

*Un texte de la Société Française de Pharmacie Clinique, l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique et le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament*

*à destination des soignants*

*25 janvier 2021*

Ce document a été élaboré :

- Pour la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique) et l'ANEPc (Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique) par le Dr Arnaud Tanty, Dr Elisa Vitale, Dr Sébastien Chanoine, Dr Jérémie Jost, Dr Bénédicte Gourieux, Dr Rémy Collomp, Pr Benoit Allenet, Pr Stéphane Honoré, Pr Pierrick Bedouch.
- Pour le CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) par le Dr Frédéric Mille et le Dr Xavier Dode.

## FAQ sur l'usage des vaccins anti COVID-19

---

### Table des matières

<b>FAQ sur l'usage des vaccins anti COVID-19</b> .....	1
<b>Questions approvisionnement / dispensation</b> .....	3
<b>Questions administration</b> .....	3
1) Peut-on utiliser la même aiguille pour reconstituer et administrer le vaccin ?.....	3
2) Concernant le vaccin COMIRNATY (vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer-BioNTech) réparer 6 injections à partir d'un flacon, alors qu'il était initialement prévu pour 5 doses, est-il à risque de perte d'efficacité pour les personnes vaccinées ?.....	3
<b>Questions conservation / stockage / transport</b> .....	3
3) Est-ce que tous les vaccins à ARN devront être conservés à -80°C ?.....	3
4) Pourquoi le vaccin COMIRNATY (vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer-BioNTech) doit-il être décongelé en positionnant le flacon verticalement ?.....	3
5) Une fois décongelé, de combien de temps dispose-t-on pour utiliser les vaccins à ARNm ? .	3
6) Peut-on recongeler le vaccin si cela fait moins de 120 heures qu'il est sorti du congélateur ?	

- 7) Pour le vaccin COMIRNATY, à partir de combien temps hors du congélateur le vaccin est considéré comme décongelé et ne peut plus être replacé dans l'enceinte du congélateur pour un stockage à long terme ? ..... 4
- 8) Les vaccins stockés au congélateur peuvent-ils être manipulés régulièrement afin de pouvoir prendre juste la quantité nécessaire pour chaque nouvelle demande de vaccination ? .. 4
- 9) L'aspect opalescent du vaccin COMIRNATY (*vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer-BioNTech*) une fois décongelé est-il normal ?..... 5
- Questions bon usage du vaccin** ..... 5
- 10) Puis-je faire une injection de vaccin alors que je prends un traitement anticoagulant ? ... 5
- 11) Peut-on injecter le vaccin à ARNm ailleurs que dans le muscle deltoïde ? ..... 5
- 12) Le vaccin COMIRNATY ne doit pas être utilisé en injection sous-cutanée, cependant Santé Publique France a fourni des aiguilles communément utilisées pour la voie sous-cutanée pour faire les injections, est-ce une erreur ?..... 6
- 13) Pourra-t-on se faire vacciner par deux vaccins différents entre la première et la deuxième injection ?..... 6
- 14) La deuxième dose de vaccin est-elle nécessaire ? ..... 6
- 15) Est-ce que les enfants sont concernés par la vaccination contre la COVID-19 ? ..... 6
- 16) Quels sont les risques en cas d'injection par erreur d'un flacon entier de COMIRNATY (entre 5 et 6 doses) ? ..... 7
- Questions diverses**..... 7
- 17) Le vaccin COMIRNATY, tozinameran, contient-il des adjuvants métalliques ?..... 7
- 18) Pourquoi les personnes âgées sont-elles les premières à se faire vacciner ? ..... 7
- 19) Existe-t-il une différence entre les effets indésirables des vaccins « classiques » et ceux déjà disponibles pour lutter contre la COVID-19 ? ..... 7
- 20) Pour les patients souffrant d'un déficit en G6PD, l'injection d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 risque-t-elle d'entraîner une hémolyse ?..... 7
- 21) La prise d'un traitement antiviral peut-elle interagir avec l'efficacité des vaccins anti COVID-19 ? ..... 8

## Questions approvisionnement / dispensation

Cette rubrique est en cours de rédaction et sera complétée très prochainement

## Questions administration

### 1) Peut-on utiliser la même aiguille pour reconstituer et administrer le vaccin ?

NON. L'aiguille pour reconstituer et administrer le vaccin doit être différente. Actuellement, Santé Publique France fournit avec le vaccin COMIRNATY (*vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer-BioNTech*) tout le matériel nécessaire pour la reconstitution et l'injection du médicament. Les recommandations de bonnes pratiques de préparation des solutions injectables s'appliquent à ce vaccin comme à toutes autres préparations injectables. L'aiguille et la seringue utilisée pour reconstituer le vaccin ne doivent pas être les mêmes que celles utilisées pour prélever et injecter le produit chez un patient.

