

OPTIMISATION DES DOSES DE VACCINS CONTRE LA COVID-19 : UN PROBLEME DE DISPOSITIFS MEDICAUX

OPTIMIZATION OF COVID-19 VACCINE DOSES: A MEDICAL DEVICE ISSUE

LESOURD François¹, LHERMITTE Roxane¹, BACLE Astrid^{1,3}, LE DARE Brendan^{1,2}, LURTON Yves¹.

1 Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Service Pharmacie, F-35000 Rennes, France.

Auteur correspondant : Dr. Yves Lurton, Service Pharmacie, CHU Pontchaillou, 2 Rue Henri Le Guilloux, F35000 Rennes, France. <u>yves.lurton@chu-rennes.fr</u>

RESUME

Quatre vaccins sont disponibles en 2021 en France pour lutter contre la pandémie à COVID19 : ComirnatyTM, VaxzevriaTM, SpikevaxTM et JMJ VaccineTM. L'objectif de notre étude est d'analyser les dispositifs médicaux utilisés pour la vaccination afin de déterminer ceux permettant l'extraction d'un maximum de doses des flacons de vaccin. Quatre types de seringues ont été évaluées, avec ou sans aiguille sertie, avec piston plat ou avec piston rentrant dans le cône Luer. Sur les seringues, le volume mort (VM) et la justesse du volume injecté aux graduations utilisées pour les vaccins ont été testés suivant la norme NF EN ISO 7886-1. Les seringues les plus performantes sont celles à aiguille sertie qui avec un volume mort de moins de 5 μL permettent l'extraction de 7 doses/flacon de ComirnatyTM, 13 doses/flacon de VaxzevriaTM, 12 doses/flacon de SpikevaxTM et 6 doses/flacon de JMJ Vaccine. La justesse de la graduation varie suivant les seringues et pour une même seringue, le VM peut différer en fonction de la marque de l'aiguille qui lui est associée. Le

² Univ Rennes, INSERM, INRAE, CHU Rennes, Institut NuMeCan (Nutrition, Metabolisms and Cancer), Réseau PREVITOX, Rennes, France.

³ Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

VM des combinaisons seringue/aiguille apparait comme le facteur déterminant pour l'extraction de doses supplémentaires des flacons de vaccins. Nos résultats ont permis de baser les choix de ces dispositifs sur des critères objectifs dans notre centre afin d'exploiter au maximum le volume de vaccin contenu dans chaque flacon.

Mots clés: Vaccin, volume mort, seringue, aiguille, COVID-19

ABSTRACT

Four vaccines are available in 2021 in France to fight the COVID-19 pandemic: ComirnatyTM, VaxzevriaTM, SpikevaxTM and JMJ VaccineTM. The objective of our study is to analyze the medical devices used for vaccination to determine which ones allow the extraction of a maximum number of doses from vaccine vials. Four types of syringes were evaluated, with or without a fixed-needle syringe, with a flat plunger or with a plunger that fits into the Luer cone. On these syringes, the dead volume (DV) and the accuracy of the injected volume at the graduations used for the vaccines were tested according to the NF EN ISO 7886-1 standard. The best performing syringes were those with a fixed-needle syringe and a DV of less than 5 μL, which allowed the extraction of 7 doses/vial of ComirnatyTM, 13 doses/vial of VaxzevriaTM, 12 doses/vial of SpikevaxTM and 6 doses/vial of JMJ VaccineTM. Accuracy of graduation varies between syringes and for the same syringe, the DV may differ depending on the brand of needle associated with it. The DM of the syringe/needle combinations appears to be the determining factor for the extraction of additional doses from vaccine vials. Our results allowed us to base the choice of these devices on objective criteria in our vaccination center in order to extract the maximum volume of vaccine contained in each vial.

