITE A LA CHALEUR DES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS (SOURCE: PATH/WHO 2013)⁵

Note : Pour un antigène donné, les vaccins produits par différentes compagnies peuvent avoir des niveaux de stabilité quelque peu différents.



ATTEINDRE PLUS FACILEMENT LES COMMUNAUTÉS LES PLUS RECLEES AVEC UNE CHAÎNE DE FROID FLEXIBLE

Il est urgent d'améliorer les systèmes d'approvisionnement et les chaînes du froid dans les pays en développement. Il est également temps d'envisager l'utilisation des vaccins les moins sensibles à la chaleur en dehors de la chaîne de froid pendant une certaine durée.

Dans le cadre du concept de « chaîne de température contrôlée » (CTC) ou « chaîne de froid flexible », on considère que certains vaccins peuvent être conservés à températures ambiantes pour les dernières étapes de leur transport. En pratique, une CTC permet de garder un vaccin à température ambiante, jusqu'à une certaine limite (par exemple 40°C), et pendant une certaine durée juste avant son administration. Cette durée de conservation à températures ambiantes dépend de chaque antigène. Jusqu'au moment où on opère à cette « sortie » en dehors de la chaîne de froid, le vaccin doit être conservé dans une chaîne de froid traditionnelle entre 2 et 8°C.

Le concept de CTC pourrait avoir d'immenses bénéfices lors des campagnes vaccinales, au cours desquelles il faut transporter des centaines ou des milliers de flacons de vaccins dans des glacières remplies d'accumulateurs de froid. Se libérer de cette contrainte allègerait considérablement le fardeau des équipes de vaccination qui parfois doivent parcourir à pied de longues distances en transportant porte-vaccins et glacières pour rejoindre les communautés les plus reculées. Davantage de vaccins pourraient être transportés et par conséquent davantage d'enfants pourraient être vaccinés avec les mêmes ressources disponibles.

Ne pas devoir recourir aux accumulateurs de froid, cela peut aider :

- ❖ Pas besoin de congélateurs pour la préparation des accumulateurs
- ❖ Pas de risque d'endommager les vaccins par une congélation accidentelle
- ❖ L'espace disponible dans les conteneurs pour la cargaison en vaccins est nettement accru (jusqu'à deux fois)
- ❖ Le poids des conteneurs est réduit de moitié.

LE VACCIN CONTRE LA MENINGITE EN CTC : PLUS D'ENFANTS VACCINÉS, ET A MOINDRE COÛTS

Une étude récente⁶ a calculé que la conservation des vaccins à températures ambiantes lors des campagnes vaccinales présentait de considérables avantages d'un point de vue économique. L'étude de cas portait sur des données collectées en 2011 au Tchad lors d'une campagne de vaccination contre la méningite A avec le vaccin MenAfriVac. A l'époque, l'utilisation de ce vaccin en CTC n'était pas encore autorisée. Les coûts de logistique et de maintien d'une stricte chaîne de froid s'élevèrent à 0,24\$ par personne vaccinée. Après modélisation de ces données, il a été démontré que si les vaccins avaient été conservés en CTC, les coûts de logistique auraient été de 0,12\$ par personne, soit la moitié. Quand il s'agit de vacciner des millions de personnes, cette économie représente une réduction des coûts très importante. Mieux même, l'utilisation de la CTC permet de faire bénéficier plus d'enfants de la vaccination.



LES VACCINS UTILISÉS LORS DES CAMPAGNES DE VACCINATION, EN PREMIÈRE LIGNE POUR L'UTILISATION EN CTC

Les vaccins pour lesquels les avantages de la CTC sont les plus importants sont les vaccins qui sont souvent utilisés lors d'activités spécifiques de vaccination de masse, plus communément appelées « campagnes » de vaccination.