### 2) Concernant le vaccin COMIRNATY (*vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer-BioNTech*) réparer 6 injections à partir d'un flacon, alors qu'il était initialement prévu pour 5 doses, est-il à risque de perte d'efficacité pour les personnes vaccinées ?

NON. Les flacons du vaccin COMIRNATY (*vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer BioNTech*) sont prévus initialement pour assurer la reconstitution de 5 doses de vaccin anti-COVID. Après dilution un flacon multidoses contient un volume de **2,25 mL**. Une dose à injecter après dilution correspond à un volume de **0,3mL (après dilution) /30 µg de vaccin**.

Ainsi des **seringues et/ou des aiguilles à faible espace mort peuvent être utilisées pour extraire jusqu'à 6 doses** dans un seul flacon. L'AMM du vaccin COMIRNATY a été modifiée en ce sens et valide ainsi cette pratique.

Si après reconstitution selon les recommandations du fabricant, le matériel utilisé permet de prélever un volume complet pour une 6<sup>ème</sup> dose (soit 0,30 mL) celle-ci aura la même quantité de principe actif que les 5 précédentes et pourra donc être administrée à un patient sans risque de perte d'efficacité.

## Questions conservation / stockage / transport

### 3) Est-ce que tous les vaccins à ARN devront être conservés à -80°C ?

NON. Les modalités de conservation dépendent de la plateforme vaccinale utilisée, ici l'ARN, mais aussi de la formulation galénique. Le vaccin COMIRNATY (*vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer BioNTech*) pour son stockage de longue durée doit être conservé à très basse température -70°C +/- 15°C. Un autre vaccin à ARN, celui du laboratoire MODERNA, pourra se conserver sur 6 mois à « seulement » -20°C +/- 5°C. Cette différence s'explique par la nature de la formulation galénique employant notamment des nanoparticules lipidiques de taille différente.

### 4) Pourquoi le vaccin COMIRNATY (*vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer-BioNTech*) doit-il être décongelé en positionnant le flacon verticalement ?

Si le flacon de COMIRNATY n'est pas bien positionné verticalement il peut se produire une adsorption au niveau du septum en caoutchouc du flacon venant empêcher le bon processus de décongélation et pouvant altérer la qualité du vaccin. Pour ces raisons le vaccin COMIRNATY doit être décongelé sur un support à plat, le flacon bien positionné verticalement.

### 5) Une fois décongelé, de combien de temps dispose-t-on pour utiliser les vaccins à ARNm ?

Cela va dépendre du vaccin concerné.

En ce qui concerne le vaccin Pfizer COMIRNATY (*vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer BioNTech*), il y a 3 délais de conservation en fonction des conditions de stockage.

**Stockage au congélateur** à  $-70^{\circ}\text{C} \pm 15^{\circ}\text{C}$  : 6 mois (date de péremption indiquée sur le flacon)

**Stockage hors congélateur entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ , non reconstitué** : 120 heures (5 jours)

**Stockage hors congélateur, température ambiante, non reconstitué** : 2heurs

**Stockage une fois la solution reconstituée entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+30^{\circ}\text{C}$**  : 6 heures (*sans dépasser le délai de 120 heures initié lors de la décongélation*)

En ce qui concerne Vaccin ARNm MODENRA

**Stockage au congélateur** à  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  : 6 mois (sans descendre sous une température de  $-40^{\circ}\text{C}$ )

**Stockage hors congélateur entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ , non reconstitué** : 30 jours

**Stockage hors congélateur, température ambiante, non reconstitué** : 12 heures

**Stockage une fois la solution reconstituée entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+25^{\circ}\text{C}$**  : 6 heures

6) Peut-on recongeler le vaccin si cela fait moins de 120 heures qu'il est sorti du congélateur ?

NON, en aucun cas un vaccin décongelé ne doit être recongelé, **que ce soit le vaccin à ARNm COMIRNATY ou le vaccin à ARNm MODERNA**. Recongeler le vaccin altérerait gravement son efficacité. Ainsi, une fois décongelé les conditions de transport du vaccin doivent garantir des températures froides mais positives entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ . En période hivernale il est important d'être vigilant à la maîtrise du circuit froid des vaccins et de faire attention à la température dans les véhicules de transport (risque de dépassement de la température maximale autorisée en cas de chauffage ou risque de recongélation en l'absence de chauffage dans le véhicule)

7) Pour le vaccin COMIRNATY, à partir de combien temps hors du congélateur le vaccin est considéré comme décongelé et ne peut plus être replacé dans l'enceinte du congélateur pour un stockage à long terme ?