Keywords: Vaccines, dead volume, syringe, needle, COVID-19

I. <u>INTRODUCTION</u>:

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) s'est propagée dans le monde entier depuis décembre 2019. Seulement 10 mois après le premier séquençage du génome du SARS-Cov-2, la mise à disposition de vaccins efficaces représente le premier grand espoir pour la lutte contre la pandémie. Le 21 décembre 2020, le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 a été autorisé en Europe sous le nom de ComirnatyTM, composé de deux doses (0,3 mL chacune) administrées par voie intramusculaire, à 3 semaines d'intervalle (1). Chaque flacon (contenant 0,45 mL à diluer avec 1,8 mL de chlorure de sodium 0,9 %) répond aux exigences de la Pharmacopée européenne, permettant d'obtenir cinq doses à l'aide d'une seringue dont la capacité n'excède pas trois fois le volume à mesurer, et munie d'une aiguille 21G d'une longueur minimale de 2,5 cm (2). Le 8 janvier 2021, l'Agence Européenne des Médicaments a annoncé que six doses pouvaient être extraites d'un seul flacon à l'aide de seringues et/ou d'aiguilles présentant un faible volume mort, c'est-à-dire ne dépassant pas 35 μL pour la combinaison seringue/aiguille (3). Dans ce contexte, le laboratoire Pfizer a procédé à la

modification du résumé des caractéristiques du produit du vaccin ComirnatyTM, en mentionnant que six doses pouvaient être extraites d'un seul flacon (4).

Les 6 et 29 janvier 2021, les vaccins COVID-19 de Moderna (Spikevax™) et AstraZeneca

(Vaxzevria[™]) ont été respectivement approuvés en Europe, rejoignant le vaccin PfizerBioNTech dans la lutte contre la pandémie (5–8). Ces deux vaccins consistent également en deux doses (0,5 mL chacune et un volume théorique de 5 mL par flacon équivalent à 10 doses) administrées par voie intramusculaire à 4 ou 12 semaines d'intervalle, respectivement. Enfin, le vaccin COVID-19 de Johnson&Johnson (JMJ Vaccine[™]) a été approuvé en Europe le 11 mars 2021, différant des autres spécialités par son injection unique de 0,5 mL (2,5 mL par flacon équivalent à 5 doses). A partir de 3 mois après la primovaccination, une dose de rappel est recommandée avec un vaccin à ARNm (0,25 mL Spikevax[™] et 0,5 mL pour Comirnaty[™]).

A ce jour, aucune modification des résumés des caractéristiques du produit concernant l'extraction de doses supplémentaires n'a été publiée et aucune étude n'a été réalisée pour proposer des recommandations sur l'utilisation d'un matériel adapté. Cependant, l'existence d'un suremplissage permettant de satisfaire à l'essai de volume extractible des préparations parentérales requis par la Pharmacopée Européenne autorise l'extraction théorique de doses additionnelles à partir d'un seul flacon en utilisant des combinaisons seringue/aiguille à faible volume mort.

L'objectif de cette étude est de déterminer les dispositifs médicaux permettant d'obtenir l'extraction du maximum de doses des différents flacons de vaccin en analysant l'ensemble des facteurs intervenant dans la préparation des doses injectées : facteurs opérateurs dépendants, volume réel de vaccin contenu dans chaque flacon, caractéristiques de la combinaison seringue/aiguille. Les différences de caractéristiques entre les dispositifs médicaux utilisés pour la campagne de vaccination qui apparaissent anodines en pratique courante, prennent toute leur importance dans le contexte de pénurie initiale. La connaissance objective et précise de ces caractéristiques permet d'optimiser le choix des dispositifs afin d'exploiter au maximum le volume de vaccin contenu dans ces flacons multi-doses.

II. METHODOLOGIE:

L'ensemble des mesures a été réalisé par gravimétrie à l'aide d'une balance Sartorius ME254S-OCE, précision 0,0001 mg (certification APAVE juillet 2020).

2.1. Matériel

Les vaccins Pfizer-BioNTech (PB), AstraZeneca (AZ), Moderna (MOD) et Johnson&Johnson (JJ) ont été livrés par l'organisme Santé Public France à notre établissement. Quatre types de seringues ont été utilisés (figure 1A, B) ainsi que deux types d'aiguilles détachables (25G - 16 mm ou 25G - 25 mm). Le détail des références est présenté en figure 4.