Les vaccins contre la fièvre jaune et contre la rougeole sont déjà largement utilisés lors de campagnes de masse préventives ou réactives. Le vaccin par voie orale contre le choléra sera probablement utilisé de plus en plus de cette manière à l'avenir afin de prévenir ou de faire face à des flambées épidémiques. Dans le cadre du programme mondial d'élimination du tétanos maternel et néonatal, de multiples campagnes avec le vaccin antitétanique sont planifiées d'ici 2015 pour vacciner des dizaines de millions de femmes en âge de procréer. Une étude collaborative menée par MSF et ses partenaires⁷ vient d'ailleurs de démontrer que le vaccin antitétanique de la compagnie Serum Institute of India demeurerait stable et immunogène après avoir été exposé à des températures ambiantes élevées (jusqu'à 40°C) pendant 30 jours (voir ci-dessous). Il faut espérer

que ces résultats permettront bientôt d'autoriser pleinement l'utilisation de ce vaccin avec de nouvelles recommandations de températures, et ainsi de simplifier nettement l'organisation des campagnes vaccinales antitétaniques.

Certains des vaccins les plus récents font également l'objet de stratégies de distribution tout à fait spécifiques. Le vaccin contre le papillomavirus humain (HPV en anglais) et, dans une moindre mesure, le vaccin conjugué contre le pneumocoque (PCV en anglais), font partie de cette catégorie. D'une part, des activités avancées de vaccination, notamment au sein d'écoles secondaires, sont déjà planifiées dans de nombreux pays en développement pour la vaccination de jeunes filles contre le HPV. D'autre part, l'utilisation du PCV en

VACCINATION DE ROUTINE ET CAMPAGNES VACCINALES

La vaccination de routine fait référence aux services de vaccination dispensés au sein des établissements fixes de santé. Ces services sont censés être fournis à tout moment par le Programme Elargi de Vaccination (PEV) d'un pays donné. L'OMS recommande que tous les enfants à travers le monde reçoivent onze vaccins dans le cadre du paquet standard du PEV.

Les campagnes vaccinales sont en général mises en œuvre soit pour contenir l'extension d'une flambée épidémique, soit pour empêcher la survenue d'une telle flambée dans les régions les plus à risques. En outre, dans les zones où le taux de couverture des services fixes de vaccination de routine est faible, des campagnes de « rattrapage » avec certains vaccins spécifiques sont proposées pour réduire le nombre d'enfants non vaccinés. D'ordinaire, ces campagnes ont recours à seulement un ou deux vaccins. Ce type d'activité vaccinale a lieu en général sur une vaste zone géographique, pendant une courte durée – quelques jours ou quelques semaines, et nécessite un effort logistique considérable pour transporter et entreposer les vaccins en dehors du centre de santé.

⁷ Partenaires de MSF: Epicentre, Ministère de la Santé du Tchad, OPTIMIZE (OMS / PATH) et Institut scientifique de Santé publique de Bruxelles.

« Nous dépensons chaque année des centaines de milliers d'euros rien que pour l'équipement – en réfrigérateurs, en congélateurs, en outils de contrôle, pour être sûrs que nos vaccins restent efficaces. »

MALCOLM TOWNSEND, REFERENT CHAÎNE DE FROID ET LOGISTIQUE A MSF

campagnes de masse suscite un intérêt croissant, suite à une expérience menée de la sorte par MSF dans un camp de réfugiés au Soudan du Sud en 2013.

Pour l'heure, les efforts réalisés en matière de CTC visent essentiellement à limiter les difficultés d'ordre logistique posées par les activités mobiles de vaccination listées

ci-dessus. Les vaccins utilisés exclusivement ou presque dans les établissements fixes de santé pour la vaccination de routine, comme le vaccin contre les rotavirus ou le vaccin pentavalent (vaccin combiné diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite B, Hib), ne constituent pas une cible prioritaire. Cependant, si ces produits étaient très peu sensibles à la chaleur et s'ils pouvaient être

conservés plus d'un mois à températures ambiantes, il ne serait plus indispensable de maintenir des réfrigérateurs en permanence dans les centres de santé périphériques. Certes, la plupart des vaccins actuels n'ont pas une thermostabilité de cette ampleur. Mais cet objectif est tout à fait réalisable pour la nouvelle génération de vaccins en cours de développement.