**3 minutes**. Les plateaux porte-flacons dont le couvercle est ouvert, ou les plateaux porte-flacons contenant moins de 195 flacons, peuvent être sortis du congélateur ( $< -60^{\circ}\text{C}$ ) et rester à température ambiante ( $< +25^{\circ}\text{C}$ ) pendant un maximum de 3 minutes, le temps d'extraire les flacons ou pour leur transfert entre les zones de stockage à ultra-basse température.

Lorsque les plateaux porte-flacons sont remis au congélateur après avoir été exposés à la température ambiante, ils doivent rester au congélateur **pendant au moins 2 heures avant de pouvoir en être de nouveau sortis**.

8) Les vaccins stockés au congélateur peuvent-ils être manipulés régulièrement afin de pouvoir prendre juste la quantité nécessaire pour chaque nouvelle demande de vaccination ?

NON. Lorsque les plateaux porte-flacons sont sortis (moins de 3 minutes) puis remis au congélateur après avoir été exposés à la température ambiante, ils doivent rester au congélateur **pendant au moins 2 heures avant de pouvoir en être de nouveau sortis**. Dans ces conditions les quantités nécessaires doivent être anticipées pour limiter au maximum l'ouverture de l'enceinte réfrigérée.

9) L'aspect opalescent du vaccin COMIRNATY (vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer-BioNTech) une fois décongelé est-il normal ?

OUI. Après reconstitution d'un flacon avec 1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium 0,9%, le RCP du vaccin COMIRNATY précisent que « le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanc cassé, exempte de particules visibles ».

L'aspect trouble du vaccin est donc normal et ne doit pas conduire à une éviction de son utilisation.

### Questions bon usage du vaccin

10) Puis-je faire une injection de vaccin alors que je prends un traitement anticoagulant ?

OUI. La vaccination n'est pas contre-indiquée chez les patients sous anticoagulants ou ayant un trouble de l'hémostase en prenant les précautions nécessaires. La HAS souligne que la vaccination par voie IM est possible chez les patients sous anticoagulants dont leur traitement est équilibré (INR dans la cible thérapeutique pour les AVK, posologie adaptée pour les AOD) à conditions de respecter certaines précautions (injecter dans le muscle deltoïde, recourir à une aiguille de petit calibre, exercer une pression ferme au point d'injection sans masser ni frotter pendant au moins 2 minutes, informer du risque d'hématome). Pour les personnes présentant un trouble de l'hémostase, la vaccination par voie IM pourra être réalisée dans les mêmes conditions si l'intérêt de la vaccination l'emporte sur le risque.

11) Peut-on injecter le vaccin à ARNm ailleurs que dans le muscle deltoïde ?

NON. Si théoriquement rien ne s'y oppose, il est important de rappeler que les RCP des vaccins à ARNm contre la COVID-19 recommandent l'injection de ces vaccins en intramusculaire (IM) stricte, de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

La préférence pour la voie IM s'appuie sur des critères d'immunogénicité et de tolérance.

Si l'injection dans d'autres muscles, classiquement utilisés pour les injections IM, est envisageable, celle-ci ne doit pas être recommandée pour plusieurs raisons :

- **Risque d'injection sous-cutanée.** Le tissu graisseux sous-cutané n'est pas homogène sur le corps et peut rendre plus difficile l'accès à certains muscles, entraînant un plus grand risque d'injection en sous-cutané du vaccin et donc un risque de diminution voire perte d'efficacité. C'est le cas notamment du muscle grand fessier.
- **Risque de douleur.** La tolérance de l'injection peut varier en fonction des différents sites d'injection musculaire. Par exemple, l'injection IM dans le muscle droit de la cuisse est réputée comme particulièrement douloureuse.
- **Risque de lésion nerveuse périphérique accidentelle.** Certains muscles sont parcourus par des faisceaux nerveux d'importance qui, en cas de piqûre accidentelle, peut occasionner des lésions plus ou moins graves. C'est le cas notamment du muscle grand fessier, traversé par le nerf sciatique.
- **Risque d'injection intravasculaire du vaccin.** De la même façon, plus le muscle choisi est de taille importante, plus le risque de trouver des vaisseaux sanguins de gros calibre est important. Cela augmente ainsi le risque d'injecter de façon accidentelle le vaccin en intravasculaire, alors qu'aucunes données d'efficacité et de tolérance ne sont disponibles. Rappelons que l'injection en IM dans les muscles de grande taille impose la pratique du contrôle du retour veineux avant l'injection du produit. Cette pratique est non nécessaire pour le muscle deltoïde, car traversé par de petits vaisseaux. Par ailleurs, l'injection dans le muscle deltoïde permet de limiter le risque d'hématome en cas d'injection chez un patient traité par anticoagulant.