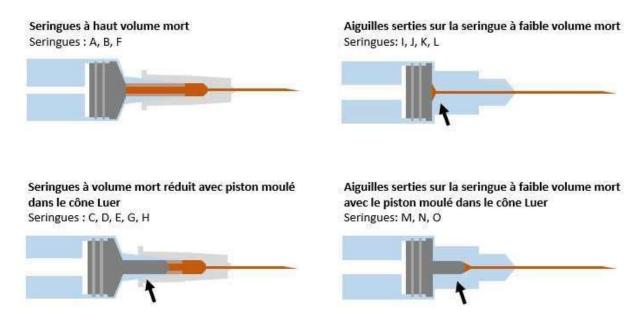


Figure 1A: Différents types de combinaison seringue/aiguille utilisés au cours de l'étude. Seringue et aiguille à haut volume mort (A, B, F), seringue modifiée à volume mort réduit avec piston moulé sur le cône Luer (C, D, E, G, H), aiguille à faible volume mort sertie sur la seringue (I, J, K, L) et aiguille à faible volume mort sertie sur la seringue avec pistons moulés sur le cône Luer (M, N, O).

| Seringue (référence) | | Aiguille (Si fournit avec reference ou sertie sur la sering | Lieux de fabrication | Photos | Intervalle de l'échelle |
|----------------------|---|--|--|--|----------------------------|
| A | PENTAFERTE (ref 002022140) | | PENTAFERTE ITALIA s.r.1 Loc. Nocella S.P. 262 64012 CAMPLI (TE) ITALIE | STATE OF THE PROPERTY OF THE P | 0,01 mL |
| В | BD PLASTIPAK (ref 303172) | | Becton Dickinson S.A Camino de Valdeoliva, s/n, 28750 San Augustin del Guadalix, Madrid, Espag | # OBJECT OF THE PROPERTY OF TH | 0,01 mL |
| F | PENTAFERTE Sante Publique France (ref 202214H58F) | 25G, 16mi | PENTAFERTE ITALIA s.r.l Viale Piane Nocella, 23 64012 CAMPLI (TE) - ITALIE | TPENTS International content convenience and content conten | 0,01 mL |
| С | BBRAUN INJEKT-F (ref BBR_9166017V) | | B. BRAUN Melsungen AG. CarlBra Straße 1. 34212 Melsungen. Allemagne | 0.1 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 | 0,01 mL |
| D | DOVILAB (ref 13101LS) | | Jiangsu Jichun Medical Devices CO., Ltd Zhenglu Town, Tianning 212111, Jiangs Chine | SERINGUE A USAGE UNIQUE - 1ML A Commence date ou except in parce, see of these. So fail of a la luminer. A Commence date ou except in parce, see of these. So fail of a la luminer. A Commence date ou except in parce, see of these. So fail of a la luminer. A Commence date of the interventional seed out of parcel interventional seed out of parcel interventional seed out of parcel intervention. Seed out of the intervention of control in the intervention of cont | 0,05 mL |
| E | DOVILAB (ref 13111LS) | 25G, 25mi | Jiangsu Jichun Medical Devices CO., Ltd No. 98, Baiyang Bridge, Zhenglu Town, Tianning 213111, Jiangsu, Chir | SERINGUE A USAGE UNIQUE AVEC AIGUILLE - 1ML Accommendation on informations, sould but A fiber on its human- Accommendation on informations, sould but A fiber on its human- Market reduction Office fiber reduction Offic | 0,02 mL |
| G | SOL-M (ref 181025S) | 25G, 16mi | Sol-Millennium Medica Inc. 1735 North Brown Road, Suite 120, Lawrenceville, GA 30043, USA 404-97322 | SOL-M ¹⁷ TB Slip Tip Syringe Section of the sec | 0,01 mL |
| н | Not specified | 25G, 25 m | Zhejiang Huafu Medical Equipment Co., Ltd 668 Xiroding 1 ST RD, 314200 Pinghu Province de Zhejiang, Ch | Disposable Syringe with Needle 1ml 25G*25mm Satisfaction Conceptingment | 0,02 mL |