VISER HAUT: CINQ VACCINS AUTORISES EN CTC D'ICI 2020 ?

Le Plan d'action mondial pour les vaccins (GVAP en anglais), soutenu par les principaux acteurs de la santé internationale, constitue le cadre des activités mondiales de vaccination pour la décennie 2010 – 2020.

Il reconnaît le besoin d'utiliser davantage de vaccins dans une chaîne de froid plus flexible et contient même un indicateur de résultat sur la CTC. Malheureusement, le GVAP ne contient pas d'objectif chiffré. MSF souhaiterait que cet indicateur de résultat soit quantifié et demande que, durant cette décennie, l'utilisation en CTC soit approuvée pour au moins cinq vaccins différents. C'est un objectif ambitieux, mais tout à fait réaliste.



© Julie Remy

SORTIR LE VACCIN ANTITÉTANIQUE DE LA CHAÎNE DE FROID

En 2013, MSF et Epicentre, en collaboration avec d'autres partenaires,ⁱⁱ ont conduit une étude en deux phases afin de déterminer la stabilité et l'efficacité du vaccin antitétanique produit par le Serum Institute of India, lorsque celui-ci est conservé en chaîne de température contrôlée à des températures atteignant 40°C et pendant un maximum de 30 jours.

Durant la phase initiale, des analyses en laboratoire ont confirmé que même dans ces conditions le vaccin conservait ses propriétés chimiques et biologiques.

Durant la seconde phase, une étude clinique à Moissala au Tchad a été réalisée pour déterminer quel niveau d'efficacité le vaccin conservait dans

de telles conditions. Les participantes – toutes des femmes en âge de procréer, ont été réparties en deux groupes et ont reçu deux doses de vaccin antitétanique : dans le groupe contrôle, les vaccins étaient conservés dans une chaîne de froid stricte ; dans l'autre groupe, les vaccins étaient conservés jusqu'à 30 jours à des températures pouvant atteindre 40°C. L'étude a démontré que les participants de chaque groupe atteignaient les niveaux de protection requis contre le tétanos.

Ces résultats suggèrent fortement que le vaccin antitétanique du Serum Institute of India, quand il est utilisé en CTC, conserve son efficacité. Etant donné que les campagnes vaccinales ciblant les femmes en âge de procréer sont une composante essentielle du plan mondial d'élimination du tétanos maternel et néonatal, ces résultats peuvent aider à atteindre les millions de femmes insuffisamment immunisées qui vivent dans des zones reculées où la vaccination de routine contre le tétanos est très limitée.

epicentre
ÉPIDÉMIOLOGIE • EPIDEMIOLOGY



ⁱⁱ Ministère de la Santé du Tchad, OPTIMIZE (OMS / PATH) and Institut scientifique de Santé publique de Bruxelles.

CASSER LE CERCLE VICIEUX REGLEMENTAIRE : AUTORISER L'UTILISATION DES VACCINS EN CTC

L'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin nécessite qu'il soit approuvé par l'agence de réglementation des médicaments du pays de production, puis par les autorités réglementaires de chaque pays où il sera utilisé. Tout changement dans la présentation, la formulation, l'administration du vaccin, ou toute autre modification, y compris de nouvelles conditions de stockage et de conservation, doivent être également approuvés par ces autorités réglementaires.

Ce processus peut prendre énormément de temps. Les compagnies pharmaceutiques sont réticentes à s'y engager et à faire valider la modification des conditions de conservation de leurs vaccins. Une quantité considérable de données de stabilité à différentes températures est pourtant déjà disponible pour la plupart des vaccins, ce qui laisse entrevoir la possibilité d'obtenir l'autorisation de les utiliser en CTC. Mais seulement un vaccin, le MenAfriVac, a finalisé à ce jour ce processus réglementaire et a été pleinement autorisé pour un usage en CTC.