**12) Le vaccin COMIRNATY ne doit pas être utilisé en injection sous-cutanée, cependant Santé Publique France a fourni des aiguilles communément utilisées pour la voie sous-cutanée pour faire les injections, est-ce une erreur ?**

NON. La population cible de la première vague de vaccination est constituée essentiellement par des personnes âgées pour lesquelles souvent l'épaisseur de la peau est faible. Les aiguilles de 16 mm permettent de faire des injections intramusculaires pour ces personnes. Ces aiguilles ne sont cependant pas adaptées en cas de surpoids puisqu'elles ne permettraient pas de franchir le tissu adipeux sous cutané.

**13) Pourra-t-on se faire vacciner par deux vaccins différents entre la première et la deuxième injection ?**

NON. Il n'y a actuellement pas de données sur l'interchangeabilité des vaccins pour la 2<sup>ème</sup> dose après l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose. En l'état actuel des connaissances, les personnes ayant reçu une dose d'un vaccin devront recevoir la deuxième dose du même vaccin.

**14) La deuxième dose de vaccin est-elle nécessaire ?**

OUI. Actuellement les données d'efficacité disponibles et évaluées concernant les vaccins contre la COVID-19 ont porté sur des schémas exclusivement à deux doses de vaccins fait à 3 ou 6 semaines d'intervalle en fonction du laboratoire fabricant. Pour cette raison et en l'absence de données plus précises sur l'efficacité d'une vaccination reposant sur une seule dose, la France a décidé de rester sur le schéma connu et validé en deux injections.

Les études ont montré que pour les vaccins des laboratoires Pfizer et MODERNA une protection assez importante (60 à 80% d'efficacité) contre la COVID-19 apparaît à partir de la deuxième semaine suivant l'injection et avant l'injection de la seconde dose. C'est pour cette raison que certains pays, comme l'Angleterre, ont décidé de reporter la seconde dose au-delà du délai préconisé par les fabricants. Cependant, la deuxième dose de vaccin est souvent nécessaire pour assurer un maintien dans le temps de l'immunité générée. Actuellement, nous n'avons pas de données sur l'efficacité et la durée de l'immunité du schéma en une dose retenue par l'Angleterre.

**15) Est-ce que les enfants sont concernés par la vaccination contre la COVID-19 ?**

NON. Rappelons tout d'abord que les enfants ne sont généralement pas à risque de forme sévère de COVID-19. Par ailleurs, il n'existe pas à ce jour de vaccin validé contre la COVID pour la population pédiatrique. Les deux vaccins actuellement approuvés sont autorisés pour les personnes âgées de 16 ans ou plus pour le vaccin COMIRNATY® (laboratoire BioNTech-Pfizer), ou de 18 ans ou plus pour le vaccin à ARNm Moderna (laboratoire Moderna-NIAID). Ces deux laboratoires pharmaceutiques ont débuté des études cliniques chez les enfants âgés d'au moins 12 ans (en octobre 2020 pour le laboratoire BioNTech-Pfizer et en décembre pour le laboratoire Moderna-NIAID) et un vaccin pédiatrique pourrait être disponible au plus tôt fin 2021. En attendant, il n'est pas possible d'utiliser tels quels chez l'enfant les vaccins développés pour l'adulte car le système immunitaire de l'enfant est différent de celui de l'adulte. Il faut encore vérifier que la vaccination fonctionne correctement chez les enfants et déterminer précisément le bénéfice d'une telle pratique pour envisager d'autoriser un vaccin ciblant cette population spécifique.

### 16) Quels sont les risques en cas d'injection par erreur d'un flacon entier de COMIRNATY (entre 5 et 6 doses) ?

Les risques attendus sont essentiellement bénins. Il y a un risque de douleur mécanique au niveau du site d'injection, probablement liée au volume injecté. Le volume maximal d'un flacon entier du vaccin COMIRNATY (contenant 6 doses) est de 2,25 mL. Les volumes injectables en voie IM varient en fonction du site d'injection, allant de 0,5 à 1 mL dans le deltoïde jusqu'à 5 mL dans le muscle vaste externe de la cuisse par exemple.