| I | SOL-M (ref 181023) | 23G, 25 mi | Sol-Millennium Medici Inc. 1735 North Brown Road, Suite 120, Lawrenceville, GA 30043, USA 404-97322 | SOL-V. TB Syringe with Fixed Needle Southern South | 0,01 mL |
|---|--|-------------|---|--|---------|
| J | Not specified | 25G, 25 mi | Hunan Pingan Medical Device Technology Co.,Ltd Add: No. 8 Industrial Avenue, Li County Economic Development Zone, Province de Hunan, Chi | Sterile Hypodemic springer for Single Use Mortifur Jahl Morti, Pick-Inschlade (Princip Oster) Mortifur Jahl Morti, Pick-Inschlade (Princip Oster) Mortifur Jahl Mortifur Jahl Mortifur (Pick-Inschlade (Princip Oster) Mortifur Jahl Mortifur (Pick-Inschlade (Pick-Inschl | 0,02 mL |
| К | BD PLASTIPAK - Sub-Q (ref NS/BD305501) | 26G, 12.7 m | Becton Dickinson S.A Camino de Valdeoliva, s/n, 28750 San Augustin del Guadalix, Madrid, Espag | BD Plastipak™ 1mL Sub-Q 10 0,45mm (26G) x 12,7mm | 0,01 mL |
| L | INI (no reference specified) | 25G, 25 mi | Zhejiang INI Medical Devices Co., Ltd. Add: No. 251 Jifeng Road, Yongzhong Subdistrict, Longwan District, Wenzhou 325024 Zhejiang P.R. Chine | Sterile Syringes For Single Use **International Control Market Control Contro | 0,01 mL |
| М | BD Flu+ | 25G, 25 mi | Becton Dickinson S.A, Fraga (Huesca), Espagne | BIDETICAL STATE OF BD Control of the control of | 0,25 mL |
| N | BD Flu+ | 25G, 16 mi | Becton Dickinson S.A, Fraga (Huesca), Espagne | I+ Indiced Superant | 0,25 mL |
| o | BD Flu+ | 23G, 25mi | Becton Dickinson S.A, Fraga (Huesca), Espagne | BECOME AND STATE OF THE PROPERTY OF THE PROPER | 0,25 mL |

 $Figure\ 1B: Photos\ des\ différents\ dispositifs\ m\'edicaux\ utilis\'es\ dans\ l'\'etude$

2.2. Densité de la solution vaccinale

La densité des vaccins a été déterminée par pesée de 100 µL de vaccin prélevés avec une micropipette de 100 µL (Sartorius, Göttingen, Allemagne) sur le reliquat contenu dans 5 flacons des différents vaccins retournés par le centre de vaccination de l'établissement.

2.3. Volume de remplissage des flacons de vaccin

Les flacons ont été numérotés et pesés avant d'être livrés au centre de vaccination. Une fois les flacons retournés à la pharmacie après administration des doses, ils ont été ouverts, vidés, séchés à l'étuve puis pesés. La différence de poids entre le flacon plein et le même flacon vide, en tenant compte de la densité de la solution vaccinale, donne accès au volume de remplissage du flacon de vaccin.

2.4. Justesse des graduations

La justesse des graduations des seringues de 1 mL et 3 mL a été déterminée par prélèvement de 0,3 mL, 0,5 mL et 1,8 mL d'eau distillée et pesée du volume expulsé, essai réalisé en aveugle par 5 opérateurs sur 10 échantillons pour chaque seringue. Les résultats ont été comparés aux « tolérances sur les capacités graduées » de la norme NF EN ISO 7886-1.

2.5. Répétabilité inter et intra-opérateur

La répétabilité du remplissage des seringues a été évaluée aux volumes de 1,8 mL (seringue 3 mL Dovilab), 0,3 mL (seringue BD 1 mL Plastipak 303172) et 0,5mL (seringue 1 mL B.Braun Injekt-F BBR_9166017V), par pesée du volume expulsé. Chaque expérimentation a été réalisée en aveugle par 10 opérateurs sur 10 échantillons (5 opérateurs pour le volume de 0,5 mL).