Dans l'idéal, l'OMS, dont les conseils sont suivis en toute confiance par de nombreux pays en développement et organisations humanitaires, devrait jouer un rôle central et promouvoir les modifications d'ordre réglementaire en faveur de la CTC. Mais le programme de pré-qualification de l'OMS n'est pas à proprement parler une agence de réglementation des médicaments, et il ne peut pas approuver ou recommander

de nouvelles conditions de stockage autres que celles qui sont fixées par l'autorité réglementaire du pays où le vaccin est produit.

Afin de surmonter cet obstacle, l'OMS a initié des consultations avec différentes agences de réglementation des médicaments. Il s'agit de clarifier le type d'études scientifiques *in vitro* et *in vivo* complémentaires qui seraient nécessaires pour démontrer qu'un vaccin donné peut être utilisé en toute sécurité à températures ambiantes. En outre, l'objectif est de standardiser la définition de la CTC, et d'éviter notamment que la température maximale à laquelle les vaccins peuvent être exposés varie d'un vaccin à l'autre.⁷ L'OMS a l'intention de publier avant fin 2014 des lignes directrices destinées à aider les agences réglementaires nationales à définir les étapes nécessaires pour autoriser le recours à la CTC pour les vaccins.

A l'heure actuelle, l'OMS ne peut recommander aucun changement,

aussi mineur soit-il, dans les conditions de stockage du vaccin contre le pneumocoque de Pfizer. En effet, le vaccin est produit aux Etats-Unis, et la Food and Drug Administration (US-FDA), l'agence de réglementation américaine, ne permet elle-même aucune excursion en dehors de 2 et 8°C pour ce produit.

De même, s'il arrive que l'agence de réglementation des médicaments du pays de production accepte d'ajuster les températures auxquelles peuvent être conservés les vaccins, cela n'est pas toujours adapté aux besoins des pays tropicaux. Par exemple, l'autorisation de mise sur le marché accordée par la US-FDA à Merck permet désormais de stocker son vaccin HPV pendant 72 heures maximum jusqu'à 25°C. Cette disposition est utile pour les établissements de soins aux Etats-Unis, lesquels sont sans doute équipés de systèmes de climatisation, mais pas pour les contextes à ressources limitées en zone tropicale, où les températures ambiantes atteignent souvent 40°C.

De plus, l'obtention de la part des autorités réglementaires d'une autorisation d'utiliser un vaccin en CTC peut occasionner des coûts additionnels pour les producteurs de vaccins, car de nouvelles études de thermostabilité peuvent être requises. A moins que les organismes en charge de l'approvisionnement en vaccins et les bailleurs de fond ne mettent en place un système incitatif en faveur des produits autorisés pour une utilisation en CTC, on peut craindre que la plupart des compagnies pharmaceutiques continuent à être réticentes à mener à bien ce processus réglementaire coûteux et long.

Même s'il est vrai que les procédures sont complexes, les obstacles d'ordre réglementaire sont utilisés comme



une excuse par certains producteurs de vaccins pour ne pas agir. C'est ce qui semble se passer actuellement avec le vaccin inactivé polio (IPV en anglais), dont la distribution à l'échelle internationale va bientôt commencer dans le cadre du plan mondial d'éradication de la polio. L'IPV de Sanofi-Pasteur, l'un des principaux produits, a probablement un assez bon profil de thermostabilité, et pourrait certainement être conservé

en CTC. Mais bien peu de données ont été dévoilées. Sanofi-Pasteur affirme que ca ne vaut pas le coup de s'efforcer d'obtenir une autorisation de conservation de l'IPV à des températures allant au-delà de 2 – 8°C car, selon la compagnie, le processus réglementaire prendrait de nombreuses années.