Concernant la tolérance, des données sur les surdosages ont été documentées pour quelques participants inclus dans l'essai clinique du vaccin COMIRNATY® ainsi que pour quelques patients lors de la campagne de vaccination en France. Aucun signalement d'augmentation de la réactogénicité ni d'effets indésirables grave n'a été signalé à ce jour pour ces patients. En cas de surdosage, il est cependant recommandé de renforcer la surveillance du patient.

### Questions diverses

#### 17) Le vaccin COMIRNATY, tozinameran, contient-il des adjuvants métalliques ?

NON. Les vaccins à ARN en général et le vaccin COMIRNATY (vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer BioNTech) en particulier n'ont pas besoin d'adjuvant pour assurer une immunogénicité.

#### 18) Pourquoi les personnes âgées sont-elles les premières à se faire vacciner ?

Deux éléments principaux ont été considérés pour le choix de prioriser les personnes âgées. La quantité de vaccin disponible initialement et le bénéfice attendu de la vaccination. Les personnes âgées sont les personnes les plus à risque de faire une forme grave de COVID-19. Or, les vaccins ont actuellement montré une forte efficacité pour diminuer la prévalence de la maladie. C'est donc dans la population âgée que nous pourrions avoir l'impact le plus fort des bénéfices de la vaccination. Dans la mesure où le vaccin n'est pas encore disponible en quantité suffisante pour vacciner tout le monde il a été choisi de prioriser les personnes les plus fragiles.

#### 19) Existe-t-il une différence entre les effets indésirables des vaccins « classiques » et ceux déjà disponibles pour lutter contre la COVID-19 ?

NON. Les effets secondaires de type inflammatoire sont les mêmes, qu'ils soient locaux (douleur/rougeur/gonflement au point d'injection) ou généraux (fièvre, fatigue, maux de tête, courbatures, etc.). Leur durée est la même (1 à 3 jours en moyenne). Leur fréquence dépend de la force de réaction du système immunitaire, donc du vaccin, mais aussi de l'âge, de l'état de santé, etc. A ce stade, des effets secondaires graves (allergies, maladies auto-immunes provoquées par la vaccination, ou autres...) n'ont pas encore été identifiés. Mais le suivi n'est pas encore terminé puisqu'il faut un recul minimum de 6 mois.

#### 20) Pour les patients souffrant d'un déficit en G6PD, l'injection d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 risque-t-elle d'entraîner une hémolyse ?

NON. Les vaccins et leurs constituants ne sont pas connus pour déclencher des hémolyses chez les patients souffrant d'un déficit en G6PD. Les vaccins à ARNm contre la COVID-19 ne contiennent pas d'adjuvant car ils peuvent à eux seuls stimuler suffisamment le système immunitaire.

Les excipients présents dans le vaccin COMIRNATY (vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer BioNTech) et Vaccine Moderna (laboratoire Moderna-NIAID) ne figurent pas dans le référentiel des médicaments

responsables d'une hémolyse chez les sujets déficitaires en G6PD, édité par l'ANSM en 2014 et mis à jour en 2019.

### 21) La prise d'un traitement antiviral peut-elle interagir avec l'efficacité des vaccins anti COVID-19 ?

NON. En l'état des connaissances actuelles, il ne semble pas y avoir d'interactions entre les antiviraux (toutes classes confondues) et le vaccin COMIRNATY (vaccin à ARNm du laboratoire Pfizer BioNTech) et Vaccine Moderna (laboratoire Moderna-NIAID). Les vaccins à ARNm fonctionnent en utilisant le matériel enzymatique cellulaire du corps humain pour traduire l'ARNm vaccinal en protéine S. Les antiviraux ont pour cibles principalement les enzymes virales des cycles de la réplication des virus et non les enzymes humaines. Si certains antiviraux agissent sur des protéines de surface des virus, aucun ne cible la protéine S du SARS-CoV-2 et en conséquent aucun ne peut donc altérer l'efficacité du vaccin.

Il faut signaler cependant que la prise d'un antiviral peut constituer le signe du traitement d'une infection aigüe. Par conséquent, il convient de signaler systématiquement la prise d'antiviral au moment de la visite pré-vaccinale. Le médecin pourra alors juger s'il convient de vacciner immédiatement ou de décaler la vaccination.