2.6. Volumes morts des différentes combinaisons seringue/aiguille

Les volumes morts des différentes combinaisons seringue/aiguille ont été mesurés conformément à la norme NF-EN ISO 7886-1 annexe C. Chaque combinaison seringue/aiguille a été pesée avant et après le prélèvement et l'expulsion d'un volume de 0,3 mL d'eau distillée. Le volume d'eau distillée restant dans les combinaisons seringue/aiguille après avoir vidé la seringue correspond au volume mort. Chaque expérimentation a été réalisée sur 5 échantillons par seringue.

2.7. Nombre de doses extractibles

Le nombre de doses extractibles a été calculé de façon théorique à partir du volume contenu dans chaque flacon et du volume prélevé pour chaque seringue (volume injecté + volume mort). Ce nombre a été confirmé par le retour d'expérience des opérateurs du centre de vaccination et pour les seringues non distribuées au centre, sur des flacons ayant subi une rupture de la chaine du froid. Ces flacons ont également permis de réaliser le test de volume extractible des préparations parentérales de la Pharmacopée Européenne qui spécifie l'utilisation d'une seringue dont la capacité ne dépasse pas trois fois le volume à mesurer, équipée d'une aiguille 21G d'une longueur minimale de 25 mm (2).

2.8. Analyse statistique

Les données ont été exprimées en moyenne ± écart type. Les différences inter-opérateurs ont été analysées par une analyse de variance à sens unique (ANOVA). La significativité des différences intergroupes dans l'expérience du biais de surdilution a été déterminée à l'aide d'un test de Mann-Whitney. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Prism (version 5.0, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Tous les tests étaient bilatéraux, et le seuil de significativité statistique a été fixé à p<0,05.

III. RESULTATS ET DISCUSSION:

3.1 Densité et volume de remplissage des vaccins

La densité des 4 vaccins a été mesurée à 1 permettant d'assimiler le poids des échantillons à leur volume.

Le volume de vaccin contenu dans chaque flacon figure dans le tableau I: Tableau I: volume de vaccin mesuré

| | Nombre de flacons | Volume mesuré | Volume théorique (RCP) |
|-------------------|-------------------|--------------------------|------------------------|
| Pfizer (PB) | 50 | 0,472 mL <u>+</u> 0,003 | 0,450 mL |
| Moderna (MOD) | 15 | 6,518 mL <u>+</u> 0,042 | 5 mL |
| Astra Zeneca (AZ) | 15 | 6,653 mL <u>+</u> 0,043 | 5 mL |
| Janssen (JJ) | 5 | 3,194 mL <u>+</u> 0,0036 | 2,5 mL |

3.2 Volume de dilution du vaccin Pfizer

Seul le vaccin Pfizer doit être dilué par 1,8 mL de chlorure de sodium 0.9% amenant le volume réel de vaccin à 2,27 mL (figure 2-A). La justesse de la seringue Dovilab 3 mL (1,7984 ± 0,0120) à la graduation 1,8 mL, mesurée en aveugle par 10 opérateurs sur 10 échantillons chacun, est meilleure que celle de la seringue Becton BD 3 mL référence 309658 (1,7585 mL ± 0,0078) (figure 2-C-D). L'expérience du centre de vaccination confirme que cette différence significative (p<0,0001) est susceptible de compromettre l'extraction de la 7ème dose du vaccin PB. Sur cette évaluation, le premier essai de chaque opérateur a également montré que 9 opérateurs sur 10 ont ré-injecté de façon réflexe le volume de liquide (volume mort de l'aiguille) surgissant dans la seringue lors de la remontée du piston pour l'égalisation de pression (procédure Pfizer). Les essais ont donc été réalisés avec ou sans réinjection de ce volume mort. Le volume injecté moyen avec ou sans injection de ce volume mort était respectivement de 1,826 mL (±0,003) et 1,790 mL (±0,002) (figure 2-B). L'essai ne révèle par contre aucune différence inter et intra-opérateur sur l'injection du volume de dilution (Figure 2-C).