Les agences de réglementation des médicaments dans les pays en développement se regroupent

actuellement au sein de réseaux régionaux. L'une des priorités de ces nouveaux réseaux, en collaboration avec les agences nationales correspondantes, devrait être la rationalisation des parcours réglementaires afin d'évaluer et d'approuver un plus grand éventail de possibilités pour le stockage des vaccins. Cela permettrait de disposer de davantage de vaccins adaptés aux conditions d'utilisation dans les contextes à ressources limitées.



MENAFRIVAC: UN EXEMPLE A SUIVRE

En 2012, l'agence indienne de réglementation des médicaments a autorisé la distribution en chaîne de température contrôlée du vaccin conjugué contre la méningite A (MenAfriVac) produit par la compagnie Serum Institute of India. L'OMS lui a rapidement emboîté le pas et a approuvé la même année le MenAfriVac en dehors de la chaîne de froid jusqu'à quatre jours à une température maximale de 40°C, sous réserve que des outils spécifiques de monitoring de la température soient utilisés.⁸ Le Bénin a déjà commencé des campagnes de vaccination avec le MenAfriVac en CTC.

POUVOIR D'INFLUENCE : COMMENT LES ACHETEURS DE VACCINS PEUVENT STIMULER LE MARCHÉ POUR DES VACCINS MOINS SENSIBLES A LA CHALEUR

Dans le modèle actuel et prédominant de recherche et développement (R&D), les investissements en faveur du développement de nouveaux produits dépendent du potentiel à fixer des prix de vente élevés une fois que le produit sera commercialisé.

Ce lien a pour conséquence que l'industrie pharmaceutique n'a pas d'intérêt particulier à développer des vaccins qui soient spécifiquement adaptés aux réalités des contextes à ressources limitées, et notamment de leur climat et de leur niveau d'infrastructures sanitaires.

Cependant l'UNICEF, l'Organisation Panaméricaine de Santé et l'Alliance

GAVI, entre autres, ont un pouvoir d'achat considérable. En 2011 par exemple, l'Alliance GAVI a acheté des vaccins pour 73 pays représentant 57 % des cohortes de nouveau-nés dans le monde. Ce pouvoir d'achat, s'il était associé à une politique d'approvisionnement préférentiel en faveur de vaccins plus adaptés aux besoins spécifiques des pays à ressources

limitées, pourrait compenser l'incapacité du marché à répondre naturellement à ces besoins.

Par exemple, il y a actuellement quatre producteurs de vaccins contre la rougeole pré-qualifiés par l'OMS. Mais aucun d'entre eux n'est encore validé pour une utilisation en CTC. On pourrait imaginer que les producteurs

qui s'engagent dans un parcours réglementaire pour faire approuver l'utilisation de leur vaccin en CTC soient récompensés d'une manière ou d'une autre par les donateurs internationaux qui soutiennent les campagnes de vaccination contre la rougeole. Cela pourrait prendre la forme d'une prime spécifique, d'une hausse du prix d'achat ou de l'octroi de parts de marché plus importantes.

La mise en place d'une véritable politique d'approvisionnement préférentiel par les principales agences d'approvisionnement en vaccins, ainsi que divers mécanismes

de stimulation de la recherche comme les primes à l'innovation (« prizes » en anglais), pourrait avoir un impact positif sur les caractéristiques des nouveaux vaccins en cours de développement. Des essais cliniques sont en cours avec plusieurs nouveaux vaccins contre le pneumocoque et le rotavirus, ainsi que des vaccins contre des agents pathogènes pour lesquels aucun vaccin n'existe actuellement (paludisme, leishmaniose). Il est encore temps pour les compagnies pharmaceutiques impliquées dans ces études d'ajuster le profil de leurs produits, d'inclure des tests de laboratoire permettant de déterminer leur stabilité à

des températures extrêmes, et d'accorder une plus grande priorité à leur sensibilité à la chaleur. Les candidats vaccins seront ainsi plus adaptés aux contextes où la chaîne de froid constitue un immense défi.

En complément de ces mesures incitatives, il est recommandé que les « profils cibles » définis par l'OMS et utilisés par de nombreuses compagnies pharmaceutiques et institutions de recherche pour orienter leurs stratégies de R&D vaccinale, intègrent des caractéristiques claires et ambitieuses en matière de thermostabilité.

PARTAGER LES TECHNOLOGIES ET LES SAVOIRS

De nouvelles technologies, d'ores et déjà disponibles, permettent de rendre les vaccins et les adjuvants plus stables face aux températures extrêmes (les adjuvants sont ajoutés aux vaccins pour stimuler la réponse immunitaire de la personne vaccinée).

Il faudrait davantage les partager au sein de la communauté scientifique et des compagnies pharmaceutiques. L'exemple à suivre est celui de PATH qui a développé une méthode de protection de certains vaccins liquides contre la congélation accidentelle. Cette technique a été partagée dans le domaine public sans aucune restriction en termes de

propriété intellectuelle. Il serait judicieux d'intégrer des dispositions du même ordre dans l'accord récemment signé par la Fondation Bill et Melinda Gates et GlaxoSmithKline (GSK) et portant sur le développement de techniques de stabilisation de l'AS01, un adjuvant utilisé dans différents candidats vaccins, dont le vaccin contre le paludisme de GSK.



QUE FAUT-IL FAIRE ?

Si les dernières étapes du transport et de la distribution des vaccins pouvaient faire l'objet d'une gestion plus souple de la chaîne de froid, davantage de personnes dans les pays à ressources limitées pourraient bénéficier de ces produits et davantage de vie pourraient être sauvées. Après plus de trois décennies de règles extrêmement strictes de maintien de la chaîne de froid, il est temps de d'exploiter dès que possible les avantages que représente la conservation possible de certains vaccins actuels en chaîne de température contrôlée, et de développer à l'avenir de nouveaux vaccins moins sensibles à la chaleur. A cet effet, des efforts coordonnés entre les compagnies pharmaceutiques, les ministères de la santé, l'OMS, l'UNICEF, l'Alliance GAVI et les autres acteurs de la santé internationale sont nécessaires.

MSF recommande:

- ❖ que les acteurs internationaux de la vaccination, tout en continuant à investir dans les chaînes de froid, entreprennent de tirer pleinement profit de la véritable sensibilité à la chaleur des vaccins existants. Les vaccins utilisés lors de campagnes devraient être la cible prioritaire dans l'immédiat.
- ❖ que les Ministères de la santé dans les pays en développement et les agences leur fournissant une assistance technique soutiennent la mise en place d'activités de vaccination en chaîne de température contrôlée (CTC) dans les pays. Cela est déjà possible pour les campagnes avec le MenAfrivac, et cela pourrait être bientôt le cas pour les campagnes avec le vaccin antitétanique produit par Serum Institute of India.
- ❖ que l'OMS finalise ses recommandations destinées à aider les agences réglementaires nationales à définir les étapes nécessaires pour autoriser le recours à la CTC pour les vaccins ; que les agences de réglementation des médicaments dans les pays où les vaccins sont produits analysent rapidement les données de stabilité soumises par les producteurs.
- ❖ que les Ministères de la santé dans les pays en développement manifestent plus fortement leur besoin en vaccins moins sensibles à la chaleur auprès d'acteurs comme l'Alliance GAVI.
- ❖ que l'Alliance GAVI et l'UNICEF révisent leur politiques d'approvisionnement et privilégient les vaccins les plus adaptés aux contextes à ressources limitées, y compris les vaccins peu sensibles à la chaleur, ceci afin d'inciter les compagnies pharmaceutiques à développer des produits de la sorte.
- ❖ que les producteurs incluent des objectifs ambitieux de thermostabilité pour les candidat-vaccins de nouvelle génération en cours de développement ; et à court terme, qu'ils cherchent à faire valider par les agences règlementaires la possibilité de conserver leurs vaccins existants de manière plus optimale. Cela nécessite un partage de toutes leurs données de thermostabilité et le lancement d'études supplémentaires si nécessaire.