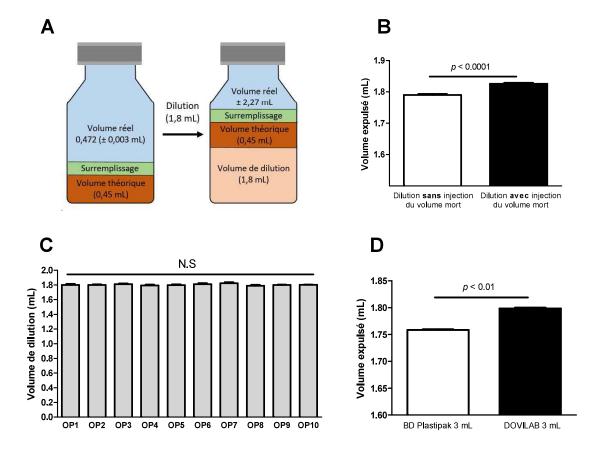


Figure 2 : Détermination des volumes de dilution selon les opérateurs. (A) Protocole de dilution du vaccin Pfizer-BioNTech nécessitant 1,8 mL. (B) Impact du biais de surdilution sur la dilution des flacons de vaccin. (C) Mesure du volume de dilution de 1,8 mL effectuée par 10 opérateurs à l'aide d'une seringue DOVILAB de 3 mL. (D) volume administré par une seringue BD 3 mL ou une seringue DOVILAB 3 mL. Les données sont indiquées comme la moyenne ± écart type sur dix mesures réalisées indépendamment et en aveugle, par 10 opérateurs. N.S : non significatif; OP : opérateur.

3.3 Volume extractible selon la Pharmacopée Européenne

Le test de volume extractible de la Pharmacopée Européenne, réalisé avec une seringue Becton Plastipak 1 mL (référence 303172) et une aiguille 21G 40 mm B.Braun Sterican (référence 4670045S-01) sur 5 flacons PB ne permet de prélever que 5 seringues de 0,3 mL. La modification du RCP du vaccin Pfizer ComirnatyTM donnant officiellement la possibilité de réaliser 6 doses avec un flacon rend de fait ce vaccin non conforme à l'essai de volume extractible des préparations parentérales de la Pharmacopée Européenne.

3.4 Répétabilité et reproductibilité du volume injecté

Comme pour les seringues de dilution, les essais de répétabilité et reproductibilité effectués à la graduation 0,3 mL (Figure 3-A) ou 0,5 mL (Figure 3B) ne montrent pas de variabilité inter et intra-opérateur.

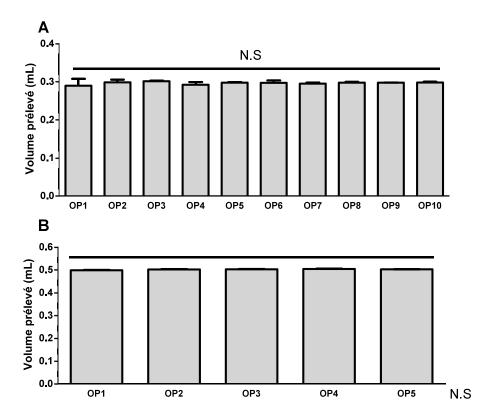


Figure 3 : Détermination des volumes de prélèvement en fonction des opérateurs. (A) Mesure du volume de prélèvement de 0,3 mL par 10 opérateurs avec la seringue BD PLASTIPAK (référence 303172). (B) Mesure du volume de prélèvement de 0.5 mL par 5 opérateurs utilisant la seringue BBRAUN INJEKT-F (référence BBR_9166017V). Les données sont indiquées comme la moyenne ± écart type sur 10 mesures réalisées de manière indépendante et en aveugle. N.S : non significatif ; OP : opérateur.

3.5 Volumes morts des combinaisons seringue/aiguille

Les volumes morts des différentes combinaisons seringue/aiguille évaluées sont retrouvés figure 4 avec pour chaque vaccin, le nombre de doses extractibles.