En particulier:

- ❖ Il est recommandé que les producteurs des vaccins les plus fréquemment utilisés lors de campagnes (rougeole, fièvre jaune, choléra etc) conduisent davantage d'études de thermostabilité et partagent publiquement leurs résultats afin de déterminer si leurs produits pourraient être utilisés en chaîne de température contrôlée. **Sanofi-Pasteur, Shantha, Serum Institute of India, Bio-Manguinhos et Biofarma** font partie des principaux producteurs de vaccins de ce type.
- ❖ Le vaccin PCV13 contre le pneumocoque étant connu pour être stable plusieurs jours à des températures assez élevées, **Pfizer**, son producteur, doit s'engager de manière active à obtenir une autorisation réglementaire pour son utilisation en CTC à des températures adaptées aux climats tropicaux.
- ❖ L'autorité américaine de réglementation du médicament autorise déjà la conservation du vaccin contre le HPV de **Merck** pendant trois jours maximum à moins de 25°C. Une autorisation complémentaire pour les températures atteignant 40°C est nécessaire pour les contextes à ressources limitées en zone tropicale.
- ❖ Il est recommandé que **GSK** démarre les études requises pour déterminer si le profil d'innocuité de ses vaccins multidoses contre le pneumocoque (PCV) et le HPV n'est pas modifié quand les flacons ouverts sont laissés à température ambiante jusqu'à 40°C, ces vaccins ne contenant pas de conservateurs.
- ❖ **Sanofi-Pasteur** et les autres fournisseurs de vaccins inactivés contre la polio (IPV) devraient rendre publique la thermostabilité réelle de leur vaccin et démarrer les études complémentaires requises.



© Yann Libesart / MSF

- 1 Estimations de 2008. Source: Organisation Mondiale de la Santé (OMS) Global Health Observatory: <http://www.who.int/gho/immunization/en/> consulté le 26 décembre 2013
- 2 The GAVI Alliance, Report to the Programme and Policy Committee: GAVI's supply chain strategy framework, 9-10 October 2013
- 3 Matthias DM et al, Freezing temperatures in the vaccine cold chain: a systematic literature review. *Vaccine*. 2007;25:3980-6
- 4 Communication personnelle
- 5 PATH-WHO, Temperature sensitivity of vaccines, February 2013, <http://www.technet-21.org/resources/documents/vaccine-presentation-packaging-and-wastage/1719-temperature-sensitivity-of-vaccines/file>, consulté le 26 décembre 2013
- 6 Lydon P. et al, Economic benefits of keeping vaccines at ambient temperature during mass vaccination: the case of meningitis A vaccine in Chad, *Bull World Health Organ* 2014;92:86-92
- 7 WHO, Meeting Report: WHO/ Health Canada Drafting Group Meeting on Scientific and Regulatory Considerations on the Stability Evaluation of Vaccines under Controlled Temperature Chain - Ottawa, Canada, 4-6 December 2012
- 8 OMS, Un vaccin révolutionnaire contre la méningite franchit un nouvel obstacle : il est le premier à obtenir une autorisation de transport en dehors de la chaîne du froid, novembre 2012, http://www.who.int/immunization/newsroom/menafrivac_20121114/fr/ consulté le 26 décembre 2013



© Picasa



MSF Access Campaign

Médecins Sans Frontières, Rue de Lausanne 78, CP 116, CH-1211 Genève 21, Suisse
Tél: + 41 (0) 22 849 84 05 Fax: + 41 (0) 22 849 84 04 Email: access@msf.org

www.msfacecess.org  facebook.com/MSFacecess  twitter.com/MSF_access