Les seringues à haut volume mort, Becton Plastipak, Pentaferte, avec des volumes morts variant de 75 à 100 μ L en fonction de l'aiguille qui leur est associée ne permettent pas l'extraction de doses supplémentaires. Une première amélioration a été apportée avec les seringues à piston moulé rentrant dans l'embout Luer, Dovilab, B.Braun, avec une réduction du volume mort jusqu'à 50 μ L. Là encore, le volume mort est directement relié à l'aiguille associée (tableau II). Cette variation peut être attribuée à des embases de volumes différents et/ou à un enfoncement plus ou moins important de l'embout de la seringue dans l'embase de l'aiguille.

Tableau II : variation du volume mort en fonction de l'aiguille associée

| Seringue 1ml | Aiguille 25G 25mm | Volume mort |
|---------------------------|-----------------------|--------------------|
| Dovilab 13101LS | Medtronic Monoject | 0,0495 mL + 0,0055 |
| Dovilab 13101LS | Terumo Neolus NN2525R | 0,0767 mL + 0,0085 |
| Dovilab 13101LS | B.Braun Sterican | 0,0653 mL + 0,0053 |
| Dovilab + aiguille 25G 13 | 0,0469 mL + 0,0127 | |

A l'exception des seringues BD Flu, moins performantes (volume mort de l'ordre de 20 μ L), les seringues à aiguille sertie, avec un volume mort inférieur ou égal à 5 μ L permettent l'extraction du maximum de doses : 7 doses pour Pfizer, 13 pour Astra Zeneca, 12 pour Moderna et 6 pour Johnson&Johnson.

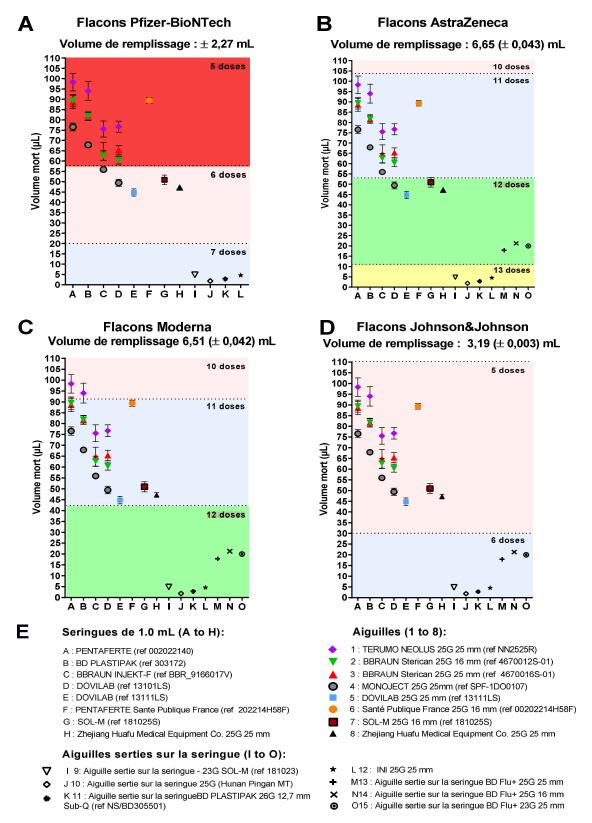


Figure 4 : Nombre de doses de vaccin COVID-19 extractibles en fonction des combinaisons seringue/aiguille. Volume réel des flacons de vaccins (A) Pfizer-BioNTech, (B) AstraZeneca, (C) Moderna, (D) Johnson&Johnson associé au nombre de doses extractibles d'un seul flacon selon différentes combinaisons seringue/aiguille. (E) Références des seringues et aiguilles. Les données sont indiquées comme la moyenne ± écart type sur au moins cinq mesures par combinaison seringue/aiguille.

3.6 Justesse de la graduation des seringues d'injection

La justesse des graduations est variable suivant les seringues que ce soit à la graduation 0,3 mL (figure 5-B) certaines prélevant plus de 0,32 mL (seringue A) ou à la graduation 0,5 mL (figure 5-C) avec plus de 0,51 mL (seringues A, F, L, M, N, O) ou moins de 0,49 mL (seringues J, K). Deux seringues M et O ne répondent pas aux spécifications de la norme NFEN ISO 7886-1 : Tolérance sur les capacités graduées- tableau 1 (figure 5A, 5C).

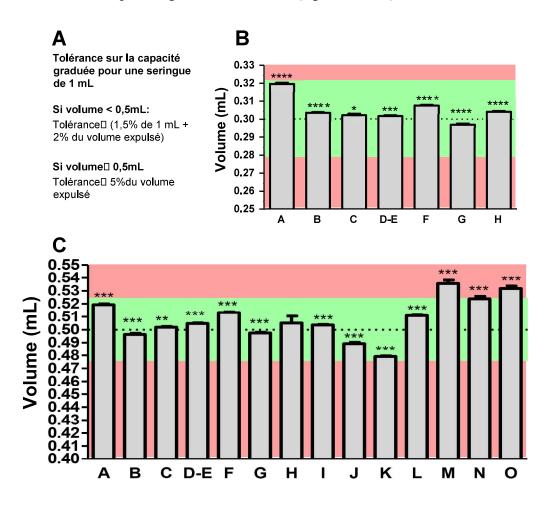


Figure 5 : Précision de la graduation de la seringue à 0,3 et 0,5 mL. La ligne pointillée indique le volume théorique de 0,3 ou 0,5 mL. Conformément à la norme NF-EN ISO 7886-1, la plage des valeurs acceptables de précision de la seringue a été représentée en vert (0,3 mL \pm 0,021 mL et 0,5 mL \pm 0,025 mL). Les valeurs hors limites sont représentées en rouge. Les données sont indiquées comme la moyenne \pm écart-type de dix mesures effectuées par dix opérateurs indépendants en aveugles (100 mesures par seringue).

Il est difficile de savoir si l'injection d'une quantité légèrement insuffisante de vaccin puisse diminuer son efficacité. A l'inverse, s'il est peu probable que ces variations soient à l'origine d'un surdosage, elles peuvent compromettre les chances d'extraire des doses supplémentaires d'un flacon.

IV. CONCLUSION:

Le volume mort des combinaisons seringue/aiguille apparait comme le facteur déterminant pour l'extraction de doses supplémentaires des flacons de vaccins, les seringues à aiguille sertie permettant d'exploiter au mieux le sur-remplissage des flacons. Pour le vaccin Pfizer, une attention particulière doit être apportée au choix de la seringue de dilution qui peut compromettre l'extraction de la 7^{ème} dose.

L'obtention de doses supplémentaires de vaccin COVID-19 ne dépend pas des opérateurs mais des dispositifs médicaux utilisés. Nos résultats ont permis de baser les choix de ces dispositifs sur des critères objectifs et de conforter les opérateurs de notre centre de vaccination dans leur capacité à exploiter au maximum le volume de vaccin contenu dans chaque flacon. Ils ont également permis d'apporter une aide à Santé Publique France, organisme chargé de l'approvisionnement des vaccins et de leurs dispositifs d'administration au niveau national, dans la recherche des dispositifs les plus adaptés.

VIII. CONFLITS D'INTERETS:

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer en lien avec le sujet présenté dans cet article.

IX. <u>REFERENCES</u>:

- 1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 31 déc 2020;383(27):2603-15.
- 2. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10th Edition | EDQM European Directorate for the Quality of Medicines [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition
- 3. Czarska-Thorley D. Extra dose from vials of Comirnaty COVID-19 vaccine [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/news/extra-dose-vials-comirnaty-covid-19-vaccine
- 4. Comirnaty: summary of product characteristics [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-eparproduct-information en.pdf
- 5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 4 févr 2021;384(5):403-16.
- 6. Glanville D. EMA recommends COVID-19 Vaccine Moderna for authorisation in the EU [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-modernaauthorisation-eu
- 7. Pinho AC. EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 5 mars 2021]. Disponible sur:

https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazenecaauthorisation-eu

8. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet Lond Engl. 9 janv 2021;397(10269):99-111.